

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Médicas – León.**



**Informe final de investigación  
para optar al título de:  
Doctores en Medicina y Cirugía**

Reacciones adversas al tratamiento de la enfermedad de Chagas en niños menores de 15 años en la comunidad de Cuje, municipio de Totogalpa, Madriz, I Trimestre del 2005.

**Autores:**

Br. Cesar Augusto Rivera  
Br. Luis Odorly Osorio Canales

**Tutor:**

Dr. Juan Almendárez Peralta.

**12 de Octubre del 2005.**

# Agradecimiento

- ✓ A Dios, nuestro dador de aliento y fortaleza Gracias por guiarnos por el camino de esfuerzo y sabiduría, para culminar este trabajo.
- ✓ A nuestros padres, por confiar en nosotros en cada momento, su amor y consejos que nos han servido para ser personas y no individuos.
- ✓ A nuestro tutor Dr. Juan Almendárez, Dra. Tercero y el Dr. Matute por el tiempo dedicado y conocimientos brindados para el éxito de nuestro trabajo.
- ✓ A los habitantes de la comunidad de Totogalpa por permitirnos trabajar con ellos.

## Resumen

En Nicaragua la enfermedad de Chagas, en algunas zonas es considerada endémica. En agosto del 2003 el MINSA realizo un estudio de seroprevalencia en varios municipios de los departamentos de Nueva Segovia y Madriz. Las localidades mas afectadas fueron Totogalpa en Madriz (14% de seroprevalencia en menores de 15 años) y Mozonte, en nueva Segovia 19%. De acuerdo a los registros de atención diaria de pacientes del puesto de salud de Cuje, Totogalpa del 2004, la primera causa de enfermedad de niños de 5 a 15 años fue la enfermedad de Chagas y la sexta causa en niños de 1 a 4 años.

Realizamos un estudio descriptivo de corte transversal, para establecer los procedimientos diagnósticos, describir los tipo de reacciones adversas al tratamiento y la frecuencia de reacciones factores sociodemográficos y el manejo de las reacciones adversas presentadas en niños menores de 15 años.

Nuestra población a estudio fueron todos los niños menores de 15 años, escolares y no escolares, de los 875 niños en los que se aplicaron las pruebas diagnosticas, 117 se confirmaron y recibieron tratamiento, todos los afectados son de origen rural y de predominio sexo femenino (53%).

Del total de pacientes que recibieron tratamiento a base de Benznidazol, el 73.7 presentaron reacciones adversas entre leves y moderadas. El 100% de los pacientes son de origen rural, los pacientes con la enfermedad de Chagas presentaban enfermedades carenciales asociadas, entre ellas parasitosis, anemia, desnutrición.

Las reacciones adversas se manejaron según sintomatología. Aunque el tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox esta en estos momentos lejos de ser el tratamiento ideal, logro demostrar mayor eficacia en niños menores de 15 años, que cursan en la fase aguda de la enfermedad, por lo que recomendamos crear programas que estén dirigidos a la capacitación del personal de salud en la detección, control y tratamiento de las reacciones adversas a los tripanozomicidas.

# Índice

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
Introducción.	1
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	5
Justificación	5
Objetivos	6
Marco teórico	7
Material y Método	50
Resultados	55
Discusión	72
Conclusiones	74
Recomendaciones	75
Referencias	76
Anexos	78

# I. Introducción

En América latina, aproximadamente 90 millones de personas se encuentran en grave riesgo de contraer la enfermedad de Chagas, se cobra hasta 50 mil vidas al año y afecta principalmente a comunidades pobres. Nicaragua no es una excepción, la enfermedad de chagas afecta a miles de personas en comunidades del norte y el centro del país (Matagalpa, Madriz y nueva Segovia). Las autoridades de salud en nuestro país están concientes de que se necesitan recursos para combatir y mejorar las herramientas de diagnostico y tratamiento. <sup>1</sup>

Se encuentra presente en casi toda Centroamérica y América del Sur, existiendo gran diversidad en cuanto a las formas de transmisión, características parasitarias y patología clínica de la misma. Se relaciona con el desarrollo económico y social afectando principalmente a los pobladores de las zonas rurales y peri urbanas <sup>2</sup>.

Los insectos triatomíneos, responsables del 80% de la infección por T. Curzi, existirán mientras persistan en nuestras poblaciones viviendas inadecuadas, migración frecuente y rápida urbanización, condiciones que influyen grandemente en el desarrollo de la enfermedad <sup>3</sup>.

En las últimas tres décadas se han incrementado considerablemente los conocimientos sobre la Enfermedad de Chagas, tanto entre los científicos como entre las autoridades sanitarias en general. Además se han incrementado las inversiones destinadas a la investigación sobre diversos aspectos de la enfermedad, con apoyo nacional e internacional teniendo como objetivo fundamental conocer la situación real epidemiológica en torno a esta patología, pero no se ha desarrollado ningún medicamento nuevo, los pacientes deben recibir tratamientos obsoletos, altamente ineficaces y con numerosos efectos secundarios. <sup>1,3</sup>.

Existe un tratamiento eficaz para los casos de infección congénita y los estados agudos y crónicos indeterminados de la enfermedad de Chagas. Pero ninguno de los medicamentos actuales Nifurtimox Y Benznidazol son ideales. Primero, no eliminan al parásito de la sangre en la fase crónica. Segundo, los medicamentos no son eficaces contra algunas variedades del parásito, dependiendo de la región. Tercero, muchos pacientes no terminan el tratamiento debido a los efectos secundarios y por que el tratamiento se demora 60 días y debe administrarse bajo supervisión del personal de salud.<sup>1</sup>

Las investigaciones realizadas en Nicaragua y muy particularmente en el territorio del SILAIS Madriz, han sido consideradas en base a investigaciones puntuales como zona endémica del Mal de Chagas no así en relación a reacciones adversas del medicamento y efectividad del mismo por tal razón se hace necesario realizar dicho trabajo de investigación para conocer las reacciones presentes en los menores de 15 años tratados con dichos medicamentos.<sup>1</sup>

## II. Antecedentes

La Enfermedad de Chagas constituye una amenaza permanente para los países latinoamericanos, con un total estimado de 100 millones de personas expuestas de forma permanente a la enfermedad y 16 a 18 millones de infectados por *T. Cruzy*.

La Enfermedad de Chagas, o Tripanosomiasis Americana, es propagada comúnmente por vectores en las zonas donde predomina la mala calidad de las viviendas, el hacinamiento y las deficientes condiciones higiénicas que facilitan la proliferación de los triatominos contribuyendo a mantener su ciclo doméstico.

En nuestro país se habla por primera vez de Tripanosomiasis Americana en 1949 al diagnosticar los dos primeros casos humanos de la enfermedad. Argüello Varela y Cortés.

En 1966 se llevó a cabo un estudio preliminar sobre la Tripanosomiasis Americana en Nicaragua por Urroz, Espinosa y Domínguez, quienes señalan al Departamento de Madriz como una posible zona endémica de importancia epidemiológica en el país, al diagnosticar en un lapso de diez meses once casos de infección por *Tripanosoma Cruzy*.

Otro estudio realizado en 1970, revela que en la infestación por triatominos en el país, las especies vectoriales existentes son: *Triatoma Dimidiata* y *Rhodnius Prolixus*, de los cuales el 13 y 87% respectivamente se encontraban infectados.

A pesar que desde los años 70 existían reportes clínicos de la presencia de la enfermedad de Chagas y de Triatominos en la zona Norte del país, es hasta la década de los 90, que el Ministerio de Salud realiza investigaciones en el ámbito nacional, con el propósito de conocer realmente cual es la situación epidemiológica de esta patología en el país y así poder contar con los elementos necesarios para su control.

En 1992-1993 el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) realiza una encuesta serológica en 19 bancos de sangre del Sistema Nacional de Salud con la participación de Cruz Roja Nacional, para conocer la seroprevalencia de T. Cruzy que estimara la magnitud del problema en la población adulta.

Se analizaron 12,125 muestras de las cuales 92 resultaron positivas para T. Cruzy. Los resultados revelan que la seroprevalencia encontrada a nivel nacional fue del 0.8%; sin embargo en los bancos de sangre de Somoto y Ocotal los valores correspondieron al 5.9 y al 5.2% respectivamente. <sup>2</sup>

Hasta la fecha se sabe que la zona más infestada por la enfermedad de Chagas es el departamento de Madriz, donde se encuentra la presencia de tres especies de vectores que transmiten la enfermedad de Chagas. Esto ha provocado la necesidad de implementar un programa de atención primaria para tratar dichos casos.

En Madriz no hay tratamiento accesible para la población debido a su alto costo, por lo que las industrias Farmacéuticas han centrado sus actividades de investigación y desarrollo en sectores en los que los beneficios sean acordes con las inversiones, y que se puedan administrar durante menos tiempo y que tengan menos efectos secundarios

.<sup>1</sup>



### **III. Planteamiento del problema**

¿Qué reacciones adversas pueden tener niños menores de 15 años tratados con Benznidazol en el manejo de la enfermedad de Chagas?

¿Qué circunstancias se asocian a la frecuencia de reacciones adversas?

### **IV. Justificación**

En el municipio de Totogalpa se ha dado inicio al tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en niños escolares y no escolares menores de 15 años. Debido a que no se dispone de información sobre la eficacia y las reacciones adversas al tratamiento tripanozomicida en niños menores de 15 años consideramos conveniente realizar un estudio sobre este tema en el municipio de Totogalpa del SILAIS Madriz, para brindar información que contribuyan a la implementación de los programas de prevención y control de la enfermedad de Chagas y sobre todo, conocer los cuidados que se deben tener en el manejo y orientar las conductas a seguir ante las reacciones adversas a dicho tratamiento.<sup>4</sup>

## **V. Objetivos**

### **Objetivo general:**

Determinar las reacciones adversas en los niños menores de 15 años portadores de la enfermedad de Chagas tratados con Benznidazol en el municipio de Totogalpa Madriz durante el primer trimestre del 2005.

### **Objetivos específicos:**

- 1) Establecer los procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en niños menores de 15 años en el municipio de Totogalpa.
- 2) Describir el tipo de tratamiento y la frecuencia de las reacciones adversas al mismo.
- 3) Describir factores sociodemográficos asociados a reacciones adversas al medicamento.
- 4) Describir el manejo de las reacciones adversas presentadas en los niños tratados en la comunidad de Cuje del municipio de Totogalpa Madriz.

## VI. Marco teórico

El Dr. Carlos Chagas (1879-1934), celebre investigador brasileño; realizo un descubrimiento que tiene un historial muy interesante, pocas veces repetido: el parásito fue encontrado antes que la enfermedad. Cuando este investigador fue a Lassane estado de Minas Gerais, Brasil- para estudiar algunos problemas sanitarios encontró que los “barbeiros”, nombre popular de los chinches en el Brasil, tenían en sus deyecciones unos protozoarios que identificó como parásitos del genero *Tripanosoma*, de los que se conocían algunos especies en otras partes del mundo.<sup>5</sup>

La nueva especie la denomino *Tripanosoma cruzi* (En homenaje a Oswaldo Cruz, su maestro). La enfermedad del Chagas o *Tripanosomiasis Americana* es una de las parasitosis mas frecuentes de Latinoamérica. Producida por el protozoo flagelado *Tripanosoma cruzi*, hematófilo, pero que se reproduce en los tejidos, por la división binaria, múltiple y progresiva.<sup>5</sup> Es la enfermedad parasitaria más relacionada con el Pobre desarrollo económico y social. La enfermedad esta limitada a América, con una distribución geográfica amplia en las zonas rurales de México, América Central y América del Sur.

El vector de *T.cruzi* es un insecto hematófago de la familia *Reduviidae*, subfamilia *triatominae* y subgéneros *Rhodnius*, *triatoma* y *Panstrongylus*.<sup>5</sup> Sin embargo, no se inocula directamente por intermedio de las estructuras bucales del insecto en el momento de la picadura, como en el caso de la *triptanosomiasis africana*, sino que se deposita pasivamente en la piel a través de las heces del insecto, penetrando en el cuerpo por la herida o excoriaciones de la piel o atravesando directamente la mucosa ocular, nasal o bucal.<sup>5</sup>

En total existen 4 formas de transmisión:

- 1) Vectorial: es la más importante. El vector de la enfermedad de Chagas adquiere diferentes nombres a lo largo del continente como “vinchucha” en Argentina, “chirimacha” en Brasil, “chinche picuda” en Honduras y Nicaragua. El insecto baja por la noche para picar a su víctima en las partes descubiertas, introduciendo sus estiletes bajo la piel de la víctima, quien no siente nada debido a la presencia de sustancias analgésicas y anticoagulantes en la saliva. El insecto chupa la sangre por 20 segundos hasta quedar lleno, gira 180 grados y defeca. La picadura forma una roncha, llamada chagoma, que produce picazón. Cuando la persona se rasca, pone la materia fecal del insecto en contacto con la lesión del chagoma, y permite así la entrada del tripanosoma en el organismo humano.<sup>4,5.</sup>
  
- 2) Transfusional: constituye la forma más frecuente de transmisión en el medio urbano. Los movimientos migratorios de las zonas rurales a las urbanas, que se produjeron en la década de los cuarenta en América Latina como consecuencia de la industrialización, cambiaron los patrones epidemiológicos tradicionales de la enfermedad del Chagas y la transformaron de un problema exclusivamente rural a una infección susceptible de ser adquirida en el medio urbano por medio de la transfusión sanguínea. El periodo de incubación varía de 3 semanas a más de 3 meses. A veces, debido a la fiebre persistente, los enfermos son tratados con antibiótico pero sin resultados positivos. Es frecuente entre las personas infectadas el agrandamiento general de los nódulos linfáticos y la esplenomegalia, pero con el tiempo y aun sin tratamiento alguno, desaparece la fiebre y los demás síntomas al cabo del 1-2 meses.<sup>4,5.</sup>
  
- 3) La congénita: el contagio se produce de madre a feto a través de la placenta, luego del quinto mes del embarazo. Su frecuencia es de alrededor del 1% entre los nacidos de madres chagásicas. La contaminación a través de la leche materna, si bien teóricamente es posible, es extremadamente rara.<sup>4.</sup>

- 4) Factores causales: tales como el contagio a laboratoristas o investigadores por ingestión accidental del parásito, transplante de órganos los que no tienen ninguna importancia epidemiológica por su escasa frecuencia.<sup>4</sup>

### **Fases en la enfermedad de Chagas.**

Se reconocen tres fases en la enfermedad de Chagas: una fase aguda corta y una fase crónica de larga duración, separadas por una fase clínicamente asintomática llamada fase indeterminada. En la primera y tercera fase pueden verse afectados diversos órganos y la enfermedad puede ser mortal en cualquiera de ellas.

### **Infección transmitida por vectores triatomíneos.**

**Fase aguda:** la mayor parte de los afectados por la enfermedad son los niños, no porque estos sean más susceptibles que los adultos, sino simplemente por tener antes en la vida mayor posibilidad de ser infectados por el chinche. Después de la entrada del parásito en el organismo sigue el periodo de incubación que dura de 4-12 días durante el cual la persona infectada está siendo invadida aunque no exista ningún síntoma. Se caracteriza por producir malestares generales con diversas manifestaciones clínicas.<sup>4</sup> Los síntomas pueden ser muy leves y atípicos, razón por la cual la enfermedad con frecuencia no se detecta en esa fase; en efecto se diagnostica solo en el 1-2% de todos los pacientes, pasando desapercibida en los casos restantes.

