



Terapia de la enfermedad de chagas en el cantón Aguarico, Amazonía ecuatoriana

Therapy of chagas disease in the canton Aguarico, Ecuadorian Amazon

Manuel Amunárriz
Segundo Quito
Víctor Tandazo

Terapia de la enfermedad de Chagas en el cantón Aguarico, Amazonía ecuatoriana

Therapy of chagas disease in the Canton Aguarico, Ecuadorian Amazon

Manuel Amunárriz¹, Segundo Quito², Víctor Tandazo³

Como citar: Amunárriz, M., Quito, S., & Tandazo, V. (2011). Terapia de la enfermedad de Chagas en el cantón Aguarico, Amazonía ecuatoriana. *Revista Universidad De Guayaquil*, 111(2), 23–29. DOI: <https://doi.org/10.53591/rug.v111i2.458>

Resumen

Determinar la respuesta de una población seropositiva para la enfermedad de Chagas a una terapia establecida con Nifurtimox.

Se seleccionó a 60 personas seropositivas de un total de 73 detectadas en el cantón Aguarico en los años 2008 y 2009 (82,19%). Se realizó con ellas una terapia con Nifurtimox de 60 días de duración, adomicilio y controlada con visitas periódicas. Se valoró individualmente la adhesión en la toma del tratamiento. Se utilizó para el análisis de resultados el mismo test de microELISA empleado en las determinaciones realizadas para establecer seroprevalencia en el cantón Aguarico.

Se pudo valorar el resultado de la terapia establecida en 56 de los 60 seropositivos (93,33 %). Veinticuatro dieron “no reactivos” ante la prueba de microELISA (42,85%). El análisis de adhesión al tratamiento permitió catalogar al conjunto de sometidos a tratamiento en tres grupos: A: adhesión completa (23/56); B: irregularidad en la toma de medicación (12/56); C: abandono de la medicación (21/56). El tratamiento en el grupo A fue eficaz en el 100%.

Los resultados obtenidos en la terapia con Nifurtimox son muy significativos y animan a establecer programas que aborden el tema del tratamiento de la enfermedad de Chagas, tanto indeterminado como crónico, en nuestra región amazónica ecuatoriana.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, Nifurtimox, comunidades indígenas, Amazonía, Ecuador.

Summary

Determine the response of a seropositive population for Chagas disease an established therapy with nifurtimox.

We selected 60 positive people out of 73 detected in the canton Aguarico in 2008 and 2009 (82.19%). It made them a therapy with nifurtimox 60 days in duration, at home and controlled with regular visits. Adherence was assessed individually in taking the treatment. Was used for the analysis of test results the same micro ELISA used in the tests performed to establish seroprevalence in Canton Aguarico.

Se could assess the outcome of therapy established in 56 of the 60 seropositive (93.33%). Twenty-four gave “non-reactive” test before microm ELISA (42.85%). The analysis of adherence to the set of allowed cataloging treated in three groups: A: Full membership (23/56), B: irregularity in the taking of medication (12/56) C: abandonment of medication (21 / 56). Group A, with a success in the treatment of 100%.

The results of the nifurtimox therapy are significant and encouraging to establish programs that address the issue of treatment of Chagas disease, both indeterminate and chronic, in our Ecuadorian Amazon region.

Key words: Chagas disease, nifurtimox, indigenous communities, Amazon, Ecuador.

¹Doctor en medicina, Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE), Ecuador. Correo electrónico: mamunarrizu01@yahoo.es

²Doctor en medicina, Universidad de Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: revistaug@ug.edu.ec

³Doctor en medicina, Universidad de Guayaquil, Ecuador. Correo electrónico: revistaug@ug.edu.ec

Introducción

Los primeros tratamientos para la enfermedad de Chagas datan de 1970 y fueron descubiertos de manera empírica. Se trata del Nifurtimox (Bayer) y del Benznidazol (Roche)¹. A fines de la década de los 90 se comprobó la eficacia de algunos imidazólicos como el Itraconazol²⁻⁶, ampliándose la gama de antichagásicos en los años 2000⁷⁻¹². Desde fines de la década de los 90 del pasado siglo existe un consenso sobre la necesidad de tratar la enfermedad de Chagas tanto en la fase aguda como en la crónica, incluido el largo periodo de la fase indeterminada de la enfermedad. Únicamente se descartan las fases terminales de la cardiopatía chagásica³.

