



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas

María Isabel González-Tomé^{a,*}, Mercedes Rivera^b, Isabel Camaño^c, Francesca Norman^d,
María Flores-Chávez^e, Leire Rodríguez-Gómez^f, Victoria Fumadó^g, Milagros García-López Hortelano^h,
Rogelio López-Vélez^d, Luis Ignacio González-Granado^a, Antonio García-Burguillo^c,
María del Mar Santosⁱ y Olatz Ávila^{j,◇}

^a Sección de Inmunodeficiencias e Infecciosas Pediátricas, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b UGC de Pediatría, Área de Gestión Sanitaria este de Málaga-Axarquía, España

^c Unidad de Medicina Perinatal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Unidad de Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^f Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bilbao, España

^g Unitat de Salut Internacional Hospital Health Unit, Hospital San Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^h Unidad de Medicina Tropical Pediátrica, Hospital Carlos III, Madrid, España

ⁱ Servicio de Infecciosas Pediátricas, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^j Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bilbao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2012

Aceptado el 19 de septiembre de 2012

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas

Embarazada

Niño

Diagnóstico

Tratamiento

Keywords:

Chagas disease

Pregnancy

Children

Diagnosis

Treatment

R E S U M E N

La enfermedad de Chagas en embarazadas no endémicas, como nuestro país, adquiere fundamentalmente por transmisión vertical. La prevalencia de la enfermedad en embarazadas latinoamericanas oscila entre el 0,7 y el 54% en función del país de origen, la procedencia rural o la edad de la madre, situándose la tasa de transmisión vertical entre el 5 y el 6%. Se sabe que el tratamiento en fases precoces y en concreto en el niño < 15 años tiene altas tasas de curación y parece que el tratamiento de la embarazada tras el parto podría prevenir la transmisión en otros embarazos. Todo ello justificaría el diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad en ambos grupos. En este documento se exponen las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en el niño y la embarazada. Estas recomendaciones han sido elaboradas por un grupo de trabajo formado por especialistas en Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica, Ginecología y Pediatría.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the pregnant woman and child with Chagas disease

A B S T R A C T

Congenital transmission of Chagas disease now occurs in areas where the disease is non-endemic, and also from one generation to another. According to epidemiological data from Latin America, the prevalence of the disease in pregnant women is 0.7%-54%, and the prevalence of vertical transmission is around 5%-6%. Congenital *T. cruzi* infection is an acute infection in newborns that should be treated with anti-parasitic therapy. The treatment of pregnant women could also have an impact on the control of the disease. This article has been prepared following the recommendations suggested by a group of experts in Infectious Diseases, Microbiology, Gynaecology and Paediatrics.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maribelgt@hotmail.com (M.I. González-Tomé).

◇ Los autores son especialistas pertenecientes a la Sociedad Española de Microbiología y Pediatría (SEIP), la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). La filiación de cada uno de ellos se detalla en el Anexo 1.

Introducción

La enfermedad de Chagas está producida por un protozoo denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). En las zonas endémicas su transmisión es fundamentalmente vectorial, por medio de la picadura de un triatomo. Existen otros mecanismos de transmisión,

Tabla 1
Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas (2006)

País	Tasa de prevalencia	Población	Positivos en mujeres entre 15-44 años
Argentina	4,129	38.747.000	275.867
Belize	0,741	270.000	540
Bolivia	6,756	9.182.000	229.000
Brasil	1,019	186.405.000	460.000
Chile	0,985	16.267.300	34.600
Colombia	0,956	45.600.000	107.800
Costa Rica	0,532	4.327.000	5.300
Ecuador	1,739	13.228.00	58.000
El Salvador	3,372	6.881.000	55.900
Guatemala	1,984	12.599.000	80.000
Guayanas	0,029	1.397.000	5.800
Honduras	3,053	7.205.000	56.000
Nicaragua	1,140	5.142.200	12.200
México	1,028	107.029.000	243.000
Panamá	0,006	3.232.000	7.500
Paraguay	2,543	5.898.650	61.000
Perú	0,686	27.968.000	43.700
Uruguay	0,656	3.305.700	5.300
Venezuela	1,159	26.749.000	68.000

Modificada de los datos de la OPS (OPS Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Montevideo, Uruguay, 2006).

como la ingestión de alimentos o bebidas contaminados, la manipulación de animales infectados o de material de laboratorio, las transfusiones de sangre, el trasplante de órganos y la transmisión vertical, siendo esta última la más frecuente en la transmisión.

Actualmente, con el aumento de la inmigración a partir de los años ochenta ha dejado de ser un problema de salud limitado a regiones endémicas, para observarse también en áreas sin transmisión vectorial como Europa y Estados Unidos, registrándose prevalencias entre el 3,5 y el 9,7% en mujeres, con un máximo del 27,7% en mujeres bolivianas y del 0,7-54% en mujeres embarazadas latinoamericanas, en función de su procedencia rural o la edad de la madre^{1,2} (tabla 1), situándose la tasa de prevalencia vertical entre el 5 y el 6%¹⁻³. Por otro lado, la mayor parte de las infecciones en la enfermedad de Chagas tienen lugar en niños con poca expresión clínica en la fase aguda, por lo que se diagnostican ya en la fase indeterminada o crónica. Así, la mayoría de las muertes atribuidas a las complicaciones cardíacas de la enfermedad de Chagas (más de 7.000 muertes anuales) ocurren en adultos que se infectaron desde niños. Muertos que ocurren en adultos precoces de la enfermedad puede curar y prevenir la progresión de la enfermedad, es de gran importancia la evaluación y el cribado universal en grupos de riesgo, y en especial en el niño y la embarazada.