En las zonas altamente endémicas los casos generalmente se detectan en personas menores de quince años y en su mayoría menores de diez años. Entre más joven es el paciente, más importantes son las manifestaciones clínicas, siendo la enfermedad grave y mortal en niños menores de dos años.

La inflamación localizada en la puerta de entrada del *T. cruzi* se llama chagoma. Los signos y síntomas son diferentes según el sitio de la infección cuando ocurre una infección a través de la conjuntiva o piel del párpado, se forma celulitis perioftálmica rojiza, indolora, con característico edema unilateral bipalpebral y linfadenitis regional.

El chagoma del ojo (signo Romana) aparece en más de 90% en los pacientes diagnosticados como recién infectados, desaparece espontáneamente en alrededor de un mes; este es el único síntoma clínico exclusivo de la enfermedad del Chagas en la etapa aguda.

Dado que esta enfermedad sólo es tratable en la primera fase se recomienda considerar positivo todos los casos que presenten el signo de Romana. Son menos características las infecciones en otras partes del cuerpo: pueden asemejarse a erisipelas o tumor térmico o tener forma de forúnculos o nódulos subcutáneos. Tales lesiones pueden también estar relacionadas con linfadenitis regional.

Los síntomas generales de la enfermedad de Chagas en su fase aguda son fiebre, hepatoesplenomegalia, edema generalizado y adenomegalia. A veces se presenta un exantema generalizado, como también anorexia, diarrea y vómito; otras veces se presenta astenia, alteraciones gastrointestinales, taquicardia o inflamación de los nódulos linfáticos. La mortalidad por miocarditis agudas ocurre en el 2-3% de los casos, principalmente en niños de dos años.

En los casos restantes, los síntomas disminuyen espontáneamente dentro de 4-8 semanas, sin que se presenten secuelas clínicas a corto o mediano plazo. Una complicación grave en la etapa aguda de la enfermedad es la meningoencefalitis, que aparece también en niños de dos años. El cuadro clínico consiste en convulsiones, con o sin fiebre y diversos grados de pérdida de conocimiento.

**Fase indeterminada:** Esta fase comienza de 8-10 semanas después de la fase aguda, haya habido o no manifestaciones clínicas y puede durar varios años o indefinidamente. Se caracteriza por falta de síntomas y el enfermo tiene plena capacidad para realizar actividades físicas, y sus electrocardiogramas y radiografías torácicas son normales, este punto es de tremenda importancia social, ya que frecuentemente se les niega trabajo estable. No obstante, las pruebas serológicas de la enfermedad del Chagas, siguen siendo positivas. Durante esta etapa indeterminada, la mayoría de los pacientes no tiene conciencia de que están infectados con *T. cruzi*, y durante este largo intervalo constituyen un importante reservorio de la infección y contribuyen a mantener el ciclo vital del parásito.

Por lo que es importante detectar a estas personas, no sólo para el control de su posible evolución hacia la enfermedad crónica, sino para evitar que donen sangre y, en caso de ser mujeres, transmitir el parásito a sus hijos durante el embarazo. Para ello debe realizarse en las embarazadas infectadas una evaluación clínica y de laboratorio precoz de sus niños, con el fin de tratarlos en caso de detección de una transmisión congénita.

**Fase crónica:** se calcula que hasta el 30% de las personas sufren la forma indeterminada de la infección sufriendo daños cardiacos, digestivos o neurológicos, unos 10-20 años después de haber contraído la enfermedad, mientras que en los demás enfermos no se manifestara ninguna alteración orgánica, en muchos pacientes la evolución es benigna y adquiere malignidad recién después de los 60 años.

**Forma Cardíaca:** Es la mas estudiada, conocida y fácil de diagnosticar. Las manifestaciones clínicas dependen del grado de daño miocárdico, presencia de arritmias y grado de insuficiencia cardíaca. Los síntomas más frecuentes son: palpitaciones, mareos, síncope, disnea, edema y dolor pectoral.

Las complicaciones más importantes son el embolismo sistemático y pulmonar y la muerte súbita.

En la enfermedad de Chagas crónica puede presentarse casi cualquiera de las variedades de arritmia. De las arritmias ventriculares, la fibrilación ventricular es la más importante y probablemente sea el mecanismo mas frecuente de muerte súbita en pacientes chagasicos crónicos.

**Forma Digestiva:** si bien cualquier porción del tracto digestivo puede verse afectada en la enfermedad de Chagas crónica, los segmentos más comúnmente afectados son: esófago y colon. Lesiones importantes del plexo nervioso intramural se relacionan con perturbaciones peristálticas. Puede presentarse una dilatación progresiva del esófago con diversos grados de regurgitación y disfagia. Por medio de un examen radiológico del esófago pueden detectarse anormalidades de contracción en las etapas iniciales de la enfermedad. Asimismo, se pierde el movimiento en el colon lo cual puede causar estreñimiento severo y dilatación.

**Sistema Neurológico:** La enfermedad del Chagas crónica puede llegar a afectar el sistema nervioso central, el sistema periférico y el sistema autónomo. Estos cambios neurológicos han sido los menos estudiados y la forma neurológica es, por tanto, la menos conocida de las formas crónicas de la enfermedad. En ciertas zonas endémicas, se han observado paresias, perturbaciones funcionales del cerebro, convulsiones y anormalidades psiquiátricas como consecuencia de lesiones del S.N.C. o las lesiones secundarias y después de un episodio agudo de meningoencefalitis como parte de la fase aguda de la enfermedad.

En estudios recientes se ha comprobado que en la fase crónica de la enfermedad podría estar implicadas las motoneuronas anteriores de la médula espinal. Se ha observado asimismo que los pacientes que sufren esta etapa de la enfermedad se ven afectado el sistema nervioso periférico sensorial, como alteración de los ganglios de la raíz dorsal y una pérdida generalizada de los anexos sensoriales.



Se ha comprobado la existencia de estas alteraciones a principios de la fase crónica de la enfermedad, aun antes de manifestarse ningún daño cardiaco o intestinal. La aparición precoz de alteraciones irreversibles en el sistema nervioso autónomo hace pensar que forman parte de un mecanismo patogénico que es común a todas las manifestaciones de la enfermedad de Chagas crónica.

**Patogénesis.** Se ha realizado varios intentos de explicar por qué los cambios patológicos en el corazón y vísceras huecas que caracterizan a la enfermedad de Chagas crónica pueden ocurrir cuando se encuentran presentes pocos parásitos o ninguno.

El hecho de que aparentemente no haya ninguna relación entre la localización de las lesiones tisulares y las concentraciones de parásitos y de que los focos inflamatorios mononucleares en el miocardio no necesariamente corresponden a los sitios donde se encuentran presentes los parásitos se ha interpretado como una indicación indirecta de que en la patogénesis de las lesiones tisulares podría estar involucrada una reacción alérgica. Según otra hipótesis el *T. cruzi* podría ser el responsable directo de la destrucción del sistema nervioso autónomo y, por consiguiente, de las alteraciones patológicas en el miocardio o en las vísceras huecas.

En años recientes, se ha sugerido también que el *T. cruzi* tal vez comparta antígenos con los tejidos huéspedes y en consecuencia se inicie una reacción autoinmune. Otra posibilidad consiste en que los antígenos parasitarios se unan en células huéspedes y que estas células se conviertan en objetivos de la reacción de inmunidad del huésped.

Los conocimientos actuales se basan en estudios de seres humanos y estudios experimentales en reacciones humorales y con mediación celular a los tejidos parasitarios y del huésped, pero es difícil correlacionar los hallazgos en las infecciones humanas con los hallazgos experimentales, razón por la cual no se ha formulado aún una hipótesis satisfactoria acerca de la patogénesis de Chagas.

**Miocarditis crónica.** La miocarditis crónica aparentemente depende de una patogénesis sumamente compleja. El único punto claro es que no está directamente relacionada con parásitos. Existe un consenso generalizado de que es inducida por una hipersensibilidad de tipo demorada. Es compatible con esta interpretación un cuadro histológico de inflamación crónica activa, con células inmunológicamente competentes, componente vascular importante, tendencia a la fibrosis y escasez o ausencia de parásitos.

**Criterios de identificación.** El *T. cruzi* consiste en un conjunto de poblaciones que circulan entre seres humanos, insectos vectores domésticos y selváticos y reservorios animales. La distribución geográfica del *T. cruzi* es mucho mas extensa que la de la enfermedad humana.

En el proceso de la dispersión geográfica y biológica, el parásito ha evolucionado hasta tal punto que existe una gran diversidad de subpoblaciones o cepas, las cuales, una vez aisladas de los diversos huéspedes y estudiadas experimentalmente en el laboratorio, exhiben características bien diferente.

Es relativamente fácil identificar la especie de *T. cruzi* sobre la base de criterios morfológicos y biológicos, excepto para distinguirla del *Tripanosoma rangeli*, que no está relacionado con la patogenicidad humana y se encuentra en Colombia, Venezuela y Centroamérica. En algunas regiones, el *T. Rangeli* comparte con el *T. cruzi* los mismos vectores y reservorios.

**Caracterización biológica.** La caracterización biológica se basa en las diferencias existentes en el desarrollo del parásito en huéspedes mamíferos (curso de la infección) y en las variaciones en la sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos. Además, la identificación de las cepas se realiza sobre la base de las características inmunológicas y biológicas.

**Curso de la infección.** El *T. cruzi* infecta a una gran variedad de huéspedes vertebrados: más de 100 especies de mamíferos han sido infectados natural o experimentalmente con este parásito.

En infecciones en ratones de laboratorio, el parásito contenido en la sangre puede tener distintas formas (delgado, ancho, robusto) y puede presentarse diferentes patrones de parasitemia. Se han descrito asimismo variaciones basadas en cepas en la distribución de las formas intracelulares de amastigotes en los tejidos.

Ciertas cepas denotan un tropismo preferencial hacia macrófagos en el bazo, hígado y médula ósea, mientras que otras son muy escasas en esos órganos. Algunas cepas en las que se han establecido firmemente esas características están siendo consideradas en la actualidad como prototipos de clasificación.

Para clasificar las cepas de *T. cruzi* se utilizan también grados variables de virulencia, evaluada sobre la base de los períodos prepotentes, curso de la parasitemia e índices de mortalidad.

**Sensibilidad a los fármacos.** Existe una amplia gama de grados de sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos entre las cepas de *T. cruzi*, muchas de las cuales son naturalmente resistentes a los fármacos corrientemente empleados contra la enfermedad de Chagas. Se ha notificado asimismo acerca de una resistencia asociada a la distribución geográfica; se ha demostrado, por ejemplo, que las cepas encontradas en algunas zonas del sur de Brasil son mucho más sensibles a ciertos fármacos que las cepas de ciertas regiones del sureste de ese país.

**Caracterización inmunológica.** Para detectar las diferencias antigénicas existentes dentro del complejo grupo de poblaciones de *T. cruzi* se ha empleado una serie de métodos inmunológicos convencionales y también más avanzados. Mediante estudios acerca de los componentes rotulados de la superficie del parásito se ha demostrado la existencia de antígenos específicos para ciertas cepas, además de las siempre presente glucoproteínas, que son comunes a todas las cepas.

Los antígenos codificados por genes clonados de *T. cruzi* son reconocidos específicamente por sueros de diferentes pacientes con enfermedad aguda o crónica, pero no se ha logrado aún tipificar las cepas de *T. cruzi* sobre la base de las características antígenas.

**CARACTERIZACION BIOQUIMICA.** Las siguientes características intrínsecas a nivel molecular, en las que no influyen la manipulación de las cepas en el laboratorio, se utilizan para la identificación de *T. cruzi*.

- I. **Isoenzimas** La electroforesis en gel permite la detección, entre las cepas de *T. cruzi*, de enzimas que tiene actividad catalítica similar, pero que pueden diferir en otros aspectos (Isoenzimas); esto ha permitido diferenciar grupos de cepas en zimodemos, es decir, en grupos con perfiles isoenzimáticos idénticos. Mediante el análisis de numerosas cepas aisladas de diferentes huéspedes y distintas zonas endémicas se ha logrado establecer la existencia de al menos tres zimodemos principales (Z1, Z2, Z3). A través de estudios epidemiológicos se ha demostrado que la mayoría de las cepas Z2 fueron aisladas de pacientes con enfermedad de Chagas crónica y de animales domésticos, mientras que las cepas Z1 y Z3 se encontraron en vectores y reservorios del ciclo selvático. (En algunos brotes de enfermedad de Chagas aguda, la cepa Z1 fue aislada de pacientes, probablemente como resultado de la introducción de las cepas selváticas de *T. cruzi* al ciclo doméstico). Sin embargo, en estudios posteriores, se ha demostrado que esa correlación de casos epidemiológicos y clínicos con los patrones isoenzimáticos no es tan estrecha como se pensaba originalmente. Mediante la interpretación genética de los zimogramas de *T. cruzi* provenientes de diversos huéspedes y de una amplia región geográfica (desde la Argentina hasta los Estados Unidos de América) se ha establecido la existencia de una gran variabilidad genética.
- II. **Esquizodemos.** La caracterización de cepas basada en marcadores genotípicos se realiza mediante el análisis de perfiles de electroforesis en gel de DNA quineto-plasto (kDNA) producidos por enzimas (endonucleasas de restricción) que reconocen y discriminan entre secuencias específicas de nucleótidos de DNA.

- III. Las cepas que muestran patrones similares de restricción de DNA se agrupan luego en esquizodemos. Si bien se han observado diferencias cualitativas y cuantitativas en las distintas cepas, éstos no se pueden emplear como sistema de caracterización de *T. cruzi*.
- IV. **Prueba de DNA** En la prueba de hibridación rápida con fines taxonómicos se han empleado con éxito pruebas de DNA rotulados (minicírculos de DNA clonados o kDNA total).

### **Distribución geográfica.**

Los triatomíneos de los Estados Unidos de América no se han adaptado a los hábitats domiciliarios. Desde México hasta el norte de Sudamérica, las especies más importantes son el *Rhodnius prolixus* y el *Triatoma dimidiata*; su distribución alcanza hasta el Ecuador, donde *T. dimidiata* es una especie domiciliar.

En Colombia, Guyana Francesa, Guyana, Suriname y Venezuela, el *R. prolixus* es el principal vector, y se han recolectado ejemplares a una altura de más de 2000 m. En Colombia, *T. venoso* y *T. maculata* se han adaptado a los ecotopos domiciliarios, pero tienen sólo una importancia secundaria.

En el Perú, se encuentran los vectores principales: *Panstrongylus lignarius* en el norte del país y *T. infestans* en los focos meridionales. En Bolivia y Paraguay, el *T. infestans* se encuentra ampliamente disperso, y se ha encontrado el *P. megistus* en pequeños focos.

El *T. sordida* se encuentra distribuido en la parte oriental de Bolivia y en una amplia zona del sur del Brasil, como también en zonas de Argentina, Paraguay y Uruguay. Sin embargo, el vector más importante en Argentina, Bolivia, Uruguay y Chile es el *T. infestans*.

En el Brasil, varias especies están infectadas naturalmente con *Tripanosoma cruzi*, pero tres son las que tienen especial importancia epidemiológica.

