

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR *TRYPANOSOMA CRUZI* EN FASE INDETERMINADA

EXPERIENCIA Y NORMATIZACION ACTUAL EN LA ARGENTINA

SERGIO SOSA ESTANI¹, ELSA L. SEGURA²

¹ Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias (CEDIE)/Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán; ² ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Secretaría de Salud, Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, Buenos Aires

Resumen Desde la década de 1930 fue investigado el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas. Las metas del tratamiento específico contra la infección por *Trypanosoma cruzi*, son a nivel individual, eliminar el parásito y disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad. A fines de los años '60 y principios de los '70, dos compuestos químicos fueron evaluados por ensayos clínicos en Argentina: Nifurtimox y Benznidazol. Después de la aprobación de su uso por la Autoridad de Regulación del Ministerio de Salud, en 1983 fue escrita y aprobada la primera Norma para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*. Esta Norma recomendó procedimientos para tratar los casos en Fase Aguda de enfermedad de Chagas. Debido a la publicación de nueva información que soporta la utilización de estas drogas para el tratamiento de casos en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, en 1997 la Norma original fue revisada y fue aprobado un nuevo procedimiento (Resolución Secretaría de programas de Salud/Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación N° 28/99). Actualmente el tratamiento es recomendado en: 1) Todo paciente en Fase Aguda de la enfermedad de Chagas, 2) Niños y adolescentes en fase Indeterminada de la enfermedad de Chagas. 3) Pacientes adultos en fase Indeterminada o con una forma cardíaca incipiente asintomática de la enfermedad de Chagas. 4) Accidentes con material contaminado en laboratorio o durante cirugías. 5) Donante o receptor en trasplantes de órganos. Es necesario realizar el acompañamiento médico y laboratorio clínico general durante el tratamiento para monitorear al paciente. La titulación de anticuerpos específicos con antígenos monoespecíficos mostró ser un marcador apropiado para la eficacia terapéutica.

Abstract *Treatment of Trypanosoma cruzi infection in the indeterminate phase. Experience and current guidelines in Argentina.* An effective treatment for *Trypanosoma cruzi* infection has been investigated since the 30s. The goals of the specific treatment against *T. cruzi* infection are, at the individual level, to eliminate the parasite, and to reduce the probability of developing Chagas disease. At the end of the 60s and at the beginning of the 70s, two compounds were clinically investigated in Argentina: Nifurtimox and Benznidazole. After the approval by the Ministry of Health, in 1983 the first guidelines for the treatment of *T. cruzi* infection were proposed and approved. These guidelines recommended the treatment of cases in the acute phase. Due to the publication of new information in support of the utility of these drugs for treating cases in the indeterminate phase of Chagas disease, in 1997 the original guidelines were revised and new procedures were approved. At present, the treatment is recommended for: 1) all patients undergoing the acute phase; 2) children and young people undergoing the indeterminate phase; 3) adult patients undergoing the indeterminate phase or with incipient heart lesions; 4) laboratory accidents and during surgery, and 5) organ transplant recipients or donors. The general clinical laboratory control is needed for the intra-treatment monitoring of the patient. Titration of specific antibodies with monospecific antigens has been shown to be an adequate marker of therapeutic efficacy.

Key words: Chagas disease, treatment

En la infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que causa la enfermedad de Chagas se distinguen 3 fases de evolución clínica. En cada una de ellas la presentación clínica, los criterios diagnósticos y terapéuticos son diferentes¹. La fase aguda se inicia al momento de ad-

quirir la infección y se desarrolla durante 2 a 4 meses. Se caracteriza porque el paciente presenta apreciable parasitemia detectada en forma directa, un perfil clínico presente en todos los casos, con características inespecíficas y específicas (5% de los casos)². La fase indeterminada corresponde a la etapa que sigue a la fase aguda. Se caracteriza porque el paciente no presenta síntomas ni signos viscerales, presenta estudios serológicos reactivos y raramente estudios parasitológicos directos positivos. El paciente permanece toda la

vida en esa etapa, o deriva a la fase crónica con alguna manifestación orgánica al cabo de aproximadamente 10 a 30 años. En este caso el paciente se halla en la fase crónica, los síntomas y/o signos son de expresión variada, siendo la forma cardíaca la más frecuente. Este paciente se denomina enfermo chagásico. El paciente en la fase indeterminada se denomina infectado chagásico.

