

## Enfermedad de Chagas. Una Actualización Preliminar



Adelina Riarte \*

**N. Prado, C. Luna, E. Velázquez, A.M. De Rissio, M.E. Echeverry, Y. Hernández, A.M. Ruiz, M.I. Esteva, A. Sinagra**

**Instituto Nacional de Parasitología Dr. M Fatała Chaben. ANLIS CGMalbrán. Buenos Aires, Argentina**

### Introducción

La miocarditis chagásica crónica terminal (MCCT) es la manifestación clínica más severa de la enfermedad de Chagas (ECH). Cincuenta mil personas aproximadamente mueren por año por esta enfermedad la mayoría de ellas en edad laboral activa. Es la miocarditis crónica más frecuente en el mundo, su prevalencia es mayor en pacientes adultos jóvenes y presenta elevada morbimortalidad durante el período de descompensación cardíaca. En América Latina, área endémica de la ECH, la MCCT es responsable del 18% de los casos de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento sintomático, fallo cardíaco que una vez instalado reduce la expectativa de vida de los pacientes al 47% al año, al 19% a los 5 años y 9% a los 10 años [1] constituyendo un serio problema sanitario, social y económico en nuestros países.

La ECH junto al Kala-Azar y la enfermedad del sueño constituyen más del 10% de la carga global de enfermedad y son las llamadas enfermedades "más abandonadas" por los sectores públicos y privados. Esto ha generado una verdadera crisis en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en los países donde estas enfermedades son endémicas. La causa de esta crisis se debe a que en el pasado reciente los sectores públicos se han apoyado totalmente en la industria farmacéutica para el desarrollo de drogas, cuya comercialización sólo se relaciona con la posibilidad de las personas de acceder y pagar los medicamentos lo que ha inducido una orfandad en la quimioterapia de ciertas enfermedades infecciosas como ocurre en la ECH. Así, de 1.393 nuevas drogas comercializadas entre 1975 y 1999, sólo 16 fueron para enfermedades "abandonadas". En la década del 90 comenzó a experimentarse un cambio en las políticas oficiales generándose convenios públicos - privados que permitió incorporar a las "enfermedades abandonadas" como HIV, malaria y TBC en el mercado de la producción farmacéutica. Sin embargo las enfermedades "más abandonadas" continúan hoy siendo ignoradas por similares acuerdos públicos y privados. Estas son las conclusiones de la Reunión Internacional sobre "The crisis of neglected diseases" realizada por Medicines Sans Frontiers en el 2002 en Nueva York [2].

Organizaciones internacionales como OMS, DNDI y Médicos sin Fronteras realizan un apoyo sistemático al control, al diagnóstico, al desarrollo de nuevas drogas y a la investigación clínica en estas enfermedades. Gracias esa intensa colaboración de carácter internacional y nacional se han desarrollado nuevas herramientas para el diagnóstico, para control del vector lo que ha producido el corte de la transmisión vectorial de países como Brasil, Uruguay, Chile y en algunas provincias de Argentina.

En nuestros países y en consonancia con esto y en relación a ECH las prioridades del sector público de los países endémicos, complementando las actividades del control vectorial, deberían estar orientadas tanto a financiar el desarrollo de drogas efectivas así como a la demostración de la efectividad de los tratamientos que permita la recuperación de los pacientes con ECH al sistema socioeconómico con la consiguiente reducción de la carga nacional y global de enfermedad [3].

### El paciente con enfermedad de Chagas

Recientemente se ha destacado la necesidad de profundizar la asistencia médica al paciente con ECH en los diferentes pilares de la atención: el diagnóstico de la enfermedad en sus diferentes fases, la asistencia médica del paciente y el tratamiento de esta afección en sus aspectos específicos y sintomáticos [4].

En ECH se ha trabajado intensamente en el control de la transmisión vectorial y transfusional y recientemente se han establecido criterios sistemáticos en el control de la transmisión vertical en sus aspectos diagnósticos, tratamiento, seguimiento y vigilancia [5,6]. Sin embargo, la creación de redes en el área de la salud respecto de la atención del paciente con ECH sólo es reciente para la Ciudad Autónoma de Buenos Aires pero continúa como una deuda ética pendiente en políticas de salud nacional que comprometa a los efectores de salud en todos los diferentes niveles. Se hace necesario horizontalizar la atención médica e incorporar la ECH en programas de control continuo de enfermedades, en primer lugar en el sistema público y en segundo lugar en el sistema privado, mediante acciones codirigidas desde el estado.