La más importante es el *T. infestans* que partiendo del sur se ha dispersado hacia el norte, y recientemente ha alcanzado los estados nordestinos de Pernambuco y Paraíba.

### **BIOLOGIA Y COMPORTAMIENTO.**

La característica biológica de los triatomíneos es la de succionar sangre en un solo ambiente, y esto se aplica tanto a las ninfas como a los adultos de ambos sexos.

De ahí que sus hábitats naturales sean los ecotopos silvestres que sirven como nidos, refugios o lugares de descanso para los mamíferos, aves y reptiles, donde los triatomíneos viven en fácil contacto con los vertebrados, los cuales constituyen sus fuentes naturales de alimentación de sangre.

Algunos triatomíneos tienen preferencia hacia cierta especie en particular, pero la mayoría de ellos se alimentan de una amplia variedad de huéspedes. Mediante la asociación de los triatomíneos con el *T. cruzi* y con los mamíferos silvestres se establecieron nichos naturales dentro de una variedad de biocenosis, hasta que el ambiente fue invadido y perturbado por el hombre. Debido a la destrucción de los hábitats naturales, algunas especies de triatomíneos ocuparon ambientes peridomésticos y domiciliarios. El hambre es aparentemente uno de los factores principales en la dispersión de los insectos a otros ecotopos.

La creación de nuevas condiciones epidemiológicas involucra a seres humanos y a animales domésticos en el ciclo de transmisión convirtiendo a la asociación natural de *T. cruzi* y triatomíneos en una verdadera antroponosis.

En consecuencia, además de encontrarse en los nidos de aves, árboles ahuecados, intersticios de rocas, troncos caídos, raíces expuestas, corteza suelta, hojas de palma y bromeliadas epifíticas, en la actualidad los triatomíneos invaden también los hábitats domiciliarios y peridomiciliarios.

El *R. prolixus* es el vector más importante de la enfermedad de Chagas en gran parte de la América tropical, y al igual que el *T. infestans*, ha evolucionado hasta adaptarse a las viviendas humanas. Esta especie es originaria del norte de Sudamérica, donde también ocupa numerosos hábitat arbóreos silvestres relacionados con mamíferos y aves que anidan en palmeras o bromeliadas.

En varios países de Centroamérica y en parte de México, sin embargo solamente dentro de las viviendas. En el ambiente domiciliario el *R. prolixus* se alimenta principalmente de sangre humana y sangre de pollo, aunque se ha comprobado que también se alimenta de sangre de gato y perro. En el ambiente selvático, sus principales fuentes de alimentación son la zarigüeya y los roedores. Dentro de las viviendas, se localiza en los techos de palma las rendijas de las paredes y los enseres domésticos.

### **Construcción de viviendas y condiciones domiciliarias.**

La naturaleza y calidad de las edificaciones como también las condiciones de vivienda, incluyendo el almacenamiento de muebles y otros enseres del hogar dentro de la casa y en sus alrededores, son importantes determinantes de la colonización domiciliaria por los insectos triatomíneos. A través de los hábitat domiciliarios y peridomiciliarios se crean microhábitats que protegen a dichos insectos de los predadores. Constituyen hábitat domiciliarios relacionados con la construcción de viviendas las rajaduras y grietas en las paredes de cemento o barro, las uniones entre ladrillos de adobe o bloques de cemento, los espacios entre las tablas de madera o secciones de bambú, los techos de hojas de palma y los pisos de tierra.

Entre otros factores que favorecen la infestación de insectos se incluye el uso de telas (cortinas), el almacenamiento de productos cosechados dentro de la vivienda, el depósito de ladrillos de adobe en corredores y pasillos interiores y el amontonamiento de palos dentro de la casa.

La presencia de animales domésticos en el interior de la vivienda, el tipo de construcción de las edificaciones complementarias (sean éstas destinadas a almacenar productos o guarda animales) y la distancia entre dichas edificaciones y la vivienda también influyen considerablemente en la presencia de vectores y en la transmisión del parásito. La importancia de los diversos factores domiciliarios y peridomiciliarios depende de la especie a que pertenezca el vector local; así por ejemplo, los pisos de tierra favorables al *T. dimidiata*, y los techos de palma, al *R. prolixus*.

En este último caso, no sólo el techo de palma de por sí proporciona un hábitat apropiado para el vector, sino que las frecuentes reparaciones del mismo conllevan el riesgo pasivo de que entre las hojas provenientes del ambiente selvático y destinadas al nuevo techo se transporten los huevos de los vectores.

### **Factores de riesgo de infección por *T. cruzi*.**

Las infecciones por *T. cruzi* están muy difundidas en los animales de todas las regiones tropicales y subtropicales del continente americano, y la enfermedad de Chagas es endémica en el ser humano en la mayor parte de América Central y del Sur, donde debido a las condiciones socioculturales existe un estrecho contacto entre las poblaciones humanas y los insectos.

Los vectores, por su parte, han cambiado sus hábitat y su adaptación ha sido tal que comparten naturalmente con el hombre los ámbitos domiciliario y peridomiciliario en la mayoría de las zonas rurales de América Latina. La enfermedad de Chagas es el resultado de la interacción del *T. cruzi*, los insectos reducidos y las personas que viven en condiciones socioculturales inadecuadas. Tal interacción depende de la coexistencia del agente etiológico, el insecto vector, el animal reservorio y la persona susceptible



dentro de un marco de factores geográficos y climáticos y en combinación con una serie determinan la colonización, alimentación y reproducción de los vectores, la disponibilidad de reservorios y presencia del huésped humano.

### **Factores biológicos.**

Entre los factores biológicos que influyen en el riesgo de infección humana se incluyen las siguientes variables relacionadas con el vector:

- a) hábitos fisiológicos de alimentación y defecación
- b) antropofilia
- c) adaptación a la colonización de viviendas humanas
- d) susceptibilidad a la infección
- e) resistencia a los insecticidas
- f) densidad de las colonias
- g) disponibilidad de huéspedes reservorios.

Con respecto al *T. cruzi*, entre los factores que influyen en el riesgo de infección humana se incluyen:

- a) Disponibilidad y movilidad de los reservorios (ciclo domiciliario, peri domiciliario y selvático)
- b) Infectividad de las cepas
- c) Forma morfológica en el momento de la ingestión del parásito por el vector.

### **Factores sociales.**

En las zonas rurales de América Latina, la construcción y terminación de la mayoría de las viviendas humanas son inadecuadas y se emplean materiales tales como palos y arcilla para las paredes sin revocar y techos de paja y palma, que son materiales que ofrecen excelentes hábitat para los triatomíneos.

Esta situación tiene su origen en la evolución económica y cultural de la sociedad rural de América Latina en general y está asociada a prácticas de economía doméstica, hábitos individuales y patrones psicosociales.

Además, los patrones socioculturales también favorecen el movimiento frecuente de las poblaciones humanas y la infestación pasiva de las viviendas por parte de los vectores alojados en los objetos y productos que se transportan de la morada anterior a la nueva.

Las migraciones humanas sean estacionales o recurrentes, que responden a la necesidad de buscar mejores condiciones de vida, no solamente aumentan el riesgo de la dispersión pasiva de los vectores al trasladarlos con los enseres hogareños, sino que también incrementan la contaminación de los bancos de sangre debido a que los emigrantes pobres a menudo venden su sangre. En la actualidad se reconoce que la transmisión natural del *T. cruzi* puede ser interrumpida mediante una combinación de medidas de control del vector y de promoción del desarrollo social. El personal que se ocupa de los programas de control de vectores y del mejoramiento de las viviendas encuentra dificultades en llegar a las mismas debido a su aislamiento y dispersión.

Debido a la baja prioridad que a menudo conceden las autoridades políticas al control de la enfermedad de Chagas y a la carencia de poder político de la población expuesta a riesgo, juntamente con la insuficiente cantidad de recursos asignados a los programas de control, no se puede efectuar el rociamiento domiciliario para el control vectorial, ni realizar la vigilancia médica de la población o bien se efectúan estas actividades en forma irregular. Todo esto contribuye a la transmisión de la enfermedad.

## **Métodos de prevención y control.**

### **Diagnóstico.**

#### **Métodos parasitológicos.**

Por lo general, la observación directa del parásito se efectúa en la sangre. Las técnicas más comúnmente empleadas son el frotis sanguíneo delgado, el frotis sanguíneo grueso o el examen de una muestra de sangre fresca colocada entre el portaobjetos y el cubreobjetos.

El más sencillo es el de la centrifugación de la sangre. Otro método consiste en dejar que la sangre se coagule, centrifugar el suero a baja velocidad para eliminar los glóbulos rojos restantes y luego centrifugar a una mayor velocidad (600g) para concentrar los parásitos en el sedimento (método de Strout). Una manera eficiente de modificar este método es recolectar sangre en un tubo capilar, centrifugar el tubo y examinar bajo el microscopio la interfase entre los glóbulos rojos y la capa amarillenta de leucocitos.

También puede cortarse el tubo capilar a un nivel entre los glóbulos rojos y la capa amarillenta y luego examinar una gota bajo el microscopio. Puede emplearse, asimismo, la centrifugación y la observación microscópica directa para detectar parásitos en el fluido cefalorraquídeo.

#### **Métodos indirectos.**

Para el xenodiagnóstico es necesario contar con triatomíneos libres de infección criados en el laboratorio. La técnica es emplear 40 ninfas de tercer grado de *Triatoma infestans* o *Rhodnius prolixus* o bien 40 ninfas de primer grado de *Dipetalogaster máxima*, distribuidas 10 por cada caja.

A los 30 y 60 días después de la succión de sangre, se examinan sus heces e intestinos bajo el microscopio para detectar trypomastigotes o epimastigotes del *T. cruzi*. No deben confundirse con *Blastocrithidia triatoma*, que es un tripanosomátido morfológico similar al epimastigote del *T. cruzi*. Otra fuente de error en el xenodiagnóstico es la presencia del *T. rangeli*, que se encuentran en seres humanos (pero no es patogénico) en Centroamérica y el norte de Sudamérica. Cada vez con más frecuencia se utiliza el cultivo sanguíneo para la amplificación de los parásitos en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en las zonas endémicas, en las cuales para poder efectuar el xenodiagnóstico se han establecido colonias de vectores criados en el laboratorio.

### **Métodos serológicos.**

En una etapa inicial de la infección, los anticuerpos contra el *T. cruzi* se encuentran en la clase IgM, siendo reemplazados gradualmente por anticuerpos IgG a medida que progresa la enfermedad. Las concentraciones totales de IgM son más elevadas en personas con infección aguda que en las personas no infectadas, pero no aumentan las concentraciones de inmunoglobulina durante la etapa crónica, excepto en pacientes con megaviscera, entre los cuales se han notificado concentraciones más elevadas de IgA.

Entre las diversas pruebas serológicas disponibles para el diagnóstico de la infección por el *T. cruzi*, la más difundidas son la prueba de fijación del complemento (FC o prueba de Guerrero Machado); la prueba de hemoaglutinación indirecta (HAI); la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI); la prueba de aglutinación directa, con o sin tratamiento del suero con 2- mercaptoetanol, y el inmunoensayo enzimático (ELISA).

### **Los antígenos empleados en esas pruebas son:**

- **Prueba de fijación de complemento (FC).** Se han empleado extensamente extractos acuosos o de metanol de *T. cruzi* entero, pero han sido sustituido por fracciones purificadas del parásito en un intento de normalizar la sensibilidad y especificidad.

- **Prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI).** Los epimastigotes fijados con formol son antígenos estables. La IFI ofrece la ventaja de que puede emplearse para diferenciar anticuerpos IgM de los IgG.
- **Prueba de hemoaglutinación indirecta (HAI).** Los antígenos son fracciones de polisacáridos o de glicoproteínas de epimastigotes. Los glóbulos rojos sensibilizados con este antígeno pueden almacenarse liofilizados o en suspensión.
- **Pruebas de aglutinación directa (AD y 2-MEAD).** El antígeno consiste en epimastigotes enteros tratados con tripsina fijados con formol y filtrados para prevenir la autoaglutinación. Esta prueba puede emplearse para la detección de anticuerpos IgG o IgM.
- **ELISA.** El antígeno consiste en conjugados rotulados de peroxidasa o fosfatasa o fracciones de *T. cruzi* absorbidas a platos de polivinilo y otros materiales, y es estable. La prueba puede usarse para la detección de anticuerpos IgG o IgM.
- **Agglutinación de látex.** Se usan partículas de poliestireno absorbidas con extractos *T. cruzi*.

Las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas son: FC, IFI, HAI Y ELISA. Los reactivos que ellas requieren, así como los necesarios para las pruebas DA y de Látex, son fabricados por los laboratorios de salud pública o pueden obtenerse en mercado. La prueba que más precozmente puede dar resultados positivos durante la infección es la de IFI para la detección de anticuerpos de IgM seguida por la combinación de la 2- MEAD y AD, que también detectan anticuerpos IgM. En personas que sufren de infecciones crónicas con parasitemia comprobada, todas las pruebas mencionadas han dado resultados positivos en el 95% de las muestras de suero.

## **Diagnostico de infecciones agudas, crónicas y congénitas.**

**Infección aguda.** El diagnostico de una infección reciente con el *T. cruzi* puede hacerse mediante una microscopia directa, con o sin ayuda de métodos de concentración de los parásitos, o bien por métodos indirectos, tales como el xenodiagnóstico, el cultivo sanguíneo o la inoculación de animales susceptibles (este ultimo no es recomendable).

En zonas endémicas donde ocurre la mayoría de los casos de infección reciente, no es común el uso de métodos indirectos. En la práctica, frotis sanguíneos gruesos, el examen de sangre fresca y método de Strout o el capilar son las técnicas usadas, con mayor frecuencia.

La seropositividad o aun el xenodiagnóstico positivo pueden deberse a una infección previa que no fue reconocida como tal. En estos casos, el único medio de confirmar el diagnóstico es mediante la detección de anticuerpos IgM específico por medio de las técnicas IFI-IgM, ELISA-IgM.

**Infección crónica.** Durante las infecciones crónicas, los métodos parasitológicos directos generalmente producen resultados negativos y aun el xenodiagnóstico es positivo sólo en el 50% de los casos aproximadamente, y puede ser necesario repetirlo varias veces antes de obtener un resultado positivo. Por otra parte, cualquiera de las pruebas serológicas mencionadas anteriormente debería dar resultados positivos.

## **Pruebas realizadas en Nicaragua para la determinación de la presencia de *Tripanosoma Cruzi*.**

Se estandarizó un inmunoensayo enzimático en fase sólida (ELISA) para estudiar la presencia de anticuerpos contra *Tripanosoma cruzi* en personas asintomáticas que viven en un área endémica de enfermedad de Chagas en Nicaragua. El ensayo fue estandarizado para el análisis de muestras de sangre colectadas en papel de filtro como método simple de transporte de muestras de sangre.

Se realizó un estudio previo en el que se estudiaron por ELISA 18 muestras de suero total y 18 estudios de sangre de pacientes con enfermedad de Chagas crónica, 30 muestras de suero y 30 estudios de sangre de personas sanas que se utilizaron como controles negativos y 14 muestras de suero y 14 estudios de sangre de pacientes con Leishmaniasis cutánea o visceral que se utilizaron para los estudios de reacciones cruzadas. Tanto con el suero total como con los estudios de sangre, la prueba de ELISA proporcionó una sensibilidad de 100% y una especificidad de 90%; solo se observaron reacciones cruzadas con las muestras de pacientes con Leishmaniasis visceral.