El tratamiento específico contra el *Trypanosoma cruzi* tiene como objetivo dirigido al individuo, curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Chagas^{1,3}.

Desde la década de los años 1930 se realizaron intentos para obtener una droga apropiada para el tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi*. En forma experimental se han utilizado cerca de un centenar de compuestos, de los cuales solamente algunos superaron la etapa preclínica⁴. Son de destacar, la bisquinaldina, utilizada por Mazza en 1937, el Cruzón, los derivados de la 8-Aminoquinolina sintetizados en 1949 (Primaquina, Moxipraquina), 5-Nitrofuranos sintetizados en 1952 (Nitrofurazona, Nifurtimox), derivados de 5-Nitroimidazoles sintetizados en 1961 (Metronidazol), 5-Nitrotiazoles sintetizados en 1966 (Niridazol), los 2-Nitroimidazoles sintetizados en 1968 (Benznidazol), y el Allopurinol, droga propuesta en los últimos años para el tratamiento en la fase indeterminada. De las sustancias mencionadas anteriormente, completaron la investigación clínica el Nifurtimox (1972) y el Benznidazol (1974) que fueron aprobadas por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación como drogas anti-*T. cruzi*. Ambas drogas se probaron para la fase aguda de la infección, en la indeterminada y posteriormente en la fase crónica.

A fines de los años '60 y principios de los '70, dos compuestos químicos fueron evaluados por ensayos clínicos en Argentina: Nifurtimox y Benznidazol. Después de la aprobación de su uso por la Autoridad de Regulación del Ministerio de Salud, en 1983 fue escrita y aprobada la primera Norma⁵ para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*. Esta Norma recomendó procedimientos para tratar los casos en fase aguda de enfermedad de Chagas. Debido a la publicación de nueva información que soporta la utilización del Benznidazol para el tratamiento de casos en fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, en 1997 la Norma original fue revisada y fue aprobado un nuevo procedimiento (Resolución Secretaría de programas de Salud/Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación N° 28/99).

Las experiencias

En la experiencia con pacientes cursando la fase aguda, el tratamiento con Nifurtimox, utilizando los esquemas

protocolizados, se observaron la negativización parasitológica directa y el xenodiagnóstico, así como la serología a los 4 meses y 12 meses posteriores al tratamiento^{6,7}. Sin embargo con el esquema aprobado en las Normas de 1983, se observaron negativización del xenodiagnóstico entre el 88 y 100% de los casos evaluados entre 8 y 123 meses de seguimiento y a diferencia del tratamiento de la fase crónica en que solamente entre los pacientes de 6-10 años de edad, se observó negativización serológica⁸. En algunos de los pacientes se encontró negativización serológica variable entre el 28 y 38% de los casos^{6,8,9,10}. Estos resultados y la hipótesis de la autoinmunidad como único mecanismo lesionante en la enfermedad de Chagas crónica, provocaron que en 1983 se recomendó tratar exclusivamente los pacientes con enfermedad de Chagas en fase aguda, tanto en Brasil como en Argentina. Con esta recomendación se interrumpieron las investigaciones, a pesar que diferentes autores^{8,10,11,12,13,14,15}, concluyeron que estas drogas eran efectivas también en la fase indeterminada. En la mayoría de las series de tratamiento la serología persistió reactiva en los pacientes^{11,13,14}. Algunos autores indicaron disminución de títulos serológicos en los pacientes tratados^{3,12,16,17,18}. Algunos autores explicaron la persistencia serológica por la posibilidad que no haya un "clearance" total de parásitos en el organismo^{14,16}. También se ha interpretado la persistencia serológica, debido a la existencia de familias de anticuerpos que por una parte se detectan por serología y otros que aparecerían solamente en presencia de la infección, como manifestación de la resistencia del huésped y que desaparecerían después de la aplicación del tratamiento específico al paciente^{19,20}.