Los programas de control vectorial asociados al tratamiento de la ECH son relevantes en el control de la enfermedad ya que el control vectorial disminuye la incidencia de la enfermedad pero no disminuye la morbimortalidad ni la prevalencia por lo menos por períodos de 30 años. mientras que los tratamientos efectivos podrían ser capaces de disminuir la prevalencia y la morbimortalidad en forma precoz [7]. Asimismo determinar la prevalencia de la ECH mediante diseños bioestadísticos permitiría sustentar el diseño de estrategias y una relación costo-beneficio adecuada en salud pública.

### Una cohorte prospectiva

En nuestro Instituto estamos evaluando desde el año 1999 una cohorte prospectiva de pacientes los que tienen hasta la actualidad un seguimiento de 4 a 8 años. Los aspectos basales de esa

los que tienen hasta la actualidad un seguimiento de 4 a 6 años. Los aspectos basales de esta población en una evaluación preliminar de 455 pacientes mostró las siguientes características.

En Tabla 1 se observan los aspectos epidemiológicos en la evaluación basal de esta cohorte. En el 90% de la población no existen antecedentes transfusionales. Y existe un desconocimiento del 68.7% de la probabilidad que la madre tenga ECH. Este desconocimiento sobre la ECH tiende a revertirse en el seguimiento de esta población por herramientas de evaluación sociológica (Evaluación preliminar en curso).

Población		TOTAL				Mujeres				Hombres			
		Si	No	No conocido	TOTAL	Si	No	No conocido	PARCIAL	Si	No	No conocido	PARCIAL
Transfusión	n	40	412	1	453	31	216	1	248	9	196	0	205
	%	8.8%	90.9%	0.2%	100%	12.5%	87.1%	0.4%	100%	4.4%	95.6%	0.0%	100%
Madre Chagas reactiva	n	54	88	311	453	35	52	161	248	19	36	150	205
	%	11.9%	19.4%	68.7%	100%	14.1%	21.0%	64.9%	100%	9.3%	17.6%	73.2%	100%

Tabla 1. Aspectos epidemiológicos basales de una cohorte prospectiva de pacientes (453)

En el gráfico 1 se observa la procedencia u origen de los pacientes de esta población. En el momento inicial de esta cohorte todos los pacientes eran de residencia urbana pero su procedencia es en la mayoría de ellos de área endémica. Casi un 25% de los pacientes son de Bolivia, del NOA el aporte más importante es de Santiago del Estero el que es mayor al 15%, del NEA, la provincia de Chaco es casi del 15% y del Centro, Buenos Aires contribuye con un 8% a la cohorte. Las provincias de Santiago del Estero y Chaco son las provincias de mayor endemidad de nuestro país y por sus condiciones socio-económicas las de mayor migración interna.

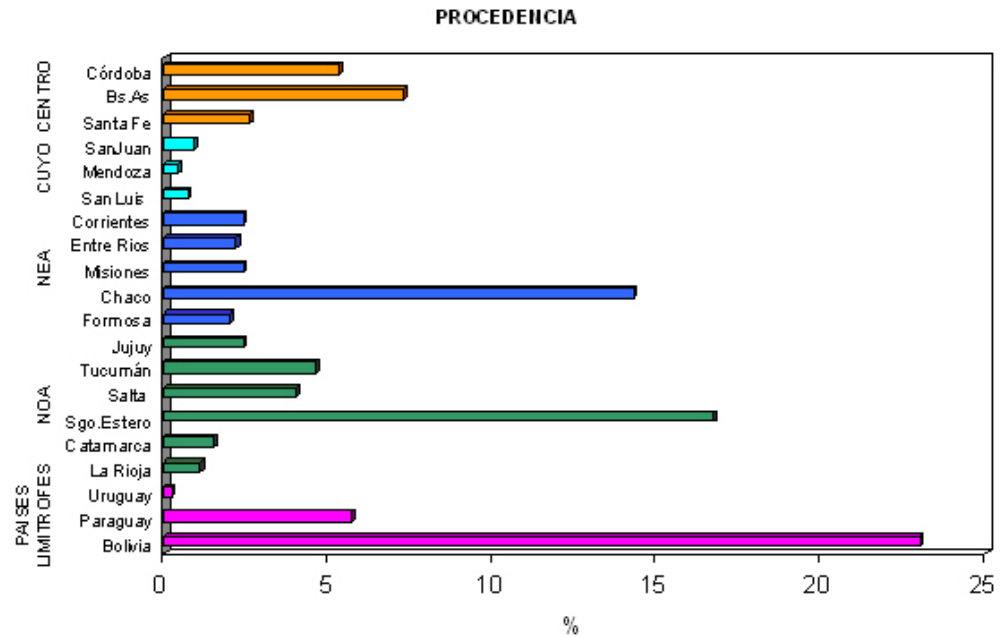


Gráfico 1. Procedencia o lugar de origen de esta cohorte prospectiva de pacientes