A fines de 2009 se realizó en el cantón Aguarico, provincia de Orellana, en la Amazonía ecuatoriana, un estudio sobre seroprevalencia de la enfermedad de Chagas. Se confirmó una seroprevalencia de 3,6% de la población del cantón, distribuida en 29 comunidades, dispersas a lo largo de aproximadamente 150kilómetros (km) del río Napo y 300 km. del río Aguarico. Los resultados de este estudio fueron publicados en laRevista Panamericana de Salud Pública en el año2010¹³.

El equipo que trabaja en el Hospital Franklin Tello, de acuerdo con la dirección nacional del Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM), decidió abordar el tema del tratamiento de esta población seropositiva, un total de 73 personas, utilizando para ello Nifurtimox, según pautas establecidas por la casa comercial que distribuye el producto y conforme a una amplia experiencia establecida a lo largo de las últimas décadas.

Este estudio presenta los resultados obtenidos y reflexiones derivadas del mismo.

Material y métodos

En primer lugar, fue necesario tener en cuenta las características de la población seropositiva que iba a recibir el tratamiento específico para Chagas. Esta población se encuentra repartida en 29 comunidades dispersas a lo largo del río Napo y Aguarico. Dentro de cada comunidad los miembros de la misma se encuentran distribuidos en franjas de selva amplia y de difícil acceso. La movilidad de los miembros de dichas comunidades es complicada y sobrepasa sus capacidades económicas. Todo esto aconsejó

programar visitas domiciliarias cada 20 días a la vivienda de cada una de las personas seropositivas, con la finalidad de entregar personalmente las dosis y dialogar sobre la frecuencia con la que deberían tomar la medicación entregada. En las visitas posteriores se realizó un control de la medicación tomada, se anotaron las reacciones ante la medicación y se entregó la medicación para la fase siguiente.

Se decidió por las razones antedichas delimitar el tratamiento a 60 días y repartir la medicación diaria en solo dos dosis. Se utilizó el Nifurtimox para este tratamiento y se aceptó el criterio establecido por la misma casa comercial para la dosificación en el caso de niños (15 mgs/kg/día), adolescentes (12 mgs/kg/día) y adultos (8 mgs/kg/día). Se inició el tratamiento en el mes de octubre de 2009 y se finalizó en diciembre de 2009, salvo en 4 casos con un retraso de un mes.

De los 73 casos detectados como seropositivos en la investigación realizada entre septiembre 2008 y octubre 2009, 60 personas iniciaron el tratamiento. Las otras 13 personas no recibieron tratamiento por diversas razones: 4 estaban embarazadas en la fecha, 2 mujeres en periodo de lactancia, 6 ausentes de sus comunidades y del cantón Aguarico, y un niño con seropositividad a los 3 meses de nacimiento, sin prueba inmunológica posterior a los 6 meses que permitiera confirmar su infestación por *T. cruzi* y decidir en consecuencia la instauración de tratamiento específico.

Se establecieron criterios claros para valorar el grado de adhesión al tratamiento que iban a recibir. Se determinaron tres grupos: A, quienes completaron el tratamiento en su totalidad; B, quienes manteniendo el tratamiento a lo largo de todo el tiempo programado tuvieron fallos en la fidelidad al mismo y C, aquellos que a los pocos días abandonaron definitivamente la terapia específica para Chagas.

No pudieron realizarse las pruebas de micro ELISA para valorar la eficacia del tratamiento hasta abril del año 2011, es decir, a los 16 meses de finalizado el tratamiento con Nifurtimox. El motivo fue la imposibilidad de disponer de los kits para la prueba de ELISA programada.