En 1994 Viotti *et al.*¹⁷ describieron en 131 pacientes adultos jóvenes tratados con Benznidazol y 70 pacientes no tratados (controles) con edades entre 9 y 73 años y un seguimiento en media de 8 años, la evolución serológica, electrocardiográfica y clínica. En este trabajo se describió que el 30% de los controles tuvo cambios electrocardiográficos desfavorables, mientras que esas alteraciones se comprobaron en 4.2% de los pacientes tratados ($p < 0.05$). La negativización serológica expresada a través de 3 técnicas no reactivas, se observó en 19.1% de los pacientes tratados y en 6% de los controles. La evolución clínica desfavorable según la clasificación de Kuschnir ocurrió en 17 y 2.1% de pacientes controles y tratados respectivamente ($p < 0.05$). En aquellos pacientes que negativizaron la serología, independientemente del tratamiento, no se observaron alteraciones electrocardiográficas. En cambio, entre los que mantuvieron la serología reactiva se observaron alteraciones del ECG en el 29% de los pacientes controles y 2% de los tratados con Benznidazol. Los autores concluyen que el tratamiento ejerce un efecto protector en la etapa crónica de la infección.

Entre 1991 y 1995 se llevó a cabo un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia del tratamiento con Benznidazol en niños con fase indeterminada de la infección³. En este estudio que incluyó 55 niños tratados con Benznidazol y 51 niños con placebo se evaluó a través de serología, parasitología, electrocardiografía y clínica en un seguimiento de cuatro años. Este estudio demostró en cuatro años de seguimiento una disminución significativa de los títulos de Ac en los pacientes que recibieron Benznidazol, a través de las técnicas de hemoaglutinación indirecta (HAI), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA utilizando antígeno total, mientras que no se observaron cambios en los que recibieron placebo. Entre los pacientes que mostraron reactividad de Anticuerpos (Ac) contra el Antígeno (Ag) recombinante F29²¹ se demostró un porcentaje de negativización de 62.1% al final del seguimiento entre los niños tratados con Benznidazol y ninguna disminución entre los que recibieron placebo³. Otros autores en Brasil encontraron resultados similares usando Ag no usados en serología convencional^{18, 22, 23, 24}. El xenodiagnóstico al final del seguimiento fue de 4.7% entre los tratados con Benznidazol y 51.2% entre los controles ($p < 0.05$). Este trabajo concluyó que la eficacia superó el 60% y que fue posible el tratamiento de forma ambulatoria en niños residentes en áreas rurales. Se cuantificó la concentración plasmática de p-Selectina (Molécula de Adhesión), que se observa significativamente aumentada en pacientes con infección por *T. cruzi*²⁵. La cuantificación de p-Selectina por inmu-noensayo enzimático, al finalizar el tratamiento en los pacientes de este ensayo clínico resultó ser significativamente menor en los pacientes tratados con Benznidazol comparados con los controles²⁶.

En Brasil otro ensayo controlado en niños en edad escolar¹⁸ tratados con Benznidazol o placebo mostró resultados coincidentes a los observados en Argentina. La evolución serológica evaluada a través de una ELISA por quimioluminiscencia utilizando Ag de trypomastigote²⁷ demostró una negativización en 63.8% y 5.5% de los pacientes tratados con Benznidazol y placebo respectivamente, luego de 36 meses de seguimiento.

En los últimos años, aunque sin diseño controlado, se documentaron observaciones que demostraron reproducir los resultados mencionados anteriormente. En 1993 se describió en la provincia de Santa Fe, la evaluación parasitológica con xenodiagnóstico y evolución serológica a través de HAI, IFI y Aglutinación Directa, en niños tratados durante la fase indeterminada de la infección²⁸. En 29 niños la posibilidad de los xenodiagnósticos pre-tratamiento y post-tratamiento fue de 79.3 y 0% respectivamente con una media de 3 xenodiagnósticos por niño. El seguimiento con una mediana de 9 años en 35 niños permitió observar negativización serológica en 63% de los casos. Este mismo grupo²⁹ describió la evolución de 74 pacientes infectados por *T. cruzi*, jóvenes con edad