El estudio poblacional incluyó a ocho comunidades rurales de Somoto, Nicaragua. Mediante un muestreo al azar se colectaron muestras de sangre en papel de filtro a 2 434 personas (1 335 del sexo masculino y 1 099 del sexo femenino) de las comunidades de Aguas Calientes, La Manzana, Los Canales, Santa Rosa, Las Playas, El Brocal, Santa Isabel y Santa Teresa. Las muestras fueron estudiadas por ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI) encontrándose un total de 260 seropositivos por ELISA (10,7%), 207 de los cuales fueron también positivos por IFI (8,5%).

La mayoría de los sueros seropositivos correspondieron a personas del sexo femenino con ambas técnicas, pero la diferencia entre hombres y mujeres no fue estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos con ambas técnicas mostraron una excelente concordancia. Con respecto a la edad se observó una curva ascendente, con 5,4% de seropositivos por ELISA en individuos de 0-10 años y 42,7% en mayores de 50 años. La vasta mayoría de los individuos analizados fueron asintomático.

## **TRATAMIENTO Y SU ADMINISTRACIÓN.**

Deben considerarse dos aspectos principales del tratamiento de la enfermedad de Chagas: el tratamiento tripanosomicida y el tratamiento sintomático de las distintas formas clínicas de la enfermedad.

## **Tratamiento tripanosomicida.**

El tratamiento tripanosomicida es el indicado para los pacientes que sufren enfermedad de Chagas aguda, la mayoría de los cuales son jóvenes y, por tanto, toleran mejor que los adultos los efectos de los fármacos empleados.

El Nifurtimox (un derivado del nitrofurán) y el benznidazole (un nitroimidazole) son fármacos eficaces tanto contra los tripomastigotes como contra los amastigotes. Se administra en dosis diarias de 10 Mg. por Kg. de peso corporal a los adultos y de 15 Mg. por Kg. de peso a los niños durante 60-90 días, mientras que el benznidazole se administra en dosis diaria de 5-10 mg/kg durante 30-60 días. La meningoencefalitis aguda es una complicación grave para aliviar en la cual el tratamiento tripanosomicida juega un papel importante. En este caso la dosis diaria de Nifurtimox puede alcanzar hasta 25 mg/kg.

En la fase aguda de la enfermedad de Chagas, el tratamiento tripanosomicida puede hacer que un número considerable de casos que produjeron resultados positivos en pruebas de xenodiagnóstico y serológicas den resultados negativos.

En la actualidad se está investigando la eficacia terapéutica del Alopurinol. Los estudios preliminares indican que podría poseer acción tripanosomicida en dosis diarias de 600 MG administradas durante 30-60 días. Si se demuestra su eficacia, entonces será posible que mejoren las perspectivas de tratamiento de pacientes siempre que no se presenten reacciones adversas serias.

También se han empleado Nifurtimox y benznidazole para el tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita, administrándose el Nifurtimox en dosis de 8-25 mg/kg diarias por 30 días o más y el benznidazole en dosis de 5-10 mg/kg diariamente por 30-60 días.



Datos provenientes de Argentina, Chile y Uruguay indican que ambas drogas son generalmente eficaces en esos países, mientras que los datos del Brasil indican que en algunos casos no es así. Se considera que el tratamiento es exitoso cuando las pruebas parasitémicas y serológicas dan resultados negativos durante por los menos un año después de concluido el tratamiento.

Las pruebas serológicas tienden a ser negativas 6-8 meses después del tratamiento. En cualquier caso, cuanto más pronto se efectúe el diagnóstico y se inicie el tratamiento, tantos mayores serán las posibilidades de que el paciente quede curado parasitológicamente.

Debido a que no se dispone de información acerca de la eficacia del tratamiento tripanosomicida en la prevención del desarrollo de la enfermedad de Chagas crónica, no está indicado durante la fase indeterminada de la infección. No obstante, en casos excepcionales, cuando dicho tratamiento se administra con fines de investigación clínica o a pedido del paciente, debe tratarse cualquier efecto adverso y debe evaluarse el posible beneficio a largo plazo. Al parecer, la mayoría de los pacientes que se han curado durante la fase indeterminada de la enfermedad son niños, incluyendo lactantes. Sin embargo, el posible beneficio que pueda producir el tratamiento de niños en la fase indeterminada de la enfermedad debe estudiarse más profundamente.

### **Farmacodinamia.**

El Benznidazol posee una potente acción tripanosida, actuando tanto sobre los parásitos intracelulares (Amastigotes) como extracelulares (tripomastigotes). En la fase aguda bajo la acción del Benznidazol, los síntomas clínicos desaparecen rápidamente.

En la fase crónica, aunque los parásitos pueden ser eliminados, no se puede obtener regresión de las lesiones orgánicas irreversibles (lesiones cardiacas con lesiones degenerativas y fibrosis). El efecto del Nifurtimox es similar al observado con el Benznidazol.

De los estudios clínicos y parasitológicos efectuados con ambas drogas se concluye que no existen mayores diferencias entre el Nifurtimox y el Benznidazol, que no sea la diferencia de dosis, mayor para el Nifurtimox que para el Benznidazol, lo que únicamente indica mayor potencia del producto.

Con fines prácticos, si se dispone de los dos medicamentos, se recomienda utilizar en los niños menores de 15 años el Benznidazol y en los pacientes mayores cursando la fase aguda hacer uso del Nifurtimox. Por otro lado se deberá utilizar Nifurtimox en niños menores de 15 años solamente si el esquema con Benznidazol fue ineficaz (fracaso terapéutico). En el caso de pacientitos preterminos o con bajo peso al nacer diagnosticados con Chagas congénito, el tratamiento etiológico deberá iniciarse con la mitad de la dosis y si a las 72 horas no se evidencia leucopenia o trombocitopenia, se debe pasar a la dosis total hasta completar el esquema.

### **Mecanismo de acción;**

Los estudios efectuados in Vitro con el Benznidazol han demostrado que la droga inhibe la síntesis del ácido Ribonucleico o ARN del parásito (*trypansomoma cruzi*), que rige la síntesis proteica del mismo, la cual a su vez resulta inhibida.

Con relación al Nifurtimox la acción tripanocida parece estar relacionada con la capacidad de generar reducción parcial del oxígeno ( $O_2$ ,  $H_2O_2$  y  $OH$ ), contra lo cual el *trypansomoma Cruzii* se muestra parcialmente deficiente en mecanismos de defensas.

### **Absorción:**

Tanto el Nifurtimox como el Benznidazol se absorben bien por todas las vías, incluyendo el tracto digestivo mediante su administración oral. Pasa a la sangre en la que alcanzan su máxima concentración plasmática de 2 a 3 microgramos por mililitros, una a tres horas después de haber sido ingeridos, para luego descender la curva mas

rápidamente con el Nifurtimox que con el Benznidazol, siendo la vida media del Nifurtimox de 8 horas y la del Benznidazol de 12 horas.

### **Destino y excreción:**

Tanto el Nifurtimox como el Benznidazol se distribuyen por todos los órganos y se metabolizan en el organismo. El 1% de la dosis administradas para el Nifurtimox y el 20% para el Benznidazol se excreta principalmente por la orina y en menos proporción en las heces.

### **Recomendaciones durante la fase de tratamiento:**

- 1) Para poder administrar el tratamiento específico, tenemos que estar bien seguros que la vivienda del paciente está libre de chinches.
- 2) La administración del tratamiento debe ser real. El registro de la administración diaria de las tabletas debe ser verdadera para que el paciente se cure y se pueda evaluar correctamente la eficacia del tratamiento.
- 3) Las tabletas deben ser administradas según estricta indicación médica. Para obtener el éxito terapéutico deseado, es importante ajustarse al esquema de dosificación y duración del tratamiento establecido.
- 4) Durante la fase del tratamiento, se debe efectuar cuatro controles quincenales de laboratorio clínico (BHC) + Recuento de plaquetas, urea, creatinina y transaminasas séricas.
- 5) Es obligatoria la supervisión médica semanal durante toda la fase de tratamiento.
- 6) Se prohíbe la ingesta de bebidas alcohólicas durante toda la fase de tratamiento, aún en mínimas cantidades.

- 7) En todo paciente con antecedentes alérgico, deberá prohibirse la ingesta de café, condimentos, salsa, picantes, fritos, pescado, embutido y otros alimentos que pueda desencadenar reacciones alérgicas en el paciente.
- 8) El reposo esta indicado en todos los casos, con el fin de evitar el stress motriz.
- 9) Se deberá evitar la exposición directa al sol, sobre todo durante los meses más calientes del año.

### **Efectos adversos:**

Las reacciones de toxicidad y los efectos colaterales debido al **Benznidazol** y al **Nifurtimox** pueden ser importantes.<sup>6, 7.</sup>

El **Nifurtimox** provoca más comúnmente manifestaciones asociadas al aparato digestivo tales como epigastralgias, hiporexia, náuseas, vómitos y pérdida de peso.

Tanto el **NFX** como el **BNL**, pueden motivar:

- ✓ **Alteraciones hematológicas** por hipersensibilidad: leucopenia y plaquetopenia, a veces agranulocitosis y púrpura. Afortunadamente la depresión intensa de la médula ósea es un acontecimiento raro. En general, la fiebre acompaña daños significativos que impiden la reanudación de la administración de los fármacos referidos.<sup>6, 7.</sup>
- ✓ **Dermatopatías** por hipersensibilidad, de intensidad variable, puede presentarse en cerca del 30% de los usuarios de los citados medicamentos, principalmente el **BNL**. Se observa alrededor del noveno día después de iniciado el tratamiento, y cuando es intensa es necesario suspender su administración. En ocasiones el proceso dermatológico se acompaña de linfadenopatía. El Nifurtimox provoca dermatopatía con menor frecuencia.

- ✓ **Polineuropatía**, tiene relación con la dosis utilizada, y por tanto, es más probable que se manifieste con el empleo de dosis mayores, la dosis diaria de **BNL** de 5 mg/kg puede provocar esta manifestación secundaria en el 10 a 30% de los casos, y surge siempre al final de período de tratamiento. Ambos medicamentos, son mejor tolerados cuando se les utiliza en el tratamiento de niños, y en particular de la fase aguda. <sup>6,7.</sup>

## **Contraindicaciones**

**BNL** y **NFX** no deben ser indicados a pacientes grávidas, ni en caso de pacientes con afecciones consideradas graves asociadas a la enfermedad de Chagas, tales como: infecciones sistémicas, insuficiencia cardiaca, respiratoria, renal, hepática y otras, de acuerdo al criterio del médico tratante. Está contraindicada su administración en madres durante la lactancia. <sup>7.</sup>

## **Evaluación de cura.**

En cuanto a la fase aguda y crónica reciente se debe efectuar un seguimiento con hemocultivo y/o xenodiagnóstico y con pruebas serológicas. Una negatividad prolongada y persistente ha sido considerada como traductora de cura.

Con relación a la fase crónica, excluida la reciente, existen dificultades reales para evaluar la cura etiológica. Entre éstas se destaca el significado de serología convencional positiva cuando los métodos parasitológicos son negativos. Algunos autores acentúan la importancia de la desaparición de anticuerpos líticos, en la forma de lisis mediada por el complemento como criterio de cura.

Es aconsejable el seguimiento clínico y se recomienda indicar el tratamiento específico, solo cuando se ha realizado un diagnóstico adecuado: basado en la demostración de *T.cruzi* o la positividad de la serología, por lo menos con dos técnicas diferentes. <sup>7.</sup>

### **Médico capacitado para realizar tratamiento.**

**BNL** y **NFX** quedan en el contexto de los medicamentos de alta complejidad, esto es, sólo pueden ser recomendados por profesionales que conozcan bien las complejidades que se relacionan con ellos y de la propia enfermedad de Chagas. La fase aguda es una situación de emergencia, siempre requiere tratamiento bien conducido, pues puede entrañar gravedad y se considera curable en un razonable número de casos. Un médico sin experiencia en el tema específico debe buscar un colega o una institución calificada para su orientación.<sup>6,7.</sup>

### **Donde efectuar el tratamiento.**

Ante la eventualidad de que se encuentren pacientes en la fase aguda que necesiten ser tratados, se realizará en régimen de hospitalización. En la fase crónica el tratamiento puede hacerse ambulatoriamente o en unidades básicas de salud, siempre bajo la supervisión de un médico con experiencia.

### **Tratamiento etiológico de la enfermedad de chagas:**

El tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas comprende la administración oportuna y completa de tratamiento tripanosomicida específico, teniendo por objeto prevenir la progresión de la fase aguda a la fase crónica de ésta, coadyuvando a reducir el elevado riesgo de complicaciones clínicas y secuelas de la enfermedad. El tratamiento tripanosomicida está indicado en los casos diagnosticados de Chagas Agudo (incluye los casos de Chagas Congénito y Chagas Transfusional); las tasas de curación se estiman elevadas a medida que el tratamiento se inicia más precozmente.<sup>8.</sup>

Las formas asintomáticas (latentes) y crónicas de la enfermedad de Chagas no recibirán tratamiento tripanosomicida. El tratamiento se administrará en los servicios de salud de acuerdo al nivel de complejidad de éstos, el diagnóstico clínico-laboratorial y estado clínico del paciente.

- 1) **Administración del tratamiento:** El tratamiento se administrará ambulatoriamente a excepción de aquellos casos que requieran observación por constituir indicación médica o estar asociado a reacciones farmacológicas adversas. El paciente que inicia tratamiento se anotará en el Libro de Registro y Seguimiento del Paciente Chagásico, documento que estará disponible en los establecimientos de salud.

El tratamiento ambulatorio u hospitalario debe ser supervisado, registrándose las dosis de antichagásicos en la Tarjeta de Control, Asistencia y Administración de Tratamiento Antichagásico y en la Historia Clínica nosocomial. El paciente será citado para evaluación médica semanalmente, mientras dure el tratamiento tripanosomicida.

La administración del tratamiento antichagásico es responsabilidad del personal médico, enfermería o personal de salud que cumpla estas funciones en todos los niveles de los servicios de salud.

En zonas donde se cuente con apoyo de promotores de salud éstos podrán administrar la medicación, previa capacitación y bajo supervisión del personal de salud; quién registrará y procederá a los controles de cada caso para su respectiva notificación y categorización de egreso.<sup>8</sup>

- 2) **Consulta médica:** Es responsabilidad del personal médico efectuar el diagnóstico de los casos de enfermedad de Chagas, calificar el tipo de caso, establecer la existencia de signos de gravedad en las formas agudas, complicaciones y secuelas, indicar el esquema terapéutico y vigilar la evolución del caso ya que el tratamiento tripanosomicida es proclive a provocar reacciones adversas medicamentosas; y finalmente determinar la condición de egreso del paciente.

Los casos en tratamiento efectuarán una consulta médica al iniciarlo, programándose una evaluación médica semanal hasta su conclusión. Las consultas deberán efectuarse obligatoriamente en los que requieran hospitalización por indicación médica, gravedad del cuadro o complicaciones.