El control de resultados se realizó con el mismo método y los criterios empleados en la detección de seropositividad en la población del cantón Aguarico, con la técnica CHAGATEST/

ELISA recombinante v.3.0. Se trata de un ensayo inmunoenzimático (ELISA) de 3ª generación para la detección de anticuerpos contra el T. cruzi, elaborado por WIENER Laboratorios SAIC (Rosario, Argentina). Mantuvimos los mismos criterios de valoración de la prueba que en la investigación anterior. Se consideraron positivos aquellos sueros con absorbancia por encima de 1.300. La longitud de onda primaria empleada para la lectura fue de 450 nm, y la de onda secundaria (dicromática), de 620–650 nm.

Resultados

Se valoró detenidamente la adhesión a la toma de la medicación a lo largo del periodo completo de la terapia establecida. Un primer grupo A de 25 seropositivos (41,66%) siguió con fidelidad las pautas establecidas; un segundo grupo B de 14 (23,35%) fue irregular en las tomas de medicación; un tercer grupo C de 21 personas (35,00%) abandonó el tratamiento desde los primeros días.

De los 60 seropositivos tratados con Nifurtimox, en 4 no pudo realizarse la prueba de micro ELISA para control: 2 pertenecían al grupo A, los que tomaron bien su tratamiento y 2 al grupo B, quienes tomaron de forma irregular.

De los 56 controlados en su tratamiento con Nifurtimox, 24 dieron resultados “no reactivos” para el test de ELISA, es decir, 42,85% de los seropositivos tratados. De estos 24, 23 pertenecían al grupo A (adhesión completa), con un éxito del 100%. Una persona perteneciente al grupo B (adhesión irregular) dio también resultado “no reactivo”; el éxito para el grupo B se obtuvo solo en el 8,33% de los casos. En el grupo C todos mantuvieron absorbencias altas, por encima del punto de corte, e incluso por encima de las obtenidas en la investigación anterior (Cuadro 1).

Los seropositivos tratados comunicaron reacciones adversas leves en nueve casos: 5 pertenecían al grupo A, 2 al grupo B y 2 al grupo C. Dentro del grupo A, a pesar de estas reacciones adversas todos aceptaron el tratamiento sin reservas; en el grupo B la irregularidad de las tomas estuvo relacionada con factores diversos, como olvidos, viajes; de idéntica manera ocurrió en el grupo C (Cuadro 2).

Discusión

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que la población seropositiva del cantón Aguarico

responde de manera muy positiva al tratamiento con Nifurtimox. En todas las personas seropositivas que tomaron adecuadamente la medicación descendió su título de anticuerpos a niveles por debajo de la cifra de corte señalada. Por el contrario, tanto quienes tomaron la medicación con irregularidad como quienes la abandonaron, mantuvieron sus cifras de absorbancia elevadas, en ocasiones por encima de sus cifras anteriores. Únicamente una persona entre las de tratamiento irregular se consideró “no reactiva” a la prueba de micro ELISA y se pudo constatar que solamente abandonó el tratamiento por un día a lo largo de los dos meses programados. Estos resultados son más significativos si consideramos que el tiempo y las pautas de tratamiento tuvieron que ser acomodadas a la idiosincrasia de la población tratada y que, en consecuencia, no se pudieron cumplir en su totalidad los criterios actuales de tratamiento, indicados por la misma casa comercial Bayer: 90 días en los casos agudos y 120 días en los crónicos, con dosis diarias repartidas en 3 tomas. De estos datos se desprenden dos constataciones: la primera es que Nifurtimox parece ser efectivo en un régimen de dos meses y dos tomas diarias; la segunda es que la adhesión fiel al tratamiento es condición indispensable en el éxito terapéutico. Se requiere, por tanto, establecer unas pautas precisas en los programas de supervisión de seropositivos tratados que garanticen la toma de la medicación a lo largo de todo el periodo de terapia establecido.