entre 21 y 30 años con un seguimiento mayor a 15 años. La evolución serológica por IFI mostró en 37 pacientes tratados y 37 no tratados (controles) que en el 94% de los pacientes tratados los títulos fueron $\leq 1/64$, mientras que en el 67% de los controles fue $\geq 1/128$, con valores de la media geométrica de los títulos significativamente menores en los pacientes tratados comparado con los controles. Dos pacientes tratados mostraron negativización serológica en las 3 reacciones. En el oeste de Santiago del Estero se describió³⁰ la evolución serológica con HAI y ELISA convencional en 147 niños entre 1 y 14 años seguidos durante 20 meses. Los resultados obtenidos mostraron una negativización serológica de 49.3% entre 75 niños, 32.7% entre 61 niños y 0% entre 11 niños de 0-4; 5-9 y 10-14 años de edad, respectivamente.

Estos últimos estudios descriptos, aunque sin diseño controlado pero realizado por grupos independientes, muestran resultados similares a los observados por los estudios basados en diseños controlados.

Efectos adversos

Diferentes autores refieren que los efectos adversos aparecen entre el 4 y 30% de los casos^{2, 3, 30, 31, 32}, agrupados en manifestaciones dérmicas (exantema morbiliforme), gastrointestinales (epigastralgias, cólicos, náuseas, vómitos), neurotoxicidad central (irritabilidad nerviosa, insomnio, cefaleas, anorexia), y periférica (parestesia, hiperestesia), mioartralgias. Controles de laboratorio mostraron valores de bilirrubina normales, pudiéndose observar elevaciones de transaminasas^{3, 7, 32}. Excepcionalmente se pueden observar alteraciones hematológicas con leucopenia o plaquetopenias³³. Los efectos adversos están directamente relacionados con la dosis y la edad del paciente, siendo más tolerada en niños y lactantes que por adolescentes y adultos^{9, 14, 34}. En nuestra experiencia en todos los casos los efectos adversos desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. De cualquier manera el tratamiento exige una supervisión médica directa durante su realización³⁵.

Evaluación del tratamiento

Para evaluar la respuesta a la quimioterapia específica, es recomendable utilizar la combinación diagnóstica, clínica, inmunoserológica y parasitológica. En los últimos años se ha demostrado en Argentina^{3, 21, 36} y otros países como Brasil^{18, 22, 23, 24, 27}, la utilización de nuevas herramientas para la evaluación de la eficacia del tratamiento, que se complementan a las ya existentes como son la utilización de Ag recombinantes o Ag de tripomastigote, como también la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{37, 38}. Asimismo, a la luz de los conocimientos actuales, es necesario considerar en la eficacia antipara-

sitaria del tratamiento, la ausencia del parásito y la disminución significativa de la concentración de Ac o hasta la negativización de la serología. Se debe tener en cuenta la limitación de los estudios parasitológicos como los métodos de Strout y el xenodiagnóstico en la evaluación del tratamiento en las fases indeterminada y crónica debido a la baja sensibilidad en ambos métodos en esta fase y la complejidad del xenodiagnóstico para su realización.

Situación actual

El Programa de Chagas en Argentina, desde 1994 ha incorporado el Subprograma "Detección y tratamiento en niños de 0 a 14 años de edad infectados por *Trypanosoma cruzi*", que consiste en la detección de niños infectados por *T. cruzi*, entre los residentes en las viviendas que están bajo la vigilancia entomológica, condición necesaria para la indicación del tratamiento³⁹.