En la Tabla 2 se puede observar la distribución basal de la cohorte por edad, sexo y estadio clínico. Nuestra cohorte prospectiva de pacientes presenta una concentración en la franja etárea de mayor riesgo evolutivo, existe un ligero predominio de mujeres sobre hombres y la distribución por estadio clínico es similar a la distribución estimada de la población general en ECH, 67.5% de los pacientes en fase indeterminada, 26.3% pacientes con alteraciones electrocardiográficas asociadas a ECH, 6.3-7% pacientes con cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. El gráfico 2 muestra más claramente esa distribución.

Edad	Población Total			Estadios de la enfermedad de Chagas							
	n	%	% acumulada	0		1		2		3	
0-29	87	19.2%	19.2%	n	%	n	%	n	%	n	%
				70	15.5%	15	3.3%	2	0.4%	0	0.0%
30-39	171	37.7%	57.0%	122	26.9%	42	9.3%	7	1.5%	0	0.0%
40-49	141	31.1%	88.1%	90	19.9%	42	9.3%	8	1.8%	1	0.2%
≥50	54	11.9%	100.0%	24	5.3%	20	4.4%	7	1.5%	3	0.7%

total	453	100.0%		306	67.5%	119	26.3%	24	5.3%	4	0.9%
<b>Mujeres</b>											
edad	n	%	% acumulado	n	%	n	%	n	%	n	%
0-29	52	11.5%	11.5%	49	10.8%	3	0.7%	0	0.0%	0	0.0%
0-39	97	21.4%	32.9%	76	16.8%	18	4.0%	3	0.7%	0	0.0%
0-49	73	16.1%	49.0%	43	9.5%	24	5.3%	5	1.1%	1	0.2%
0-50	26	5.7%	54.7%	12	2.6%	11	2.4%	1	0.2%	2	0.4%
total	248	54.7%		180	39.7%	56	12.4%	9	2.0%	3	0.7%
<b>Hombres</b>											
edad	n	%	% acumulado	n	%	n	%	n	%	n	%
0-29	35	7.7%	7.7%	21	4.6%	12	2.6%	2	0.4%	0	0.0%
0-39	74	16.3%	24.1%	46	10.2%	24	5.3%	4	0.9%	0	0.0%
0-49	68	15.0%	39.1%	47	10.4%	18	4.0%	3	0.7%	0	0.0%
0-50	28	6.2%	45.3%	12	2.6%	9	2.0%	6	1.3%	1	0.2%
total	205	45.3%		126	27.8%	63	13.9%	15	3.3%	1	0.2%

Tabla 2. Distribución basal por edad, sexo y estadio clínico en una cohorte prospectiva de pacientes (n:453)