Se ha observado en diferentes estudios que el Nifurtimox provoca en un porcentaje alto de pacientes reacciones adversas importantes, sobre todo en población adulta, que impulsan al abandono precoz de esta medicación¹⁷⁻¹⁸. Sin embargo, el seguimiento cercano de los pacientes del cantón Aguarico tratados a lo largo de los dos meses de terapia establecida indica que el porcentaje de reacciones adversas es pequeño y que éstas son leves. Las razones de la baja prevalencia de reacciones adversas en esta población requieren futuros estudios. La mayoría de los abandonos constatados se debieron a motivaciones ajenas a la tolerancia de la medicación.

Es difícil determinar las razones de estos resultados tan efectivos en la terapia emprendida en el cantón Aguarico. Es cierto que el factor de adhesión al tratamiento debe considerarse como un factor principal de estos resultados. Pero, por otra parte, esta respuesta nos conduce a pensar que la variante de T. cruzi existente en nuestra

Resultados de los seropositivos tratados con Nifurtimox

Nº de Orden	NOMBRE	EDAD	SEXO	ABSORBANCIA ¹ /2008-9	REACTIVO O NO REACTIVO	ADHERSIÓN TRAT ²	ABSORBANCIA ¹ /2011	REACTIVO O NO REACTIVO
2025	GA,J	70	M	3.000	REACTIVO	A	0.410	NO REACTIVO
1074	GS,M	18	F	2.374	REACTIVO	A	0.074	NO REACTIVO
1078	GS,K	18	F	2.222	REACTIVO	A	1.186	NO REACTIVO
718	VR	13	M	2.118	REACTIVO	A	0.075	NO REACTIVO
226	J,F	40	M	2.78	REACTIVO	A	0.820	NO REACTIVO
48	TR,M	24	F	1*(2,201)2*(1,061)	REACTIVO	A	0.402	NO REACTIVO
514	AG,J	53	F	2.875	REACTIVO	A	0.088	NO REACTIVO
158	AG,OM	17	F	1.800	REACTIVO	A	1.154	NO REACTIVO
728	ST,M	40	F	1.361	REACTIVO	A	0.330	NO REACTIVO
41	GA,F	56	F	1*(1.45),2*(1.808)	REACTIVO	A	1.036	NO REACTIVO
300	AG,R	10	M	1.877	REACTIVO	A	1.207	NO REACTIVO
862	CO,CV	7	F	2.675	REACTIVO	A	0.078	NO REACTIVO
1162	GA,M	38	F	2.022	REACTIVO	A	0.007	NO REACTIVO
1161	PG,M	25	F	1.878	REACTIVO	A	0.852	NO REACTIVO
1267	DN,JW	13	M	1.880	REACTIVO	A	0.063	NO REACTIVO
1300	VM,M	85	F	1.078	REACTIVO	A	0.527	NO REACTIVO
1305	SC,MA	17	F	1.640	REACTIVO	A	0.052	NO REACTIVO
1662	MT,GF	38	F	1.485	REACTIVO	A	1.010	NO REACTIVO
481	C,M	38	M	1.416	REACTIVO	A	1.268	NO REACTIVO
30	MN,V	41	F	2.103	REACTIVO	A	0.256	NO REACTIVO
1051	VT,D	14	F	2.705	REACTIVO	A	1.040	NO REACTIVO
1430	CP,R	68	F	2.402	REACTIVO	A	0.367	NO REACTIVO
1442	GA,MM	22	M	1.874	REACTIVO	A	0.471	NO REACTIVO
1056	VA,G	56	M	2.434	REACTIVO	B	2.600	REACTIVO
1512	AT,IR	10	M	2.307	REACTIVO	B	1.863	REACTIVO
77	S,Z	22	F	1*(2.52)2*(2.100)	REACTIVO	B	1.837	REACTIVO
373	N,G	40	M	2.686	REACTIVO	B	2.002	REACTIVO
268	DCH,H	16	M	2.682	REACTIVO	B	2.227	REACTIVO
831	BC,H	6	M	2.083	REACTIVO	B	2.115	REACTIVO
1164	PG,L	25	F	2.158	REACTIVO	B	1.641	REACTIVO
1061	CC,E	30	M	2.15	REACTIVO	B	1.823	REACTIVO
360	VO,N	26	M	2.822	REACTIVO	B	1.403	REACTIVO
1508	GP,GR	29	M	1.661	REACTIVO	B	1.070	NO REACTIVO
1874	C,A	17	F	2.651	REACTIVO	B	1.702	REACTIVO
1493	OSH,J	25	M	2.047	REACTIVO	B	1.884	REACTIVO
1027	AV,P	8	M	2.868	REACTIVO	C	2.689	REACTIVO
1055	NS,S	61	F	2.512	REACTIVO	C	2.404	REACTIVO
304	GS,JS	70	M	2.084	REACTIVO	C	2.700	REACTIVO
655	GN,L	6	F	2.005	REACTIVO	C	2.683	REACTIVO
1563	PC,C	12	F	2.786	REACTIVO	C	2.002	REACTIVO
326	C,A	20	M	2.143	REACTIVO	C	3.000	REACTIVO
502	GA,J	59	F	3.000	REACTIVO	C	2.704	REACTIVO
1560	NG,NS	14	M	2.707	REACTIVO	C	2.980	REACTIVO
46	P,C	53	F	1*(2.341)2*(1.022)	REACTIVO	C	1.377	REACTIVO
628	AA,F	12	M	2.42	REACTIVO	C	2.004	REACTIVO
241	C,R	44	F	2.26	REACTIVO	C	2.570	REACTIVO
1118	GC,B	7	M	2.622	REACTIVO	C	2.433	REACTIVO
1147	PS,B	48	M	1.035	REACTIVO	C	2.540	REACTIVO
1220	AV,AM	59	M	2.300	REACTIVO	C	2.846	REACTIVO
1350	SHV,NA	7	F	1.077	REACTIVO	C	1.500	REACTIVO
1308	SHA,IM	42	F	2.744	REACTIVO	C	1.540	REACTIVO
1190	TM,M	43	F	1.792	REACTIVO	C	2.010	REACTIVO
076	ACH,IM	26	M	2.651	REACTIVO	C	2.246	REACTIVO
085	SA,PJ	11	M	2.452	REACTIVO	C	2.343	REACTIVO
003	HM,DC	43	F	1.475	REACTIVO	C	2.210	REACTIVO
1341	JG,T	15	F	3.000	REACTIVO	C	2.111	REACTIVO