En 1997 fueron revisadas las normas de atención del infectado chagásico en Argentina y los presentes criterios han sido elaboradas teniendo en cuenta resultados comprobados mediante investigaciones científicas sobre atención médica, apoyo asistencial y tratamiento del paciente chagásico, basadas fundamentalmente en la experiencia obtenida por el uso del Benznidazol. Actualmente en las "Normas de Atención del Infectado Chagásico (N° resolución 28/99 de la Secretaría de Programas de Salud/Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación) el tratamiento se recomienda en: a) Todo paciente en fase aguda de la enfermedad de Chagas, b) Niños y adolescentes en fase indeterminada, c) Pacientes adultos en fase indeterminada o con una forma cardíaca incipiente asintomática de la enfermedad de Chagas, d) Accidentes con material contaminado en laboratorio o durante cirugías y e) donante o receptor en trasplantes de órganos. Es necesario realizar el acompañamiento médico y laboratorio clínico general durante el tratamiento para monitorear al paciente.

El actual criterio de atención del infectado chagásico aplicado en el marco de las acciones del Programa Nacional de Control de Chagas, contempla detectar precozmente a la población infantil infectada por *T. cruzi*. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en las primeras décadas de la vida permiten curar y prevenir la ocurrencia de la enfermedad mejorando el pronóstico y la calidad de vida.

Bibliografía

1. Sosa Estani S. Tratamiento específico anti-*T. cruzi*. In: Madoeri R, Madoeri C & Cámara MI, editores. Actualización en enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Grafiquil; 1993; p 279-87.
2. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la enfermedad de Chagas agudo en niños. *Pediatría* 1978; 2: 103-5.
3. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 526-9.
4. Mamone MJ. Modernos fármacos en la terapéutica de la enfermedad de Chagas. Resúmenes: XIII Congreso de Neurología de la República Argentina, Misiones. Asociación Médica Argentina 1981.
5. Normas para atención médica del infectado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Buenos Aires, Argentina, 1983.
6. Cerisola JA. Evolución serológica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 54-9.
7. Lugones H, Peralta F, Canal Feijóo D, Marteleur A. Evolución de la sintomatología clínica y la función hepática en la enfermedad de Chagas aguda tratada con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 19-24.
8. Cichero JA, Segura E, Quatrochi JC. Evolución clínico parasitológica y tolerancia a la droga de 33 niños con infección chagásica crónica tratados con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 59-62.
9. Bocca Tourres CL. La enfermedad de Chagas en período agudo y su tratamiento con el Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 24-7.
10. Cançado JR. A toxicidad y valor terapéutico del Bay 2502 en la enfermedad de Chagas crónica en tres esquemas posológicos. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 28-32.
11. Rubio M, Donoso F. Enfermedad de Chagas en niños y tratamiento con Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 43-8.
12. Ferreira HO. Comparación de la tolerancia medicamentosa de la nitrofurazona, la levofuraltadona (NF-602) y el Bay 2502. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 101-3.
13. Schenone H, Concha L, Aranda R, Rojas A, Alfaro E. Experiencia terapéutica con el Bay 2502 en la infección chagásica crónica del adulto. Importancia del uso adecuado del xenodiagnóstico. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 66-9.
14. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas infection in man. Scientific Publication, PAHO 1977; N° 347.
15. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benznidazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990; 23: 209.
16. Wagner Pinto L, Fourniol D, Di Santo L. Experiencia terapéutica con el Bay 2502 en un grupo homogéneo de pacientes adultos con infección chagásica crónica. *Bol Chile Parasitol* 1969; 24: 103-4.
17. Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura EL. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127(1): 151-61.
18. de Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida y Siva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CMT. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
19. Krettli AU, Brener Z. Resistance against *Trypanosoma cruzi* associated to anti-living trypomastigote antibodies. *J Immunol* 1982; 128-5.
20. Krettli AU, Cançado JR, Brener Z. Criterion of cure of human Chagas disease after specific chemotherapy, recent advances. *Mem Ins Oswaldo Cruz* 1984; 79: 157-64.