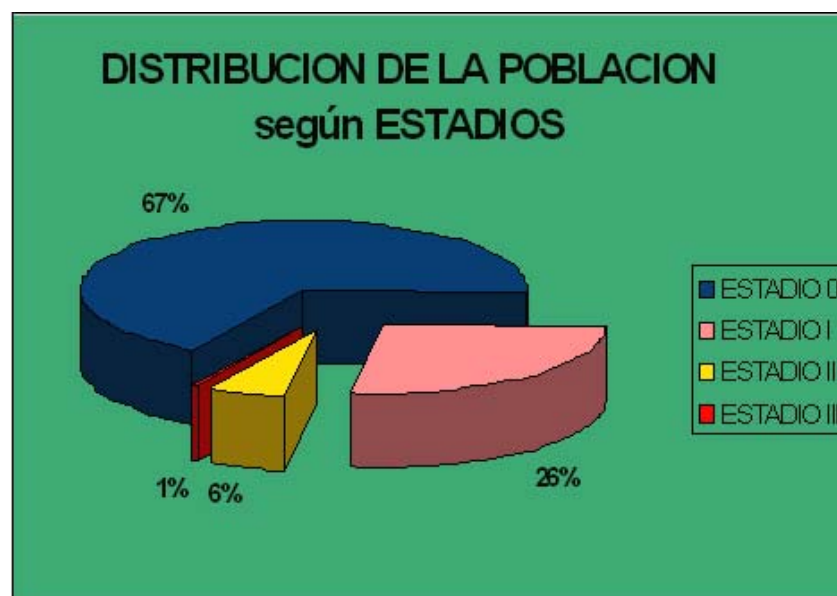
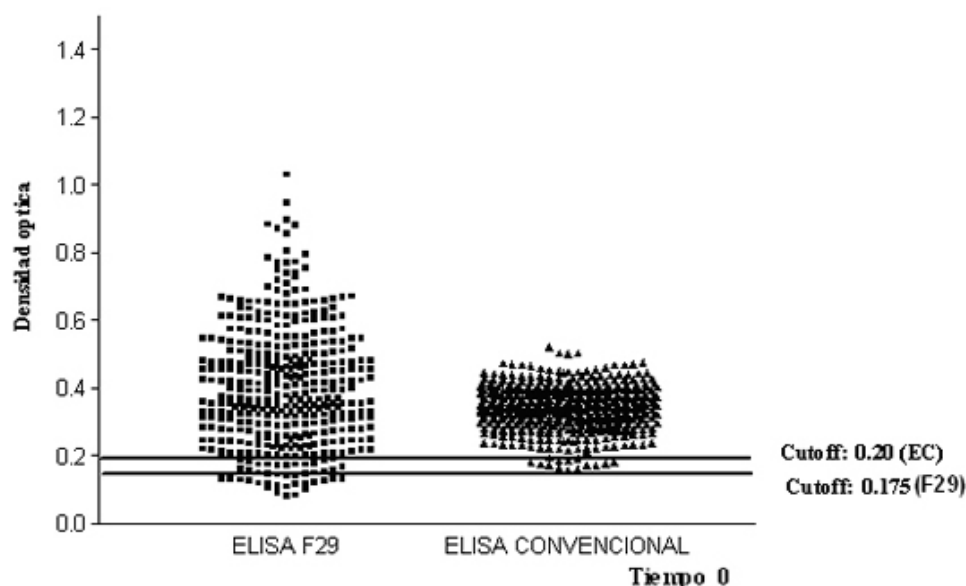


Gráfico 2. Distribución de la población de la cohorte de acuerdo al estadio clínico

Esta figura muestra la dispersión basal de la ELISA convencional en esta población y la mayor dispersión de los títulos de anticuerpos evaluado por un antígeno recombinante F29 de *T. cruzi* mediante la técnica de ELISA.



Variabilidad en la distribución basal de los títulos de anticuerpos por ELISA F29 y ELISA convencional.

**Figura 1.** Dispersión de los títulos de anticuerpos en el tiempo inicial del estudio en la cohorte por ELISA F29 y ELISA convencional

### **Marcadores de progresión miocárdica**

La patogenia de la progresión de la ECH es aún desconocida. Sin embargo la persistencia del parásito en el ser humano evidenciado por la reactivación de la parasitemia en pacientes inmunosuprimidos [8], la asociación de las lesiones cardíacas con antígenos parasitarios [9] y la regresión de las lesiones cardíacas en la infección experimental murina sugieren que el parásito parece jugar un rol fundamental [10].

Estudios recientes evaluaron la posibilidad de establecer criterios pronósticos clínicos para caracterizar el potencial de riesgo de evolución en los pacientes con ECH crónica. En una cohorte de 826 pacientes en diferentes estadios de la ECH crónica, Viotti y col [11] establecieron 3 grupos de pacientes: grupo I pacientes en período indeterminado, grupo II pacientes con alteraciones electrocardiográficas y el grupo III pacientes con cardiomegalia por Rx de tórax o diámetro diastólico  $\geq$  a 57 mm. Se excluyeron pacientes con dilatación de VI e insuficiencia cardíaca. El punto final fue determinar el riesgo de evolución clínica de esta cohorte. A través del análisis multivariado y de regresión de Cox se estableció un "score" de riesgo. Los predictores de progresión fueron la edad inicial, el diámetro sistólico del VI, la presencia de trastornos de conducción IV y la taquicardia ventricular sostenida. En dicho "score" la progresión de riesgo fue de 3.6% en el grupo con compromiso leve o sin compromiso, de 6.9% en el "score" de 1-3, de 16% y 52.5% en los de compromiso moderado a mayor en un periodo de seguimiento con una mediana de 8 años. La única variable asociada a una disminución del riesgo de progresión fue el tratamiento etiológico con benznidazol. En un estudio de cohorte retrospectiva Rassi y col [12] también desarrollaron y validaron un "score" de riesgo de muerte en pacientes con ECH a partir de la combinación de predictores independientes. Se utilizó también un modelo univariado y multivariado de Cox para identificar las variables predictoras. En esa cohorte la probabilidad de muerte fue de 84% para pacientes de alto riesgo, de 44% en los de riesgo moderado y del 10% en los de riesgo bajo en un período de 10 años de evolución. Ambas poblaciones de estudios difieren en el grado de compromiso cardíaco de la población incluida. Estos y otros estudios demuestran los riesgos de progresión y pronóstico de los pacientes con MCC. La terapéutica establecidas como la optimización del tratamiento de la falla cardíaca, marcapasos o cardiodesfibriladores, no fácilmente accesibles a los pacientes con ECH avanzada, pueden mejorar la calidad de vida pero no detienen la evolución de la enfermedad una vez que está instalada. Sin embargo, estos índices de riesgo son relevantes para este tipo de población ya que pueden ayudar a destinar los recursos económicos en políticas de salud y guiar al médico en su práctica diaria.