NOTA:
1. Punto de corte 1.300 - Por encima "reactivo" para microELISA
2. Grado de adhesión al tratamiento:
A: toma completa de tratamiento
B: adherencia parcial o lenta
C: abandono de tratamiento en las primeras semanas

Cuadro 1. Resultados de los seropositivos tratados con Nifurtimox

región amazónica ofrece especial sensibilidad ante el antichagásico empleado, dado que nuestros resultados sobrepasan los comunicados en los informes existentes hasta la fecha¹⁹.

Diversos estudios han mostrado que la eficacia del tratamiento de los casos de Chagas indeterminados o crónicos sólo se comprueba en un porcentaje

variable de casos tratados, pero no en su totalidad¹³⁻¹⁵. Algunos resultados más pobres obtenidos en terapias establecidas para grupos con Chagas indeterminados o crónicos, tal como describen estudios en Argentina, Brasil y Chile en la década de los 90²⁻⁵, exigirían comprobar hasta qué grado se ha podido controlar la adhesión en la toma de la medicación a lo largo de

Terapia con Nifurtimox. Reacciones adversas en 9/60 seropositivos tratados									
Reacciones adversas	N.G/ 48	T.R/ 24	C.A/20	G.E/56	N.S/ 14	C.R/ 68	V.D/ 14	C.J/ 70	JJ/40
Anorexia	+		+	+		+	+	+	+
Cefalea	+	+		+	+				
Alza térmica	+	+							
Prurito	+	+		+	+	+			
Epigastralgia		+			+				+
Dermatosis				+		+			
Nausea							+		
Vómito							+		
Pérdida de peso									+

Cuadro 2. Terapia con Nifurtimox. Reacciones adversas en 9/60 seropositivos tratados

un periodo tan largo como el establecido para esta patología; una parte de estos fracasos pueden estar relacionados con este factor.