Se establecerá una correcta relación médico-paciente con el propósito de asegurar el cumplimiento del tratamiento, evitar el abandono, educar al paciente en aspectos preventivos, brindar consejería a los seropositivos y portadores crónicos.<sup>9</sup>

- 3) **Atención De Enfermería:** Al inicio del tratamiento se realizará una atención del personal de enfermería para planificar con el paciente el cumplimiento del esquema terapéutico, facilitar la vigilancia, localización de focos chagásicos domiciliarios u otros casos y brindar educación sanitaria al núcleo familiar y al paciente.

Pueden programarse otras atenciones al observarse abandono o irregularidad del tratamiento, previniendo la deserción del paciente a éste.

- 4) **Entrevista de servicio social:** Antes de iniciar el tratamiento se realizará una entrevista del enfermo con Servicio Social, con el objeto de establecer el riesgo social del paciente, orientando los servicios de salud en acciones de promoción y atención requeridos, reforzando la educación sanitaria del enfermo, la familia y la comunidad.
- 5) **Visita domiciliaria:** Se efectuará al inicio del tratamiento, tiene por objeto reforzar la adherencia del enfermo al tratamiento, localizar casos nuevos entre colaterales, identificar y evaluar las condiciones locales que originaron la transmisión de la enfermedad para aplicar medidas de control preventivo que eviten o disminuyan el riesgo de extensión de la enfermedad en la comunidad, siendo esta actividad responsabilidad del personal de enfermería.<sup>9</sup>
- 6) **Control de colaterales:** Se considera como colateral a toda persona que convive con un caso de enfermedad de Chagas y tiene riesgo de contraer la enfermedad por estar expuesto a factores sociales, ambientales y de vivienda similares al que reporta el caso índice.



Los colaterales serán examinados para descartar infección por enfermedad de Chagas y proceder a brindar educación sanitaria preventiva al núcleo familiar del paciente. Los colaterales que correspondan a definición de caso de Chagas, ingresarán a tratamiento de acuerdo a diagnóstico clínico y protocolo terapéutico; previamente se efectuará los exámenes de laboratorio necesarios que confirmen el caso.

Es responsabilidad del personal de enfermería o del personal de salud que asuma sus funciones; realizar la visita domiciliaria, tomar muestras para exámenes de laboratorio y proceder al registro de colaterales en el reverso de la Tarjeta de Control de Asistencia y Administración de Tratamiento Antichagásico.<sup>8, 9.</sup>

- 7) **Tratamiento de la enfermedad de Chagas:** Se utilizará como primera línea terapéutica el NIFURTIMOX y como segunda línea el BENZNIDAZOL. Solo los casos de Chagas agudo y congénito diagnosticados y confirmados por laboratorio recibirán tratamiento tripanosomicida, ingresando al estudio de evaluación de Cohorte de Tratamiento AntiChagásico.

En los casos de Chagas Crónico y formas asintomáticas de Chagas no está indicado administrar tratamiento, estando sujeta la decisión de brindar tratamiento a la evolución clínica del caso. El tratamiento con tripanosomicidas está contraindicado absolutamente en gestantes y la ingesta de bebidas alcohólicas aún en mínimas cantidades mientras dure éste.

- a) **Elección de esquemas farmacológicos:** El esquema farmacológico se decidirá en base al diagnóstico clínico y de laboratorio que define el caso en sus formas de Chagas Agudo, Chagas Agudo Complicado y Chagas Congénito. Antes de iniciarse se constatará la existencia de paquetes farmacológicos completos a fin de evitar la interrupción o intermitencia en la administración de éstos.

El tratamiento tripanosomicida con NIFURTIMOX, constituye la primera línea electiva en la terapéutica de la enfermedad de Chagas.

El BENZNIDAZOL se usará como línea terapéutica alterna, cuando se presenten reacciones farmacológicas adversas al NIFURTIMOX. No se repetirá bajo ninguna circunstancia el tratamiento con tripanosomicidas, a excepción de reinfecciones agudas comprobadas de enfermedad de Chagas.<sup>10</sup>

- b) **Tratamiento de casos de Chagas agudo:** Los casos diagnosticados de Chagas Agudo serán evaluados con pruebas de laboratorio consistentes en hemograma, uremia, funciones hepáticas y orina; complementariamente al tratamiento tripanosomicida suministrado.

Durante la administración de NIFURTIMOX, ó BENZNIDAZOL, se efectuará cinco controles de laboratorio secuencialmente: el primer control antes de iniciar el tratamiento, el segundo control 15 días luego de iniciado el tratamiento, el tercer control a los 30 días, el cuarto control a los 45 días y el quinto control a los 60 días.

- c) **Tratamiento de Chagas agudo en mayores de 15 años y adultos:** El NIFURTIMOX, se administrará a razón de una dosis total de 10 miligramos/kilogramo-peso /día, por vía oral, dividida en 3 tomas, cada 8 horas, durante 60 días.

La administración de NIFURTIMOX se efectuará inicialmente en forma de reto farmacológico creciente; ajustando semanalmente la dosis, hasta alcanzar los niveles de mantenimiento del fármaco. Este procedimiento reduce la aparición de reacciones adversas medicamentosas al tratamiento. El reto se efectuará de la siguiente manera:

- ✓ La 1ra. Semana se administrará dosis de 6.0 miligramos / kilogramo-peso / día.

- ✓ La 2da. Semana se administrará dosis de 8.0 miligramos / kilogramo-peso / día.
- ✓ La 3ra. Semana se alcanzará la dosis de 10 miligramos / kilogramo-peso / día, continuando así, hasta completar los 60 días de tratamiento del esquema.

El BENZNIDAZOL, cuando esté indicado se administrará alternativamente a una dosis total de 5.0 miligramos / kilogramo-peso / día, por espacio de 30 días. La dosis se administrará por vía oral, fraccionada en dos tomas; cada 12 horas. Este medicamento no requiere de reto farmacológico.<sup>9</sup>

**d) Tratamiento de Chagas agudo en mayores de 1 año y menores de 15 años:**

El NIFURTIMOX, se administrará a razón de una dosis total de 15 miligramos/ kilogramo-peso /día, vía oral, dividida en 3 tomas, cada 8 horas, durante 60 días. En este grupo etáreo el medicamento no requiere de reto farmacológico por ser bien tolerado.

El BENZNIDAZOL, cuando esté indicado se administrará alternativamente a una dosis total de 10 miligramos / kilogramo de peso / día, por 30 días, dividida en dos tomas, cada 12 horas, vía oral. Este medicamento no requiere de reto farmacológico.

**e) Tratamiento de Chagas agudo en menores de 1 año:**

El NIFURTIMOX, se administrará a razón de una dosis total de 20 miligramos / kilogramo de peso / día, vía oral, dividida en 3 tomas, cada 8 horas, por 60 días. Este medicamento no requiere de reto farmacológico.

El BENZNIDAZOL, cuando esté indicado, se administrará alternativamente a una dosis de 10 miligramos / kilogramo-peso / día, por 30 días, dividida en dos tomas.<sup>10</sup>

- f) **Tratamiento de casos de Chagas agudo complicado:** El NIFURTIMOX, se administrará a razón de una dosis total de 25 miligramos / kilogramo-peso / día, dividida en 3 tomas, cada 8 horas, vía oral, por espacio de 60 días.

El BENZNIDAZOL, cuando esté indicado, se administrará alternativamente a una dosis de 10 miligramos / kilogramo de peso / día, dividido en dos tomas, cada 12 horas, vía oral, espacio de 30 días. No está indicado el uso de corticoides.

- g) **Tratamiento De Casos De Chagas Congénito:** El NIFURTIMOX, se administrará a razón de una dosis total entre 8.0 - 25.0 miligramos / kilogramo-peso / día, dividida en 3 tomas, cada 8 horas, vía oral, por espacio de 60 días.

El BENZNIDAZOL, cuando esté indicado, se administrará alternativamente a una dosis de 5-10 miligramos / kilogramo-peso / día, dividida en dos tomas, cada 12 horas, vía oral, por espacio de 30 días.

## 8) **Manejo de reacciones adversas medicamentosas**

Durante la administración de tripanosomicidas se observa efectos colaterales en un 40.0% - 70.0 % de pacientes tratados, de diversa intensidad y características. Se establece como norma general que los efectos adversos se observan más comúnmente al aumentar la edad del paciente, los esquemas de duración más prolongada en la administración del tratamiento y utilización de dosis rango mayores; pudiendo ser de intensidad leve. Moderada o severa.

Las reacciones adversas al tratamiento, más comunes son: fiebre, pérdida de apetito y peso, reversibles luego de finalizado el tratamiento. La fiebre es expresión de destrucción parasitaria, no obligando a suspender el tratamiento, salvo que no ceda al uso de antipiréticos comunes.

Las manifestaciones gastrointestinales de tipo náusea, vómito y anorexia, remiten asociando tratamiento sintomático al tratamiento tripanosomicida.

La aparición de signos severos de intolerancia a tripanosomicidas, obliga a la suspensión inmediata del fármaco usado, los efectos colaterales desaparecen con la suspensión de éste.

Los efectos colaterales relacionados al sistema nervioso, como desorientación, insomnio, parestesias y polineuritis; los trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con antecedentes previos de trastornos afectivos o convulsiones, obligan a suspender el tratamiento hasta el restablecimiento del paciente. El tratamiento etiológico se reiniciará utilizando reto de dosis menores a las descritas.<sup>10</sup>

#### 9) **Seguimiento y control de la eficacia del tratamiento tripanozomicida:**

Los casos de Chagas Agudo y Congénito ingresados a tratamiento, están sujetos a seguimiento y control de la eficacia de los esquemas terapéuticos, a través de exámenes parasitológicos y serológicos. Este seguimiento y control establecerá la eficacia de los esquemas administrados y la existencia de resistencia al tratamiento para el producto tripanosomicida empleado.

- a) **Seguimiento y control de casos de Chagas agudo:** Los casos de Chagas Agudo estarán sujetos a 04 controles de tipo parasitológico y serológico con una frecuencia Trimestral luego de concluido el tratamiento a fin de evaluar la categoría de egreso 12 meses luego de finalizado éste.

10) **Falta de respuesta terapéutica:** La resistencia terapéutica a tripanosomicidas se define como; la persistencia o reaparición de serología positiva y /o una prueba parasitológica positiva a infección por T. cruzi, durante el período de seguimiento y control del caso.

11) **Alta y condición de egreso del paciente:** Una vez finalizado el tratamiento tripanosomicida de los casos y el tiempo de seguimiento y control parasitológico y de laboratorio se determinará la condición de egreso de cada paciente clasificándolos en:

- ✓ **Curado:** Cuando el paciente ha recibido tratamiento tripamosomicida supervisado, completo y los exámenes de laboratorio efectuados durante el seguimiento, evidencian ausencia de parásitos y serología negativa 12 meses luego de finalizado el tratamiento.
- ✓ **Resistencia:** Cuando el paciente ha recibido tratamiento supervisado, completo y los exámenes de laboratorio efectuados durante el seguimiento y control evidencian persistencia de parásitos o serología positiva.
- ✓ **Abandono:** Cuando el paciente no ha recibido tratamiento completo.
- ✓ **Fallecimiento:** Cuando el paciente fallece durante el tratamiento por causas atribuibles directamente a la enfermedad de Chagas.

### **Administración del tratamiento.**

Antes de iniciar el tratamiento se debe confirmar la infección mediante la realización de dos pruebas serológicas convencionales (inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemoaglutinación indirecta (HAI) y ensayo inmunoenzimático ELISA. Las reacciones serológicas deben ser cuantitativas, una vez que la disminución de los títulos serológicos es considerada actualmente como un buen indicador de que va a haber negativización serológica. En este sentido, para evaluar en el futuro la eficacia del tratamiento, debe almacenarse adecuadamente una muestra de suero del paciente.

La administración del tratamiento etiológico deberá acompañarse de la implementación de medidas tendientes a garantizar que el paciente no vuelva a tener contacto con triatomíneos. La evaluación inicial del paciente debe incluir la realización de cuadro hemático completo y parcial de orina, medición de transaminasas, nitrógeno ureico y creatinina en sangre y toma de electrocardiograma y radiografía de tórax. Esta indicada también la realización de estudio radiológico del esófago y colon en el tratamiento de pacientes crónicos en regiones donde la enfermedad se presenta con compromiso digestivo.<sup>11, 12.</sup>

El Benznidazol (Rochagam® en Brasil y Radanil® en Argentina) es el medicamento de elección y se prescribe durante 60 días en dosis de 5 mg/Kg/día en adultos y 5-10 mg/Kg/día en niños hasta de 40 Kg., para ser tomado en dos dosis diarias. En los lactantes la dosis recomendada es de 10 mg/Kg/día. En caso de accidente de laboratorio, se recomienda tomar el medicamento durante 10 días a partir de ocurrido el accidente, a una dosis de 7-10 mg/Kg/día.

El Nifurtimox se prescribe por un periodo de 60 días y se recomienda para adultos en dosis de 8 mg/kg/día y para niños en dosis de 10 mg/Kg/día, para ser tomado con intervalos de 8 horas.

Durante la fase aguda la administración del tratamiento deberá hacerse en régimen de internación, de modo que se pueda además prestar la atención que requieran las posibles complicaciones de la enfermedad en este periodo. En los pacientes crónicamente infectados el tratamiento puede ser ambulatorio pero bajo supervisión médica permanente, considerando la alta frecuencia con que se observan efectos secundarios.<sup>6, 7.</sup>

En el tratamiento con Nifurtimox y el Benznidazol, la dosis terapéutica es muy cercana a la dosis tóxica, lo que hace que estos medicamentos no sean bien tolerados por algunos pacientes. La mayor frecuencia de efectos secundarios que algunos atribuyen al uso del Nifurtimox frente al Benznidazol, se podría explicar por la mayor electronegatividad de los nitrofuranos lo que los hace mas citotóxicos.<sup>13.</sup>

Los efectos secundarios del Benznidazol son menos frecuentes en niños que en adultos, en quienes se atenúan con el uso del esquema recomendado de 5 mg/Kg/día.

El Benznidazol además de producir síntomas generales como náuseas, pérdida de apetito, distensión abdominal y cefalea, algunas veces puede producir reacciones de mayor importancia que ameritan una permanente supervisión y en algunos casos obligan a la suspensión del medicamento.<sup>6.</sup>

El tratamiento puede entonces provocar en una proporción no despreciable de pacientes, especialmente en los adultos, una dermatitis que aparece aproximadamente al final de la primera semana de tratamiento. Se trata de una erupción cutánea morbiliforme y pruriginosa de intensidad y extensión variable. Algunas veces puede acompañarse de edema, fiebre, linfadenopatías, artralgias y mialgias y se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo enfermedad del suero.<sup>5</sup>

La reacción es más intensa entre mayor sea la dosis. Generalmente la erupción cutánea desaparece con la disminución de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento, siendo en algunos casos necesarios el uso de corticoides en dosis bajas y/o la suspensión del medicamento.

Aunque muy poco frecuente, otro efecto adverso que se ha descrito con el uso del Benznidazol es la depresión de la médula ósea, caracterizada especialmente por neutropenia. La reacción puede pasar clínicamente desapercibida, por lo que se recomienda la realización durante el tratamiento de leucometrias seriadas. A los pacientes se les debe alertar sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento y ponerse en contacto en el médico ante la presentación de síntomas de alarma como dolor de garganta y fiebre. Se han descrito casos en que la reacción ha llevado a agranulocitosis, respondiendo adecuadamente a la suspensión del tratamiento y al uso de corticoides y profilaxis antibiótica.<sup>7</sup>

Al final del tratamiento y directamente asociado a la dosis, puede hacer aparición una poli-neuritis. Los pacientes refieren parestesias que pueden llegar a causar gran incapacidad, haciéndose necesaria la interrupción del medicamento y el uso de analgésicos.