Asimismo hoy resulta relevante investigar la existencia de predictores de evolución de la ECH en el período indeterminado de la ECH es decir en aquella etapa en donde sería valioso poder distinguir aquel paciente que permanecerá sano toda su vida de aquel que su enfermedad progresará.

### **Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas**

El consenso sobre el tratamiento etiológico de la ECH crónica ha transcurrido a lo largo de diferentes etapas por posiciones científicas diferentes. En la década del 80 la normativa elaborada por expertos no recomendaba la administración del tratamiento etiológico en pacientes adultos con ECH crónica basada en las evidencias científicas existentes hasta ese momento [13]. Hoy, a la luz de nuevos estudios terapéuticos parece posible ejercer acciones activas preventivas del desarrollo de la MCCT. Sin embargo, las controversias generadas alrededor de la eficacia del tratamiento en la fase crónica de la enfermedad se deben a la dificultad de comparar los efectos de los diferentes ensayos terapéuticos, en su mayoría no de tipo ensayo clínico aleatorizado (ECA), y a los efectos colaterales inducidos en pacientes adultos por las dos drogas de uso en ECH como son el benznidazol y el nifurtimox. Protocolos de quimioterapia realizados en Brasil, Chile y Argentina con benznidazol o nifurtimox produjeron resultados diferentes [14, 15,16]. Diversos factores pueden ser involucrados en estas respuestas diferentes: metodologías y diseños clínicos diferentes, largo tiempo requerido para demostrar eficacia terapéutica, no adherencia al tratamiento y a los controles continuos y consecuente discontinuidad, a las cepas de parásitos involucrados, etc. Todos ellos factores que expresan la complejidad que entraña realizar ECAs con pacientes no cautivos, herramientas necesarias para generar normas terapéuticas y conductas médicas basadas en evidencias científicas sustentables.

Recientemente dos ECAs realizados en Brasil y Argentina, uno de ellos en nuestro Instituto, en áreas de vigilancia entomológica demostraron que en niños en fase indeterminada de la ECH, el benznidazol indujo ~ 60% de eficacia terapéutica a 3 años post tratamiento con "puntos finales" sólo serológicos, y cuyos efectos fueron evaluados por métodos serológicos no convencionales realizados con antígenos purificados o recombinantes [17, 18]. Recientemente el grupo de Brasil demostró 75% de eficacia terapéutica en esos niños tratados a 6 años post tratamiento [19]. El beneficio del tratamiento etiológico con benznidazol sobre la evolución natural de ECH crónica en pacientes adultos se sugirió en un ensayo clínico no controlado, retrospectivo, realizado en pacientes adultos en diferente estadio evolutivo de la ECH, que mostró que el benznidazol podría disminuir en un 15-20% la aparición de alteraciones electrocardiográficas severas y evitar la evolución hacia estadios clínicos más avanzados de la ECH estudio que fue complementado más tarde por negativización serológica por serología convencional a largo plazo [20,21]. Estudios realizados en Brasil en pacientes adultos con ECH crónica tratados con benznidazol, demostraron 8-9 % de cura por serología convencional con seguimientos de 6 a 18 años [14]. Sin embargo, un trabajo realizado en aquel país recientemente [22] y en Argentina en 1980 [23] con drogas similares no mostraron efectividad terapéutica.