Por otra parte, se ha podido comprobar que esta eficacia se constata de manera preponderante en población seropositiva infantil y juvenil, mientras que el porcentaje de eficacia bajó para los tramos de edad adulta de la población afectada por la enfermedad de Chagas¹⁵⁻¹⁶. La casuística que presentamos se extiende a los diversos grupos de edad de la población seropositiva y en todos ellos los resultados son similares, aunque se debe admitir que la naturaleza de la muestra y el número reducido de representantes de los diversos tramos de edad limitan la valoración de estos resultados (Cuadro 1).

Este estudio comparativo no demuestra, desde luego, una eficacia definitiva de la terapia establecida con Nifurtimox. Indica que la terapia ha conseguido un descenso notable en el título de anticuerpos para la prueba de micro ELISA, por debajo del punto de corte establecido, y en relación a la cifra de absorbancia que ofrecieron en el estudio anterior que permitió clasificarlos como seropositivos. Por el momento ignoramos si se trata de una mejoría transitoria o una curación definitiva. Es necesario mantener durante un periodo de tiempo largo, por encima de al menos 5 años, un control inmunológico de estos seropositivos para ver si sus cifras se mantienen por debajo del punto de corte; si así fuera, admitiríamos que la existencia de antígenos parasitarios habría desaparecido de manera definitiva y ésta sería una señal clara de la desaparición del parásito.

A lo largo de la historia se han empleado tres grupos de pruebas en el control de la eficacia de las terapias empleadas: el xenodiagnóstico, las pruebas inmunológicas y la detección de materiales genéticos del parásito como el PCR. Existen trabajos publicados que dan valor especial al xenodiagnóstico y a las pruebas de PCR considerándolas de mayor calidad que las pruebas inmunológicas²⁰⁻²¹. Este es un tema discutible, negado por otros investigadores²²⁻²³, quienes consideran las pruebas inmunológicas como las más adecuadas para la determinación de resultados en las terapias de grupos seropositivos.

Queda por determinar otro aspecto a tener en cuenta. La población seropositiva del cantón Aguarico vive en un hábitat ecológico donde es imposible anular la existencia del vector, pues sus costumbres extra domiciliarias imposibilitan acciones eficaces de eliminación. Únicamente puede realizarse una tarea educativa que conduzca a cambios en los hábitos de la población que dificulten su reinfección, como sería el empleo de toldos de protección nocturna o modificaciones significativas en la construcción de las viviendas. Se mantiene, por tanto, la posibilidad de reinfección y, en consecuencia, la posibilidad de seropositividad en personas que habían llegado a negativizar de manera eficaz sus anticuerpos antichagásicos.

Es interesante señalar como información complementaria el hecho de que los 8 niños que nacieron de madres seropositivas en el curso de la investigación realizada desde 2008 dieron resultados negativos en las pruebas de micro ELISA, incluido el niño que a los 3 meses de nacido había dado positividad para esta prueba y que posteriormente se negativizó.