Para la detección precoz de estas reacciones secundarias y la supervisión del tratamiento, se recomienda el acompañamiento cuidadoso del paciente durante los dos meses de tratamiento, con realización de controles médicos semanales y cuadros hemáticos seriados cada 15 a 20 días hasta terminar el esquema terapéutico.<sup>6</sup>



## **Efectos secundarios frecuentes en pacientes con tratamiento Nifurtimox y Benznidazol.**

- 1) Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, cólicos, dolor abdominal, pérdida de apetito o de peso.
- 2) Rash cutáneo y/o prurito.
- 3) Anafilaxia: Fiebre, lengua hinchada, edema generalizado, adenopatías, dolores musculares y/o articulares.
- 4) Polineuropatía periférica: Hormigueo y malestar al contacto con agua fría.
- 5) Desnutrición.
- 6) Alteración de BHC + plaquetas.

### **Acción a seguir.**

- Disminuir la dosis o suspender transitoriamente el esquema con Bz.
- Realizar “tratamiento sintomático” hasta la desaparición de efectos adversos y reinstalar la dosis óptima en tres días.
- Si los signos de intolerancia al fármaco persisten, con compromiso del estado general, se debe suspender el esquema.
- Rash cutáneo leve / moderado: Asociar Prometazina a dosis recomendada (no administrar a menores de 2 años).
- Rash cutáneo severo: Administrar Prednisona a dosis recomendada.
- Anafilaxia: Aplicar Adrenalina subcutánea a dosis recomendada. Remitir de inmediato al hospital.
- Polineuropatía periférica: Administrar Paracetamol a dosis recomendada.
- Desnutrición: Moderada: Seguimiento médico semanal.

- Severa: Tratar el problema antes de empezar esquema. BHC y/o plaquetas alteradas: (leucocitos < 4,000/MI, granulocitos; < 500/MI, plaquetas < 20,000/MI). Administrar Prednisona a dosis recomendada. Investigar y proteger de posibles focos infecciosos asociados.

Un estudio realizado en Brasil para evaluar la eficacia y tolerancia del Bz, en niños cursando la fase Indeterminada de la infección por T. Cruzi. .en 1991-1995.

- Se estudiaron 1,990 escolares del Estado de Goiás mediante ELISA/IFI/HAI.
- 129 escolares sero (+).
- Estudio doble ciego con seguimiento de 38 meses.
- División aleatoria en 2 grupos:
  - Grupo 1: Bz en base a 7.5 mg/kg/día por 60 días (n=64).
  - Grupo 2: Recibió placebo (n=65).

Resultados obtenidos:

- 13 escolares con alteraciones de ECG (9 con bloqueo completo de rama derecha, todos ASINTOMATICOS).
- 87% de los escolares completaron el estudio.
- 28% con reacciones cutáneas leves (eritema, prurito y pápula).
- 1 niño interrumpió el esquema.
- 58% de los niños tratados con Bz (37/64) mostraron serología (-) por ELISA.
- La eficacia del tratamiento fue de 55.8%.<sup>19.</sup>

#### **Otro estudio realizado en Argentina entre 1991-1995.**

- 106 escolares seleccionados entre 6 y 12 años.

Se realizó el estudio en una división aleatoria en 2 grupos:

El primer grupo con 55 escolares tratados con Bz en base de 5mg/kg/día por 60 días, con seguimiento de 48 meses.

El segundo grupo con 51 escolares tratados con placebo.<sup>19.</sup>

### **Resultados obtenidos:**

- El 50% de los niños presentó alteraciones ECG (Cardiopatía Chagásica precoz).
- Disminución significativa de los títulos de anticuerpos en pacientes tratados con Bz.
- El 62.1% de los pacientes tratados con Bz negativizó al finalizar el seguimiento.
- El 11% de los niños tratados con Bz presentaron efectos secundarios moderados, los que desaparecieron al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.
- Permitió la aplicación ambulatoria del esquema en niños residentes en áreas rurales.<sup>19</sup>

### **En conclusión en los dos estudios anteriores encontraron que:**

- Entre el 5 y 10% de los infectados presentaron alteraciones del ECG.
- Existe disminución en los títulos de anticuerpos en pacientes tratados con Bz.
- Entre el 10 y 15% de los niños tratados con Bz presentaron efectos secundarios leves.
- La eficacia del Bz en escolares tratados al final de 3 a 4 años de seguimiento osciló entre 55.8% y 62.1%.
- Si el tratamiento es eficaz, se puede prevenir la aparición de alteraciones orgánicas, manteniéndose un ECG normal.
- Se recomienda el tratamiento etiológico en ésta edad para los infectados.<sup>19</sup>

Otro estudio realizado en Honduras por Elisa y Carlos Ponce en 1999, sobre las experiencias del tratamiento etiológico en pacientes asintomático infectado con *Tripanosoma cruzi* en América Central Honduras demuestra que:

- Fueron pocas y moderadas.

- Todas de tipo digestivo y dermatológico. La mayoría observada en mayores de 7 años.
- Digestivas: náuseas y leve dolor abdominal durante la primera semana de tratamiento.
- Dermatológicas: rash benigno durante la segunda y tercera semana.<sup>17.</sup>

El estudio realizado en O'CONNOR , Tarija Bolivia, sobre prevención y tratamiento de la enfermedad de Chagas se presentan las siguientes reacciones.<sup>15.</sup>

- Niños con reacción cutánea (**15,5%**):
  - ✓ Sexo femenino: **59,7%**
  - ✓ Media de edad: **12,5**
  - ✓ Tipo: vasculítica, urticaria, morbiliforme
  - ✓ Con fiebre: **17,3%**
  - ✓ Prednisona oral: **18,7%**
  - ✓ Aparición primeros 14 días: **69,3%**
  - ✓ Hospitalizaciones: **3 (NET., hepatitis)**

Con la aparición del Nifurtimox (NFX) en 1995, el tratamiento etiológicos de los individuos infectados con tripanosoma cruzi cuenta con medicamentos efectivos.

Su eficacia se comprobó inicialmente en el tratamiento de personas infectadas durante la etapa aguda de su infección, donde por lo menos la mitad de los pacientes presento exámenes parasitológicos seriados y serológicos negativos en plazos que varían entre meses y pocos años. A partir de 1971 se iniciaron los estudios sobre los resultados con Benznidazol (Bz), cuya eficacia fue similar o inclusive superior al Nifurtimox en pacientes tratados durante la fase aguda. <sup>23</sup>.

En Chile, Argentina y Brasil varios investigadores dedicaron parte de su vida al estudio de estos dos medicamentos que aun siguen en uso. Las investigaciones comenzaron a dar frutos después de haberse establecido esquemas de tratamiento de duración prolongada, es decir entre 60 y 120 días. <sup>16</sup>.

Posteriormente, algunos investigadores notaron que el tratamiento de niños con estos fármacos era eficaz, aun en algunos casos en que la infección no era aguda como lo demostraba la conversión serología positiva a negativa.

A pesar de todos los progresos efectuados, el tratamiento con Benznidazol y con Nifurtimox tiene efectos colaterales y siguen sin ser totalmente eficaz, puesto que aun en pacientes que rápidamente revierten su serología, como ocurre en la fase aguda, pueden darse fracasos terapéuticos. Por estas razones se sigue necesitando las investigaciones para encontrar otros medicamentos más eficaces con menos efectos secundarios. <sup>(13)</sup>.

## VII. Diseño metodológico

**Tipo de estudio.** El presente estudio es descriptivo de corte transversal.

**Área de estudio:** Totogalpa. Este municipio de Totogalpa pertenece al departamento de Madriz, fue fundado en 1,911, su nombre proviene de la lengua Chorotega y significa, Pueblo en el Nido de las Aves, los primeros pobladores del municipio fueron tribus chorotegas.

El municipio de TOTOGALPA tiene una extensión territorial de 137 Km<sup>2</sup>, ubicada a 216 Km. de Managua, con una altura de 606.8 metros sobre el nivel del mar, comprende 45 comunidades organizadas en 7 micro regiones.(Totogapa, Sabana grande, Santo Domingo, Cuje, Callanta, Terreno Grande, Verapaz ).

La Población del municipio de TOTOGALPA asciende aproximadamente a 12000 habitantes (2000), con una tasa anual de fecundidad del 4.5% siendo un 85 % población rural, y con una tasa de analfabetismo cerca del 33%. No existe mucha diferencia entre los grupos poblacionales menores y mayores de 15 años, predomina la religión católica, es zona seca el tipo de clima es como sabana tropical Topográficamente esta región es quebrada, limita al norte con el municipio de Macuelizo, Ocotal y Mozonte. Al sur con el municipio de Yalaguina y Palacagüina. Al este con el municipio de Telpaneca, Al oeste con el municipio de Somoto.

En noviembre del 2004 el ministerio de salud solicito el apoyo de Médicos Sin Fronteras (MSF) para completar el tratamiento de niños con la enfermedad de Chagas del municipio de Totogalpa, que fueron diagnosticados durante un estudio de seroprevalencia que el ministerio de salud realizo (agosto, 2003) en varios municipios de los departamentos de nueva Segovia y Madriz. Según los resultados de la encuesta las localidades mas afectadas fueron Totogalpa en Madriz (14% de seroprevalencia en menores de 15 años) y Mozonte en Nueva Segovia (19%).<sup>3</sup>.

**Unidad de análisis.** Esta constituida por los menores de 15 años con la enfermedad de Chagas diagnosticados positivos y con tratamiento. En la comunidad de Cuje del municipio de Totogalpa

**Población de estudio:** 117 niños menores de 15 años con diagnóstico confirmado de la enfermedad de Chagas que se aplicaron esquema de tratamiento completo en la comunidad de Cuje del municipio de Totogalpa del departamental de Madriz.

**Fuente de la información.**

**Primaria:** Mediante la aplicación de un instrumento dirigido a los familiares de niños menores de 15 años diagnosticados con Chagas y con tratamiento.

**Secundaria:** mediante la revisión de datos estadísticos en epidemiología del SILAIS, expediente clínico y de documentos que contengan información sobre el tema de investigación.

**Procedimiento de recolección de datos:** se dio mediante la aplicación de una encuesta a los familiares de niños menores de 15 años diagnosticados con Chagas y con tratamiento seleccionados según los criterios de selección de la investigación y con participación voluntaria para brindar la información, previa explicación del estudio con el propósito de obtener su cooperación y reducir los sesgos de información. Se procederá a la aplicación de un instrumento, con preguntas abiertas y cerradas para determinara o identificara las reacciones adversas presentadas.

**Plan de análisis.**

El procesamiento de la información se realizará a través del programa Epi-Info 3.3.2 para Windows. Se estimará frecuencia simple de todas las variables y se estimará la tasa de prevalencia de reacciones adversas tanto de forma global como específica por algunas variables de las personas (Aspectos sociodemográficos).

Los resultados se plasmarán en cuadros y gráficos.

## Operacionalización de variables:

Variables	Concepto	Valor	Escala
Sexo	Es la característica biológica desde el momento mismo de la concepción	Femenino Masculino	
Edad	Es el tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de ser encuestado	Años cumplidos	Menor de 1 año 1-5 años 6 – 10 años 11- 15 años
Escolaridad	Nivel académico alcanzado del encuestado o entrevistado	Analfabeta Primaria	1er a 3er grado 4to a 6to grado Ninguno



<b>Variables</b>	<b>Concepto</b>	<b>Valor</b>	<b>Escala</b>
Tipo de tratamiento	Es el tratamiento específico antiparasitario administrado para la enfermedad	Nifurtimox Benznidazol	Si No
Tiempo del tratamiento	Es el periodo de tiempo en que se ha administrado el tratamiento	Periodo de tiempo	Menos de 1 mes 2 meses 6 meses 12 meses
Reacción adversa	Es la toxicidad y/o efectos colaterales al medicamento antiparasitario administrado	Gastrointestinal es.	Desgano Vómitos Dolor abdominal perdida del apetito Perdida de peso
		Dermatológicas	Erupción cutánea y prurito Sarpullido

		Nutricionales	Desnutrición Moderada Desnutrición Severa
		Anafilaxia	Edema generalizado Fiebre Lengua hinchada Adenopatía Artralgias
Continuidad en la medicación	Es la aplicación continua del medicamento indicado		Si No
Pruebas diagnosticas realizadas	Son los exámenes de laboratorio realizados	Gota gruesa para chagas Inmunofluoresc encia indirecta Test. ELISA Hemocultivo Otros	Positivo Negativo

## VIII. Resultados

Durante el primer trimestre del 2,005 se realizó un estudio para identificar posibles contactos de la enfermedad de Chagas para ello se realizó un tamizaje en 872 niños menores de 15 años de las diferentes comunidades de Totogalpa.

Se incluyeron niños de todas las edades de las cuales el 6.3% eran menores de un año, el 10.4% tenían entre 1 y 2 años, el 22.7% de 3 a 5 años; el 28.9% de 6 a 9 años y el 31.6% de 10 a 15 años. La distribución por sexo fue bastante similar, de igual manera la relación entre escolares y no escolares (Vea cuadro 1).

En el 99.3% se tomó sangre total y en el 0.7% solamente suero, resultando positivos el 40.7% de la población estudiada (Vea cuadro 2).

De los pacientes positivos al tamizaje 353 fueron sometidos a procedimientos de confirmación para ello el 92.9% se tomaron muestras de suero y el 7.1% de sangre total. En todos se realizó una prueba de Elisa, resultando un 33.1% positivos a la prueba. Para validar el método diagnóstico al 9.6% de los pacientes estudiados se les realizó una prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFII) El 40% de las muestras positivas fueron sometidas a validación en los laboratorios del Centro de Diagnóstico y Referencia del Ministerio de Salud coincidiendo en la seropositividad (Vea cuadro 3).

Los casos fueron encontrados concentrados en el sector de Cuje y Cayantú, la zona rural más pobre de todo el departamento de Madriz (vea mapa 1).

En general los datos generales de salud de los niños no reflejan nada relevantes tomando en cuenta las características poblacionales de las comunidades rurales (Ver cuadro 4).

Solamente en dos pacientes se encontraron ganglios linfáticos agrandados y en un paciente se encontró alteraciones del aparato respiratorio (Vea cuadro 5).

Algunos resultados de laboratorios realizados no resultaron tampoco de gran relevancia para el estudio (Vea cuadro 6).

El 24.8% de todos los niños resultaron con alteraciones en los electrocardiogramas realizados (Vea gráfico 1). Siendo las alteraciones más frecuentes la hipertrofia ventricular izquierda, la taquicardia sinusal, el bloqueo de rama derecha, el bloqueo incompleto de rama derecha y el hemibloqueo anterior (Vea gráfico 2).

Los casos de alteraciones electrocardiográficas se dieron mayormente en niños mayores de 6 años y con mayor frecuencia en el sexo masculino que en el femenino (Vea cuadro 7).

Diagnósticos adicionales fueron encontrados como la parasitosis intestinal, anemia y desnutrición. Se les dio tratamiento para las principales parasitosis (Vea gráfico 3),

De los 117 pacientes diagnosticados por serología como portadores de la enfermedad de chagas 116 iniciaron el tratamiento con benznidasol. De éstos el 73.3% desarrollaron reacciones adversas al medicamento (Vea gráfico 4).