Las evidencias médicas obtenidas por los ECAs en niños [17,18,19] permitieron reabrir la discusión sobre el tratamiento parasiticida y una Reunión de Expertos realizada en Brasil en 1998 produjo recomendaciones para administrar tratamiento parasiticida en la fase aguda, en la fase crónica reciente en niños y en la infección congénita [23] las que fueron reforzadas por normas similares en Argentina [24]. Más allá de estas recomendaciones, las controversias no están resueltas y la comunidad médica y sectores del mundo científico no avalan aún la administración del benznidazol

en forma sistemática a pacientes adultos con ECH crónica. Esta posición se apoya en la precariedad de la evidencia médica sobre el efecto del tratamiento en la evolución natural de la ECH crónica, a los efectos colaterales y la mutabilidad genética inducidas [25] por las dos únicas drogas de uso en ECH en el mercado, una de las cuales el nifurtimox que se había discontinuado en América Latina, está en vías de insertarse de nuevo en el mercado por una asociación pública y privada [26].

Más allá de las controversias, la hipótesis sobre el rol patogénico del *T. cruzi* en la ECH crónica estaría avalado por la demostración de antígenos de *T. cruzi* en la producción de las lesiones crónicas [9], y la reversibilidad de estas lesiones por la acción del tratamiento parasiticida [10] en infecciones humanas y experimentales.

Desde 1963, se estableció que los criterios de eficacia terapéutica en ECH descansan en la desaparición del agente etiológico, con la definitiva negativización parasitológica y serológica y la estabilidad o reversión clínica post terapéutica, criterios los dos últimos consecuencias del primero. Este paradigma y su consistencia siguen aún en vigencia.

Los estudios recientes de evaluación terapéutica continuos realizados en ECH en fase indeterminada, sugieren que 36 meses de seguimiento sistemático serían suficientes para evaluar la eficacia terapéutica por medio de "puntos finales" parasitológicos y serológicos [27]. La estabilidad de las reacciones serológicas a lo largo del tiempo en pacientes con ECH [28] permiten establecer que variaciones significativas en los títulos de las mismas pueden ser "puntos finales" serológicos que permitan evaluar indirectamente la eliminación de los parásitos. De esta manera, la serología convencional ocupa un lugar relevante en la demostración de la efectividad terapéutica, aunque la persistencia de los títulos de la misma por largos períodos obliga a la búsqueda de otros métodos serológicos más eficientes. Una proteína ligandera de calcio denominada F29 que proviene de la fracción flagelar de *T. cruzi* [29] se utilizó recientemente en nuestro Instituto como antígeno recombinante en un inmunoensayo enzimático como "punto final" serológico en niños con infección por *T. cruzi* en fase indeterminada tratados con benznidazol [18]. La desaparición de anticuerpos reactivos contra F29 después de 6 meses de tratamiento puede ser un indicador o "punto final" temprano de cura, haciendo interesante su evaluación en ensayos terapéuticos a gran escala. Este y otros estudios [17] enfatizan la necesidad de encontrar nuevas técnicas serológicas que detecten efectos terapéuticos precoces en relación a la serología convencional. De interés, a la luz del conocimiento actual no hay evidencia clínica suficiente que apoye que la negativización parasitológica y/o serológica se acompaña de no progresión de la ECH hacia estadios más severos de la ECH.

Un aspecto crítico en todos los trabajos publicados, es el indicador parasitológico de eficacia terapéutica como es el xenodiagnóstico. Este es un método de baja sensibilidad, la que varía entre el 35- 50 % con estudios seriados en diferentes áreas de zona endémica, requiere una infraestructura no convencional, su lectura es tardía y no es aplicable en ensayos a gran escala [30]

En la actualidad, es necesario desarrollar métodos de mayor sensibilidad y fácil aplicación para evaluar el clearance parasitario post tratamiento. En ese sentido, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con una sensibilidad del 65-90 % parece ser un método más sensible para la detección directa de la parasitemia en la ECH y podría ser una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes después de la quimioterapia específica [31]. El desarrollo de un método cuantitativo basado en el uso de sondas fluorogénicas y las mediciones en tiempo real de la reacción de amplificación, el denominado PCR en tiempo real, que permita cuantificar el ADN parasitario puede ser de utilidad para el monitoreo cuantitativo del *T. cruzi* en sangre, al estimar la carga parasitaria antes y después del tratamiento [32]. Este desarrollo en ECH puede ser la base para establecer un criterio relevante de cura para pacientes que reciben quimioterapia específica. Más aún, establecer variaciones de la parasitemia por la acción del tratamiento durante el seguimiento hasta su potencial negativización podría hacer de la PCR el "gold standard" para evaluar en forma temprana la eficacia parcial o total del tratamiento [33]. Recientemente, un estudio demostró a través de un ensayo de PCR cuantitativo por un método competitivo persistencia de parasitemias subclínicas en pacientes tratados con benznidazol y placebo [34].