Conclusión

De los datos aportados en esta investigación del comportamiento terapéutico de la población seropositiva frente a la enfermedad de Chagas se deducen algunas consecuencias importantes que deben tenerse en cuenta:

- La primera de ellas es la respuesta positiva al tratamiento con Nifurtimox durante un régimen de dos meses con dos tomas al día. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos el Ministerio de Salud Pública debería incluir en sus programas de atención médica esta importante patología parasitaria.
- El segundo factor a considerar es la necesidad de un seguimiento cercano a lo largo de todo el tiempo establecido en los programas de
- tratamiento. La naturaleza de la población tratada en el cantón Aguarico demuestra que una población dispersa puede ser sometida con éxito a terapias como la determinada para la enfermedad de Chagas si se mantiene una programación precisa y un seguimiento vigilante y minucioso a lo largo del tiempo determinado para la misma.
- El tercer elemento a tener en cuenta es la facilidad que ofrece un método de control de resultados como las pruebas de naturaleza inmunológica. Consideramos que una prueba de micro ELISA como la empleada en este estudio ofrece resultados muy interesantes y permite un manejo más cómodo y accesible en contextos geográficos y culturales complejos^{21,24}.

Bibliografía

- Coura JR, De Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002; 97:3-24.
- Fragata A, Luquetti A, Prata A, et al. Etiological treatment of Chagas disease. *Parasitol Today*. 1997;12:127-30.
- Apt W, Aguilera X A et al. Treatment of chronic Chagas Disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:133-8.
- Acquatella H, Andrade AL, Cañado R, Fernández O, Fragata A, Frilijh et al. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Río de Janeiro, Brazil: Fundación Oswaldo Cruz, OPS; 1998. 32 pp.
- Apt W. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Parasitología al día*. 1999; 23(3-4):1-18.
- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Río de Janeiro: OPS/OMS; 1999.
- Urbina JA. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des*. 2002;8(4):287-95.
- Urbina JA, Payares G, Sanoja C, Lira , Romanha AJ. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on Trypano-soma cruzi, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrobl Agents*. 2003;21(1):27-38.
- Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol*. 2003;19(11): 495-501.
- Saraiva VB, Gibaldi D, Previato JO, Mendoca-Previato L, Bozza MT, et al. Proinflammatory and cytotoxic effects of hexadecylphosphocholine (miltefosine) against drug-resistant strains of Trypanosoma cruzi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(11):3472-77.
- Apt W, Arribada A, Zulantay I, Sanchez G, Vargas SL, Rodriguez J. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97(1):23-29.
- Buckner FS, Navabi N. Advances in Chagas disease drug development: 2009-2010. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(6):609-16.
- Amunárriz M, Quito S, Tandazo V, López M. Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en el cantón Aguarico, Amazonía ecuatoriana. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;28(1):25-9.
- Coura JR, Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;147:139-44.
- Guhl F, Nicholls RS, Montoya R, Rosas F, Velasco F, Mora E, Herrera C, Santacruz MM, Pinto N, Aguilera G, Salcedo P, Zipa N, Florez J, Olarte A, Castillo G. Rapid negativization of serology after treatment with Benznidazole for Chagas disease in a group of colombian schoolchildren. *Multidisciplinary for Parasites, Vectors*

- Parasitic Diseases. 2004; 107-14.
- Guedes PM, Silva GK, Gutierrez FR, Silva JS. Current status of Chagas disease chemotherapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(5):609-20.
- Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic chagas disease. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):e69-75.
- Apt W. Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:243-53.
- Alfonso J. Rodríguez-Morales. Nuevas perspectivas en el manejo terapéutico de la enfermedad de chagas *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2005;22(2):123-33.
- Schenone H, Concha L, Aranda R, Rojas A, Alfaro E, Knierim F et al. Valor do xenodiagnóstico na avaliação do tratamento da infecção crônica pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Goiana Med.* 1970;16:179-84.
- Britto C, Silveira C, Cardoso MA, Marques P, Luquetti A, Macedo V, et al. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(6):823-6.
- Ramírez JD, Guhl F, Setsu U. E, Morillo CA, Rosas F, Marin-Neto JA, Restrepo S. Evaluation of Adult chronic Heart Disease Diagnosis by Molecular and Serological Methods. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3945-51.
23. Bern C, Rodrigues Coura J, Goldenberg S, Guhl F, Verissimo Junqueira AC, Lorca M, et al. International meeting: new diagnostic tests are urgently needed to treat patients with Chagas Disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41:315-9.
- World Health Organization Expert Committee. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;905:1-109.