Las reacciones más frecuentes fueron el dolor abdominal, la cefalea, asma, pérdida del apetito, pérdida de peso, hipersensibilidad, fiebre, mialgias y mareos, que no ameritaron suspender el medicamento (Vea cuadro 8).

Las reacciones adversas fueron más frecuentes en niños menores de 6 años, en el sexo femenino en niños escolares y en niños con electrocardiograma alterados (Ver cuadro 9).

Los pacientes que presentaron trastornos gastrointestinales se trataron sintómicamente durante tres días, como los síntomas desaparecieron no hubo necesidad de suspender el medicamento .

Todos los pacientes que presentaron dermatitis por hipersensibilidad de intensidad leve y moderado y que persistieron por mas de tres días se manejaron con Prometazina 12.5 MG en una sola toma o Prednisona de 5-10 Mg. en una sola toma por la mañana durante 5 días .

Los pacientes que presentaron fiebre fueron manejados con Paracetamol a razón de 15-30 Mg. /Kg.

Cuadro 1. Descripción de la población tamizada para detectar posibles casos de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

<b>Variables</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad</b>		
Menor de 1 año	55	6.3%
De 1 a 2 años	91	10.4%
De 3 a 5 años	198	22.7%
De 6 a 9 años	252	28.9%
De 10 a 15 años	275	31.6%
<b>Sexo</b>		
Masculino	433	49.7%
Femenino	439	50.3%
<b>Población</b>		
Escolar	489	56.1%
No escolar	383	43.9%
<b>Total</b>	<b>872</b>	<b>100.0%</b>

Cuadro 2. Procedimientos de tamizaje para la detección de posibles casos de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

<b>Variables</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Muestra tomada</b>		
Sangre total	866	99.3%
Suero	6	0.7%
<b>Resultados</b>		
Positiva	355	40.7%
Negativa	517	59.3%
<b>Total</b>	<b>872</b>	<b>100.0%</b>

Cuadro 3. Procedimientos para confirmación diagnóstica de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

<b>Variab</b> les	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Muestra tomada</b>		
Sangre total	25	7.1%
Suero	328	92.9%
<b>Pruebas serológica usada</b>		
Elisa <sup>1</sup>	319	90.4%
Elisa + IFI <sup>2</sup>	34	9.6%
<b>Resultados</b>		
Negativo	236	66.9%
Positivo	117	33.1%
<b>Total</b>	<b>353</b>	<b>100.0%</b>

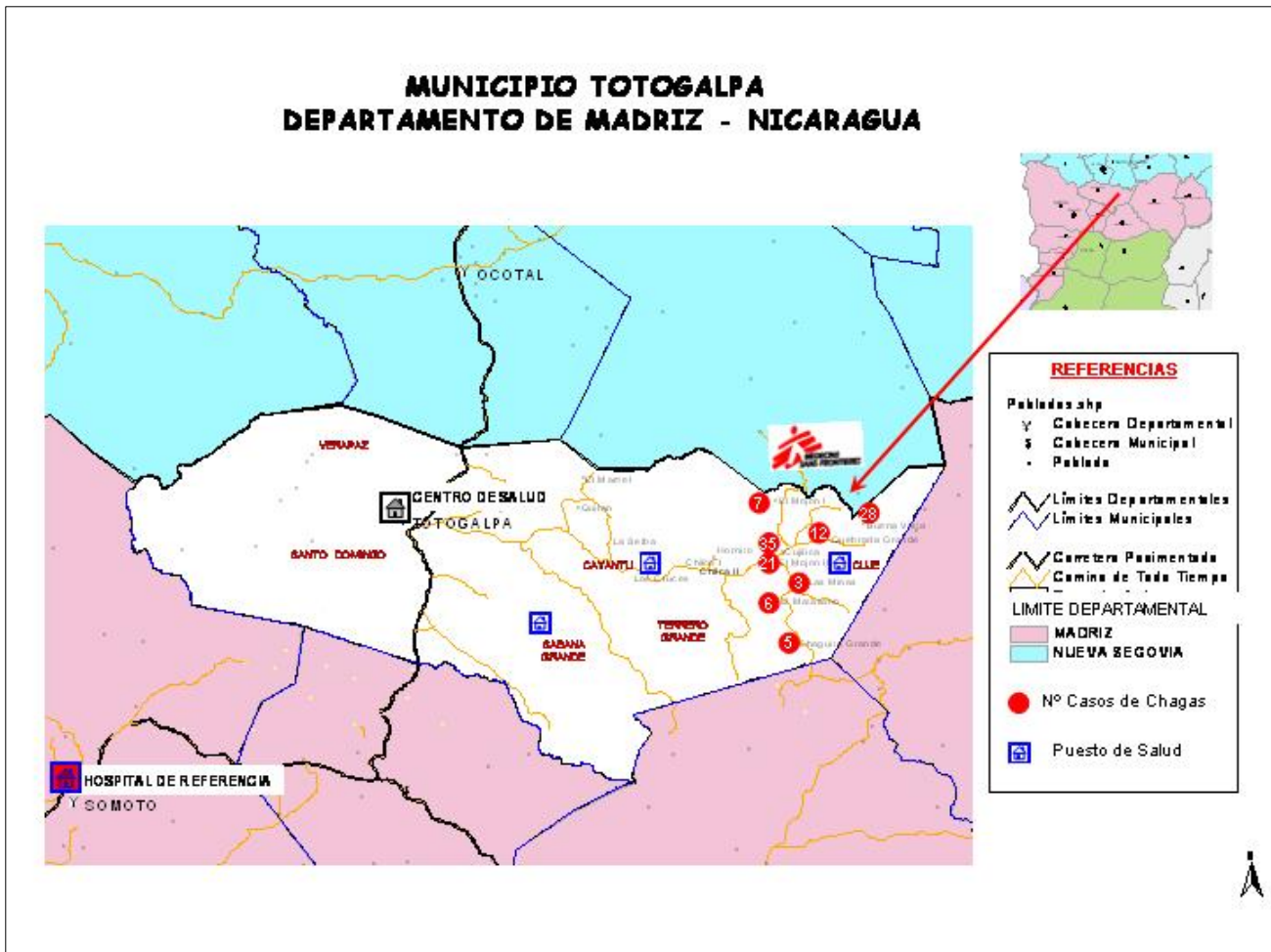
**Nota:** El 40% de las muestras positivas fueron sometidas a validación por el Ministerio de Salud mediante pruebas serológica de ELISA. Resultando positivas en un 100% para una coincidencia total. Todos los casos se consideraron que se encontraban en fase latente.

<sup>1</sup> El diagnóstico de la prueba serológica de ELISA fue negativa con valores de 0.001 a 0.237 y positiva con valores de 0.279 a 2.712.

<sup>2</sup> El diagnóstico de la prueba serológica de IFI fue positiva con valores de 0.247 a 2.300. Se uso como validación de la prueba de Elisa en el 10% de los casos positivos.



Mapa 1. Distribución de los pacientes muestreados para identificar casos de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.



Cuadro 4. Promedio y desviación estándar de algunas datos del Examen Físico encontrado en los pacientes positivos a Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

Aspectos	Edad							
	< 1 año		3 a 5		6 a 9		10 a 14	
	Prom.	desv.	Prom.	desv.	Prom.	desv.	Prom.	desv.
Talla en Centímetros	77	0	99.3	7.5	116.7	14.2	135.1	10.2
Peso en Kilogramos	7.5	0	14.6	1.2	20.9	2.9	34.3	8.5
Presión diastólica	60.6	0	87.2	5.7	94.6	10.6	101.6	11.4
Frecuencia cardiaca	128	0	100	0	89.6	10.2	88.4	9.9
Frecuencia respiratoria	28	0	22	2.0	21.2	3.7	19.5	2.2

Promo: Promedio  
 Desv: Desviación estándar

Cuadro 5. Hallazgos del Examen físico en pacientes diagnosticados de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

<b>Variables</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Ganglios linfáticos agrandados	2	1.7%
Aparato respiratorio con alteraciones	1	0.8%
Hígado agrandado	0	0.0%
Bazo agrandado	0	0.0%
Aparato cardiovascular con alteraciones	0	0.0%
Aparato digestivo con alteraciones	0	0.0

Cuadro 6. Promedio y desviación estándar de Biometría hemática y Química sanguínea en los pacientes positivos a Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Tototalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

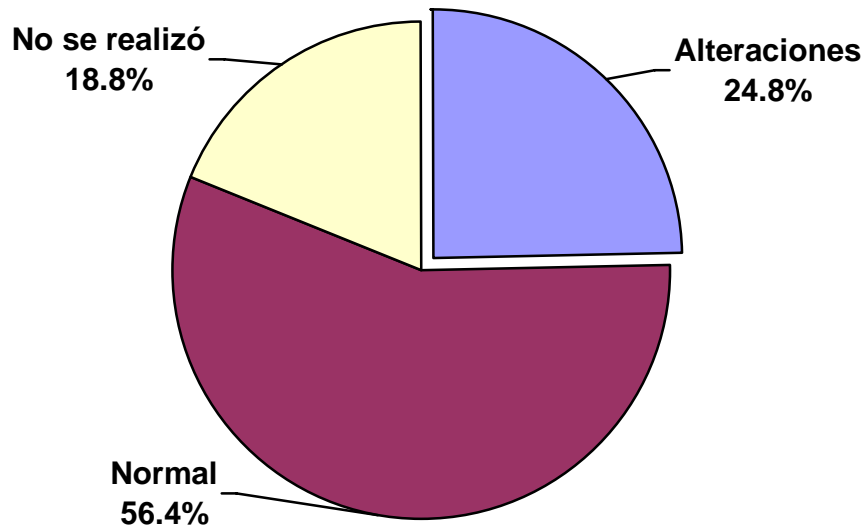
Aspectos	Edad							
	< 1 año		3 a 5		6 a 9		10 a 14	
	Prom.	Desv	Prom.	Desv	Prom.	Desv	Prom.	Desv
Hemoglobina	12.6	0	12.4	0.5	12.6	0.8	13.1	1.0
Glóbulos rojos <sup>3</sup>	13.9	0	9.2	3.4	8.2	2.7	8.5	3.2
Plaquetas <sup>4</sup>	375	0	262	16	251	48	260	42
Transaminasa GOT	20.8	0	35.7	40.0	41.7	21.0	37.9	18.8
Transamina GTP	30.5	0	30.5	23.8	32.8	13.7	36.5	19.3
Urea	11.6	0	38.6	10.1	20.7	8.2	20.4	10.2
Creatinina	0.8	0	0.72	0.1	0.75	0.1	0.81	0.1

Promo: Promedio  
 Desv: Desviación estándar

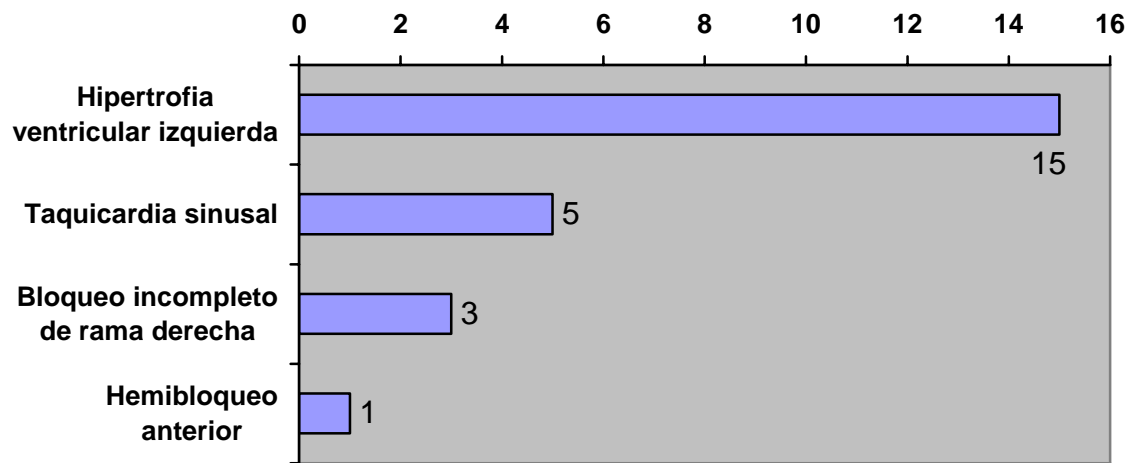
<sup>3</sup> En millones de glóbulos rojos.

<sup>4</sup> En miles de plaquetas.

**Gráfico 1. Resultados de los estudios Electrocardiográficos en pacientes positivos a la Enfermedad de Chagas. Totogalpa, Madriz. Primer trimestre del 2,005.**



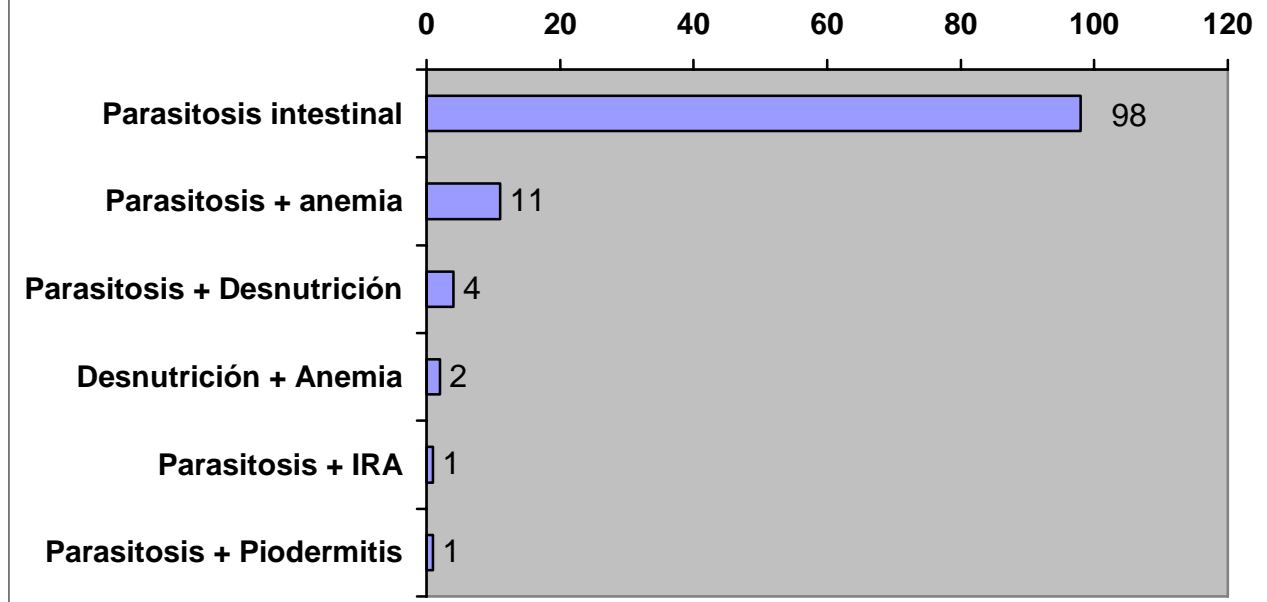
**Gráfico 2. Tipo de alteraciones electrocardiográficas encontradas en pacientes positivos de la enfermedad de Chagas. Totogalpa, Matriz. Primer trimestre del 2,005.**