Estudios realizados en nuestro Instituto destacan el valor de las Moléculas de Adhesión (MAs) en la ECH crónica. Ciertas MAs como P-selectina tienen una expresión diferencial en el suero de pacientes con ECH con distinto compromiso cardíaco, y específicamente P-selectina se asoció al daño cardíaco severo en pacientes cardiopatas [35]. Asimismo, hemos observado que los niveles séricos de P-selectina y VCAM1 disminuyen precozmente en niños en fase indeterminada tratados con benznidazol [36] por lo que resulta necesario validar la importancia de P-selectina en estudios de tratamiento etiológico con un número significativo de pacientes.

Existe un consenso asumido en ECH referido a que la administración temprana del tratamiento etiológico es necesaria para la curación. Así lo demuestra el ~ 100 % de cura serológica observada en niños con ECH congénita tratados con benznidazol a 10 años post tratamiento [37,38] valor que decrece en niños en fase indeterminada ~ 60-75 % y del ~ 5 al 15% en adultos según es sugerido por diferentes estudios [14,20].

Hoy es necesario realizar ECAs en pacientes adultos con ECH para producir evidencia científica del mayor nivel y para dar respuesta definitiva sobre la eficacia terapéutica de la administración tardía del tratamiento. Un meta-análisis reciente [39] comparando 5 ensayos terapéuticos específicamente seleccionados, de acuerdo a metodología y "puntos finales" comparables, entre 1306 estudios publicados señaló que los ECAs en niños en período indeterminado de la ECH han sido beneficiosos desde la visión de los indicadores parasitológicos, pero destacan que no hay evidencia clínica suficiente que establezca una estrecha relación entre "puntos finales" parasitológicos/serológicos y clínicos. Una revisión sistemática evaluando un solo ECA existente publicada en el 2005 referida el efecto del tratamiento parasiticida en estadios tardíos de la ECH crónica destaca nuevamente la falta de evidencia sobre la eficacia de las drogas imidazólicas y nitrofuranes sobre la ECH avanzada

falta de evidencia sobre la eficacia de las drogas imidazolicas y nitrofurantios sobre la ECH avanzada [40] y por lo tanto sugieren que, por su importancia en Salud Pública, son necesarios ECAs bien diseñados con "puntos finales" clínicos que demuestren un rol estrecho entre la negativización serológica, evidencia indirecta de la negativización parasitológica, y la no progresión de la ECH crónica. Hoy es necesario demostrar que las drogas de uso habitual o nuevas drogas parasiticidas son capaces de inhibir la progresión de la ECH crónica hacia estadios clínicos más severos. Es importante mencionar que el diseño de drogas eficaces hasta su aplicabilidad masiva en el ser humano, desde Fase 1 a Fase 4, involucra por lo menos períodos de 10 años de trabajo intensivo. Por lo tanto drogas como el benznidazol, o drogas de uso ya en el mercado para otras infecciones, son necesarios validar como efectivas para evitar la evolución progresiva de la ECH crónica lo que podría disminuir los tiempos de aplicación masivos.