21. Porcel B, Bontempi E, Heriksson, Rydaker M, Aslund L, Segura EL, Petterson U, Ruiz AM. *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi*: Molecular characterization of Genes Encoding Putative Calcium-Binding Proteins, Highly Conserved in Trypanosomatids. *Exp Parasitol* 1996; 84: 387-99.
22. Galvão LMC, Nunes RMB, Cançado JR, Krettli. Lytic antibody as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 220-3.
23. Gazzinelli RT, Galvao LM, Krautz G, Lima PC, Cançado JR, Scharfstein J, Krettli AU. Use of *Trypanosoma cruzi* purified glycoprotein (GP57/51) or trypomastigote-shed antigens to assess cure for human Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 625-35.
24. Krautz GM, Galvão LMC, Cançado JR, Guevara-Espinoza A, Quaiasi A, Krettli AU. Use of a 24-Kilodalton *Trypano-soma cruzi* Recombinant Protein to Monitor Cure of Human Chagas Disease. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2086-90.
25. Laucella SA, de Titto EH, Segura EL, Orn A, Rotemberg ME. Soluble cell adhesion molecules in human Chagas disease: association with disease severity and stage of infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 629-34.
26. Laucella S, Luna C, Sosa Estani S, Velazques E, Prado N, De Rissio A, Sinagra A, Segura EL, Riarte A. Variaciones en los niveles de VCAM-1 y P-Selectina solubles, en niños chagásicos tratados con benznidazol en fase indeterminada. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl III): 40-1.
27. Almeida IC, Sales NA, Santos MLP et al. Serum diagnosis of American trypanosomiasis in blood banks: a highly sensitive and specific carbohydrate-rich trypomastigote antigen and why there are so many inconclusive results. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995; 90: 72-4.
28. Del Barco M, Streiger M, Arias E, Fabro D, Amicone N. Respuesta al tratamiento en niños con infección chagásica crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 78.
29. Fabro D, Arias E, Streiger M, Piacenza R, Ingaramo M, Del Barco M, Amicone N. Infectados chagásicos en fase indeterminada con más de 15 años de seguimiento-evaluación de la quimioterapia específica. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl. III): 42-3.
30. Blanco S, Spillman C, Zarate J, Flores I, Medina J, Sosa Estani S. Tratamiento y seguimiento de 147 niños de 1 a 14 años, infectados por *T. cruzi*, en el área rural del departamento Pellegirni, en vigilancia entomológica. Santiago del Estero. Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl. III): 43-4.
31. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López Silva J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina* 1978; 65: 239-44.
32. Castro JA, Diaz de Toranzo EG. Toxic effects of nifurtimox and benznidazol, two drugs used against American trypanosomiasis (Chagas disease). *Biomed Environ Sci*, 1988; 1: 19-33.
33. Cançado R. Terapéutica específica. In: Pinto Dias J, Rodriguez Coura J editores. Clínica e terapéutica da Doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral, Rio de Janeiro: FIOCRUZ 1997; p 323-51.
34. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 553-8.
35. Rodríguez Coura J. Perspectivas actuales del tratamiento específico de la enfermedad de Chagas. *Bol Chil Parasitol* 1996; 51: 69-73.
36. Ruiz AM, Velazquez E, Sosa Estani S, Porcel B, Segura EL. Desarrollo de un ensayo inmunoenzimático para la evaluación del tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl. III): 44-5.
37. Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, Acosta N, Vera N, Almirón M, Candia N, Calcena MF, Figueredo A. Treatment of congenital Chagas disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 487-91.
38. Solari A, Contreras MC, Lorca M, Garcia A, Salinas P, Ortiz S, Soto A, Arancibia C, Schenone H. Yield of xenodiagnosis and PCR in the evaluation of specific chemotherapy of Chagas disease in children. *Bol Chil Parasitol* 1998; 53: 27-30.
39. Organización Panamericana de la Salud. Iniciativa del Cono Sur para la eliminación del *Triatoma infestans* y la interrupción de la transmisión de la Tripanosomiasis Americana por transfusión. OPS/HPC/HCT/98 1998; 114: 7-13.

América latina fue el teatro de un vasto proceso de mestizaje y creación culturales que ha formado un hecho propio y nuevo: la creación del nuevo mundo.

Arturo Usler Pietri

Identidad, Integración y Creación cultural en América latina. El desafío del Mercosur

Gregorio Recondo. Buenos Aires: Editorial de Belgrano/Unesco, 1997, p 238