Cuadro 7. Alteraciones electrocardiográficas de acuerdo a edad y sexo en pacientes positivos a Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Tototalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

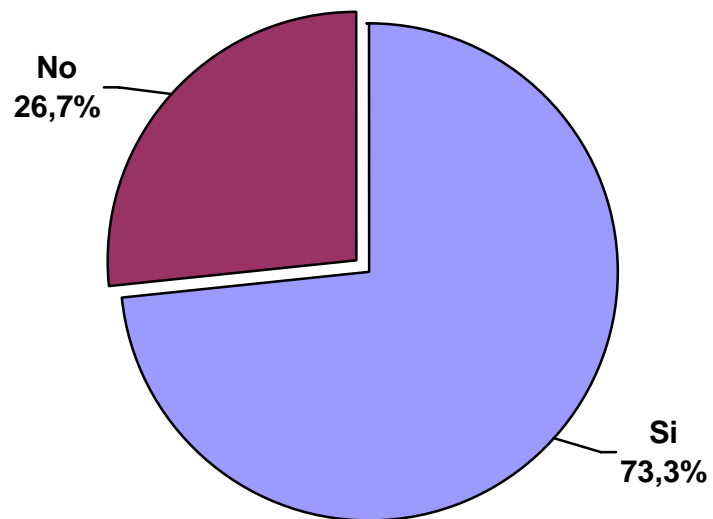
Variables	Resultados de Electro Cardiograma						Total	
	Alterados		Normal		No se hizo		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
<b>Edad</b>								
Menor de 1 año	0	0.0	0	0.0	1	100.0	1	0.9
De 1 a 2 años	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
De 3 a 5 años	0	0.0	2	40.0	3	60.0	5	4.3
De 6 a 9 años	7	30.4	13	56.5	3	13.0	23	19.7
De 10 a 15 años	22	25.0	51	58.0	15	17.0	88	75.2
<b>Sexo</b>								
Masculino	18	32.7	26	47.3	11	20.0	55	47.0
Femenino	11	17.7	40	64.5	11	17.7	62	53.0
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>24.8</b>	<b>66</b>	<b>56.4</b>	<b>22</b>	<b>18.8</b>	<b>117</b>	<b>100.0</b>

**Gráfico 3. Diagnóstico adicional a resultados positivos de la enfermedad de Chagas. Totogalpa, Matriz. Primer trimestre del 2,005.**





**Gráfico 4. Reacciones adversas al tratamiento con Benznidasol en pacientes positivos a la Enfermedad de Chagas. Totogalpa, Madriz. Primer trimestre del 2,005.**



Cuadro 8. Tipo de reacciones adversas al Benznidazol que presentaron los pacientes diagnosticados de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

<b>Variables</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Dolor abdominal	44	37.9%
Cefalea	39	33.65
Asma	34	29.3%
Falta de apetito	32	27.6%
Pérdida de peso	32	27.5%
Hipersensibilidad	22	18.9%
Fiebre	21	18.1%
Mialgias	20	17.2%
Mareos	14	12.0%
Desgano	9	7.8%
Epistaxis	1	0.8%

Cuadro 9. Presencia de reacciones adversas al Benznidazol según algunas variables en pacientes diagnosticados de Tripanosomiasis Americana en el Municipio de Totogalpa, departamento de Madriz. Primer trimestre del 2,005.

Variables	Población	Frecuencia de reacciones adversas	
		Número	Tasa*100
<b>Edad</b>			
Menor de 1 año	1	1	100.0%
3 a 5 años	5	4	80.0%
6 a 9 años	23	14	60.9%
10 a 15 años	87	66	75.9%
<b>Sexo</b>			
Femenino	61	47	77.0%
Masculino	55	38	69.1%
<b>Población</b>			
Escolar	94	72	76.6%
No escolar	22	13	59.1%
<b>Electrocardiograma<sup>5</sup></b>			
Alterado	29	22	75.8%
Normal	65	42	64.6%
No realizado	22	21	95.5%
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>85</b>	<b>73.3%</b>

<sup>5</sup> Valor de P = 0.01729302

## IX. Discusión

Totogalpa, Madriz es considerada como zona endémica del mal de chagas, Debido a esto se decidió iniciar un esquema de tratamiento tripanozomicida a base de Benznidazol durante dos meses con seguimiento diario para detectar efectos colaterales y darles su manejo adecuado.

Este esquema de tratamiento a 116 niños es una fase de todo un proceso que se inició con un estudio de tamizaje para detectar casos sospechosos de tripanosomiasis en menores de 15 años. Una vez identificados los potenciales casos se hicieron estudios específicos de confirmación. Encontrando una prevalencia de 13.4% en ese grupo poblacional.

El tratamiento para la enfermedad de chagas esta lejos de ser el ideal. La aparición de signos severos de intolerancia a tripanozomicidas, obliga a la suspensión inmediata del fármaco usado, los efectos colaterales desaparecen con la suspensión de éste.

La finalidad del tratamiento de la enfermedad de chagas es la eliminación de los parásitos (tratamiento etiológico) y corregir los daños causados por el parásito. El único fármaco disponible con alguna actividad contra el tripanosoma cruzi y que es tolerado por el humano es el Benznidazol.

Aunque el Benznidsazol es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, para aumentar la eficacia del tratamiento se necesitan nuevos fármacos, que se puedan administrar durante menos tiempo y que tengan menos efectos secundarios.

Durante la administración del tratamiento tripanozomicida se observa efectos colaterales en 73.3 % de pacientes tratados, de diversa intensidad y características. Observamos que los efectos colaterales se presentaron mas comúnmente al aumentar la edad del paciente, y utilización de dosis rangos mayores; pudiendo ser de intensidad leve. Moderada o severa.

Las reacciones adversas al tratamiento, más comunes son: Dolor abdominal, cefalea, asma, pérdida de peso y apetito, hipersensibilidad, fiebre, mialgias, mareos, desgano y epistaxis los cuales se revirtieron luego de finalizado el tratamiento. La fiebre es expresión de destrucción parasitaria, no obligando a suspender el tratamiento, salvo que no ceda al uso de antipiréticos comunes. Las manifestaciones gastrointestinales de tipo nausea, vómito y anorexia, remitieron asociando tratamiento sintomático.

Las reacciones adversas estuvieron en todas las edades, más en mujeres que en varones, más en escolares que en no escolares y en pacientes que tenían electrocardiogramas alterados. Estos hallazgos no tienen explicación real, sabemos que el fármaco en sí es altamente tóxico y que las reacciones adversas son muy frecuentes, aparentemente los niños que no van a la escuelas son más pequeños y tienen peores condiciones de vida incluso pueden estar más desnutridos. Sin embargo no encontramos explicación sobre este aspecto. Por otro tampoco encontramos alguna relación entre las alteraciones electrocardiográficas y la presencia o no de reacciones adversas.

Consideramos que estas pequeñas diferencias sean más producto del azar que a una relación etiológica de las mismas. Debido a la alta toxicidad del fármaco.

## **X. Conclusión**

En base a nuestro estudio concluimos que:

1. La frecuencia de reacciones adversas en niños menores de 15 años es alta y esté asociado específicamente a la toxicidad del fármaco.
2. Las principales reacciones adversas fueron el dolor abdominal, la cefalea, el asma, pérdida de peso y apetito, hipersensibilidad, fiebre, mialgias, mareos, desgano y epistaxis. Y respondieron positivamente al tratamiento sintomático.
3. Aunque encontramos algunas diferencias entre la frecuencia de reacciones adversas entre los grupos mujer, no escolares y alteraciones electrocardiográficas, las mismas no están bien sustentadas.

## **XI. Recomendaciones**

Consideramos que el tratamiento para la enfermedad de Chagas no es el mejor. Debido a su elevada toxicidad, sin embargo no se dispone de otras alternativas terapéuticas, debido a la falta de existencia de programas en el mundo que financien el control de la enfermedad en su prevención y la investigación terapéutica y el financiamiento de las compras de medicamentos que hagan rentables su producción.

Consideramos que se debe capacitar al personal de salud de las zonas endémicas sobre el manejo adecuado del tratamiento de la enfermedad haciendo énfasis en.

- ✓ Establecer la dosis adecuada,
- ✓ Monitoreo de las manifestaciones tempranas de sus reacciones adversas y,
- ✓ El manejo sintomático adecuado.

## XII. Referencias bibliográficas

1. Lecciones aprendidas."La enfermedad de Chagas, Amenaza invisible en Nicaragua."Medico sin fronteras .Primera edición Mayo 2005 .Pág.7
2. Organización Mundial de la Salud. Boletín OMS. Revista Internacional de Salud Publica 1999.
3. Dirección de salud ambiental y epidemiología. Somoto Madriz .08/09/2003.
4. Medecins sans frontieres Enfermedad de chagas. Manejo y conducta a seguir ante reacciones adversas al Benznidazol .. Octubre 2002.
5. Parasitosis humanas. David Botero, Marcos Restrepo.Tercera edición. 1999 .Cáp. 7 Pág.203 -206.
6. Sosa, S.E. Tratamiento específico de la infección por tripanosoma cruzi .1992.
7. Terapéutica etiológica de la enfermedad de chagas. 1993. Pág.201-202.
8. Tratamiento etiológico de la enfermedad de chagas. Organización mundial de la salud .Documento de 1999.
9. Luquetti .Diagnostico serológico de la enfermedad de chagas .Edición 1997. Pag 99-113
- 10.Chenone h. Contreras. Rojas. Estudio en el diagnostico de chagas.
- 11.Plata. Estado actual de terapéutica específica de chagas. 1963. Pag 109-121.
- 12.moreno, Estopani. Efectos indeseables del Benznidazol y el Nifurtimox .1983. Pág. 191-195.
- 13.Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil 23-25 Abril 1998.
- 14.Ministerio de Salud de Nicaragua. Boletín Epidemiológico semana Epidemiológica Nº 11 Del 11 al 17 de Marzo del 2001



15. Dra. Delia y Dr. Fernando Orellana: Prevención y Tratamiento de la enfermedad de Chagas en Niños menores de 14 años de la provincia de O`CONNOR Torija Bolivia Octubre 2004.
16. Brener, Z. Contribución a un estudio de Terapéutica experimental de docencia de Chagas. Pág. 79 1961
17. Elisa Ponce et al: Experiencias del tratamiento etiológico en pacientes asintomático infectados con T. Cruzi en Honduras 1999.
18. El texto de estas normas aprobadas, está basado en el manual "Tratamiento Etiológico da Doseña de Chagas"/elaboração: Abilio Augusto Fragata Filho et al., Brasilia: Fundação Nacional de Saúde, 1996.
19. Evaluar la eficacia y tolerancia en niños cursando la fase intermedia de la infección por T. Cruzi 1991-1999. Brasil y Argentina.
20. Informe evaluativo del Departamento de Salud Ambiental y Epidemiología. SILAIS Madriz 2004
21. OPS/HCP/164/00. Segunda reunión de la comisión intergubernamental de la iniciativa de Centroamérica y Belice para la disminución de la enfermedad de chagas Nicaragua 21-23 de Octubre 1999.
22. Palacios, Xiomara .and Trypanosoma cruzi antibody detection in eight rural communities of Somoto, Nicaragua, through indirect ELISA and indirect immunofluorescence in blood samples collected on filter paper. Rev. Panam Salud Pública, Dec. 2000, vol.8, no.6, p.411-417. ISSN 1020-4989.
23. Rassí, A. Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Chagas humana Rev. Soc. Brasil Medicina Tropical 1987.
24. Situación serológica de la enfermedad de Chagas en Nicaragua
25. Ministerio de Salud de Nicaragua. Manual Operativo del control de la enfermedad de chagas. Managua Nicaragua, Mayo 2005 .Pág. 17-24.
26. Principio de medicina interna. Harrison. 15 va edición volumen #1,Cáp. 216, Pág.1435.

# ANEXOS

# ENTREVISTA

Estimado usuario la presente entrevista fue elaborada con el propósito de obtener información acerca de las diferentes reacciones que ha presentado durante el periodo que esta tomando el medicamento, su información será confidencial.

Unidad de salud: \_\_\_\_\_

Comunidad: \_\_\_\_\_

Municipio: \_\_\_\_\_ SILAIS \_\_\_\_\_

## I. Datos generales del Paciente:

1. Sexo M \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_

2. Edad: /\_\_/\_/

3. Procedencia: Urbano \_\_\_\_\_ Rural \_\_\_\_\_

4. Escolaridad: 1. Infante

2. 1ro a 3ro

3. 4to-6to

4. Ninguna

## II. Datos Sociodemográficos

5. Estado de la vivienda

a) Buena

b) Regular

c) Mala

6. Paredes: Madera\_\_\_\_\_ Adobe\_\_\_\_\_ Ladrillo\_\_\_\_\_ Bloque\_\_\_\_\_ Paja \_\_\_\_\_  
Otro\_\_\_\_\_

7. Techo: Zinc\_\_\_\_\_ Teja \_\_\_\_\_ Paja \_\_\_\_\_ Madera \_\_\_\_\_ Otro\_\_\_\_\_

8. Piso: Tierra\_\_\_\_ Embaldosado \_\_\_\_\_ Ladrillo \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

9. Almacena en su casa. Granos\_\_\_\_\_ Leña \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

10. Hay animales domésticos en su vivienda? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

11. Tipo de animales \_\_\_\_\_

#### **IV Estado de Salud.**

12. Que tipo de medicamento ha tomado para la enfermedad?

Nifurtimox\_\_\_\_\_ Benznidazol \_\_\_\_\_

13. Cuanto tiempo tiene de estar tomando o haberlo tomado.

1. Menos de 1 mes

2. 2 meses

3. 6 meses

4. 12 meses

14 Se ha enfermado últimamente ahora que esta tomando el medicamento

Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

17. En que semana después de iniciado el tratamiento presento la reacciones.

18. Reacciones adversas presentadas.

19. Gastrointestinales

1. Anorexia

2. Vómitos

3. Dolor abdominal

4. perdida del apetito

5. Pérdida de peso

**20. Dermatológicas .**

1. Erupción cutánea y prurito

2. Sarpullido

**21. Nutrición .**

1. Desnutrición Moderada \_\_\_\_\_

2. Desnutrición Severa \_\_\_\_\_

**22. Poli neuropatía periférica .**

1. Hormigueo sin sarpullido \_\_\_\_\_

2. Molestias al contacto con el agua fría \_\_\_\_\_

**23. Anafilaxia .**

1. Edema generalizado \_\_\_\_\_

2. Fiebre \_\_\_\_\_

3. Lengua hinchada \_\_\_\_\_

4. Adenopatía \_\_\_\_\_

5. Artralgias \_\_\_\_\_

24. Le continuaron dando el medicamento por 3 días mas Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

25. Se continuo tomando su tratamiento por algunos días mas Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

26. Le dieron algún otro medicamento Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

27. Que tipo de Medicamento \_\_\_\_\_

28. Le suspendieron el medicamento definitivamente Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

29. Lo refirieron al Hospital Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

**Tipos de pruebas realizadas**

29. Elisa	Positivo ____	Negativo ____
30. Inmunofluoresencia Indirecta	Positivo ____	Negativo ____
31. Hemocultivo	Positivo ____	Negativo ____
32. Gota gruesa Para chagas	Positivo ____	Negativo ____
33. Otros	Positivo ____	Negativo ____