### Bibliografía

1. Rourke et al. Int J Cardiol, 8: 45-56, 1985.
2. G. Yarmey. BMJ 325, 176-177, 2002.
3. P.J.Hotez et al. CID 38: 871-8, 2004
4. Consulta técnica regional OPS/MSF. Montevideo. Uruguay. 2005
5. I.Carlier. F Torrico. Congenital infection with *T.cruzi*. International colloquium. Rev Soc Bras Med trop 36: 767-71, 2003.
6. "Consulta OPS sobre Enfermedad de Chagas congénita, su epidemiología y manejo" Montevideo, Uruguay, 24-25 junio, 2004
7. LSWilson et al. Am J Trop Med & Hyg 73: 901-10, 2005.
8. A Riarte et al. Clin Infect Dis 29: 561-568, 1999.
9. DOVila-Gomez et al. AMER J Trop Med & Hyg 59: 563-70,1998
10. Andrade SG et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 86:187-200, 1991.
11. R Viotti y col. Rev Esp Cardiol 58: 1037-44, 2005
12. A Rassi et al. N Engl J Med 355: 799-808, 2006
13. Normas para atención médica del infectado chagásico. Ministerio de salud y Acción Social. Secretaría de Salud. Bs. As. Argentina. 1983
14. Cançado JRomeu. Rev Inst Med trop Sao Paulo, 44: 29-37, 2002.
15. Schenone H et al. Bol Chile Parasit, 11-14, 1985.
16. Libonatti E et al, Rev Arg Enf Transmisibles, 1: 35-48, 1980.
17. Andrade AL et al. Lancet 348:1407-1413, 1996.
18. Sosa Estani S et al. Am J trop Med & Hyg 59: 526-529, 1998.
19. De Andrade AL et al. Rev Pato Trop.2004
20. R Viotti et al. Am H J, 127: 151-162, 1994.
21. R Viotti et al. JACC Abs 1606, pag 195C, 1998.
22. Nogueira Silveira CA. Tese de Doutorado. Universidad de Brasilia. Facultad de Medicina. Núcleo de Medicina Tropical. Brasilia. 2000.
23. OPS/HCP/HCT/140/99. Tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas.
24. Normas de Atención del Infectado chagásico. Resol. 28/99. Secretaría de Programas de Salud. Ministerio de Salud y Acción Social. Bs. As. Argentina.1999.
25. Consenso de Enfermedad de Chagas. Rev Arg Cardiol 70: Supl 1, 2002.
26. CJ Schofield et al. Trends in Parasitol 22: 583.88,2006
27. Ferreira H de Oliveira. Rev Soc Bras Med Trop 23: 209-211, 1990.
28. Luquetti AO et al. Simposio Virtual en Enfermedad de Chagas. FAC. 2002.
29. Porcel B et al. Exp Parasitol 84: 387-399, 1990.
30. Cerisola J y col. El xenodiagnóstico, normatización -utilidad. Premio Geigy. Publicación del Ministerio de Bienestar Social. Secretaría de Estado de Salud Pública. Buenos Aires. Ciba-Geigy. 1974.
31. Britto C et al. Parasitol 110: 241-247, 1995.
32. Livak K et al. Methods in Enzimology 25: 402-408, 2001. Ed Elsevier Science.
33. KLCummings. Mol & Biochem Parasitology 129:53-9, 2003.
34. Braga Lima MS et al. Rev Inst Med trop S Paulo 3: 157-161, 2000.
35. Laucella S et al. Amer J trop Med & Hyg 55: 629-634, 1996.
36. Laucella S et al.Clin Exp Immunol 18: 423-427, 1999.
37. Moya PR et al. Medicina (Buenos Aires), 45: 249-256, 1985.
38. Freilij H et al. Rev Pat Trop 27 (Supl): 17-19, 1998.
39. Villar JC et al. Cochrane Review. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Copyright Update Software Ltd, Oxford, 2002.
40. Reyes PA, Vallejo M. Cochrane Review. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.

### Curriculum del Autor

- Médico Año 1973.

- Post Grado. Especialista en Anatomía Patológica. Año 1980

- Posición actual: Jefe Dpto. Clínica, Patología y Tratamiento. Instituto Nacional de Parasitología Dr. M. Fatala Chabén (INP). ANLIS CG Malbrán. Ministerio de Salud. Argentina.

- Líneas de investigación desarrolladas y en desarrollo bajo su coordinación y/o dirección. Investigación clínica:

1. "Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas crónica. Su rol en la evolución de la enfermedad" Bajo el apoyo de FONCYT, Beca Oñativía, CONICET, OPS/OMS. Actual Foncyt. 2. Investigación Experimental: Efecto de la azitromicina en la leishmaniasis cutánea experimental en el modelo golden hamsters. Fundación Huésped. Argentina

- Investigación clínica (Estudio Transversal): Evaluation of Serum Antibodies Against Neurotransmitter Receptors as Markers for Disease Progression from the Indeterminate to chronic Chagas Disease en colaboración con los Dres Leonor y Enri Borda de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Odontología de la UBA. Fortalecimiento de las herramientas de transmisión connatal en la provincia de Santa Fe. Argentina. Plan VIGIA.

- Miembro titular del Comité de Bioética de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr.

Carlos G Malbrán (ANLIS) de acuerdo a disposición N° 994 del 1 de diciembre de 2000.

- Miembro titular del Comité de Bioética de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr.

Carlos G Malbrán (ANLIS) constituido "ad hoc" septiembre de 2006.