Cribado de la embarazada con enfermedad de Chagas

La OMS recomienda el cribado serológico de las gestantes latinoamericanas como medida para la prevención de la diseminación de la infección por *T. cruzi* en áreas no endémicas⁴. Por tanto, la prevención de la enfermedad de Chagas congénita representa un nuevo reto para nuestro sistema de salud. Además, distintos estudios confirman la rentabilidad económica del cribado de la enfermedad en las embarazadas⁵. El objetivo fundamental del cribado es la detección de madres infectadas y, de esa forma, determinar aquellos recién nacidos a los que hay que realizar estudio y tratarlos precozmente, en caso de positividad. Por otra parte, no es infrecuente que el embarazo y el parto supongan el único contacto de estas mujeres con el sistema sanitario, brindándonos la oportunidad de realizar el estudio y el diagnóstico, determinando las posibles complicaciones asociadas a la enfermedad e instaurar su tratamiento. El tratamiento tripanocida mejora la evolución de la enfermedad, y por ello parece que, transcurrido el periodo de lactancia, el tratamiento

específico podría evitar la transmisión de *T. cruzi* a futuras gestaciones, que a su vez evitaría los casos congénitos de segunda generación.

El cribado debe extenderse a todas las embarazadas de origen latinoamericano (a excepción de las islas de Caribe), las que han vivido en una zona endémica durante periodos prolongados (en especial en áreas rurales) y aquellas con madres procedentes de Suramérica aunque ellas hayan nacido en un área no endémica (salvo que su madre haya sido cribada y sea negativa)⁶. No hay estudios concluyentes acerca de cuándo realizar el estudio de la infección. Se recomienda que el cribado se realice con la analítica del primer trimestre, pero si esto no ha sido posible, puede realizarse en cualquier momento de la gestación, incluido el momento del parto. Se debe informar a la gestante del programa de cribado y de sus beneficios.

Para el cribado se puede usar cualquier test serológico, como el ELISA, o un test rápido, como la inmunocromatografía (sensibilidad ELISA 99% vs. inmunocromatografía 92%), en función de la disponibilidad de cada centro:

- Si es positivo, se confirmará con otro test serológico (ELISA recombinante o inmunofluorescencia indirecta), se informará a la paciente y se hará constar en su historia. Después del parto, se estudiará al recién nacido, a la madre e incluso, si tiene más hijos, a toda su descendencia.
- Si el test ELISA es negativo, no es preciso confirmar, y tras informar a la embarazada se hará constar en su historia^{7,8}. Si es un test rápido de inmunocromatografía, se recomienda confirmar con un test diferente.
- En caso de resultados discordantes se recomienda utilizar otro test serológico diferente y valorar solicitar PCR para *T. cruzi*. Hay que tener en cuenta que en la fase de parasitación crónica la PCR en sangre puede ser negativa, por lo que un resultado negativo no descarta la infección, siendo de utilidad únicamente un resultado positivo.

Seguimiento clínico y microbiológico de la embarazada con enfermedad de Chagas hasta el parto

Una vez que se haya confirmado la serología positiva en la gestante, habrá que completar una anamnesis detallada y una exploración física para descartar formas sintomáticas. Debe realizarse una evaluación clínica, también un ECG, y, si existe afectación cardíaca, derivarse al cardiólogo. En el caso de sospecha de afectación digestiva es recomendable posponer algunas de las pruebas radiológicas (enema opaco) hasta el posparto (ver el siguiente apartado). Si la mujer no tiene afectación orgánica, el seguimiento del embarazo puede hacerse en el centro habitual, restringiendo la consulta de alto riesgo para casos de enfermedad materna^{9,10}. En cuanto al estado microbiológico, hay que tener en cuenta que el riesgo de transmisión vertical depende del nivel de parasitemia, del estado inmunológico materno, de la cepa infectante y de factores placentarios (se ha encontrado más casos de transmisión en gestaciones múltiples que en simples)¹¹. Además, aunque la transmisión puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, el riesgo es mayor en la fase aguda, como también lo es el riesgo de aborto^{11,12}. Sin embargo, lo habitual es que en nuestro medio las embarazadas estén ya en fase crónica, en la cual la parasitemia es menor y el riesgo de infección fetal es más infrecuente, y de ocurrir suele producirse a partir de la semana 19¹. En el seguimiento ecográfico fetal han de buscarse signos de restricción del crecimiento y signos fetales comunes al grupo TORCH². Si bien la mayoría de los casos de transmisión vertical son asintomáticos, la ausencia de signos ecográficos prenatales o en el nacimiento no descarta la infección. Por

Tabla 2
Síntomas sugestivos de enfermedad de Chagas en el adulto/embarazada

Síntomas cardíacos
Arritmias y afectación del sistema de conducción cardíaco
Palpitaciones
Síncope
Presíncope o mareo
Insuficiencia cardíaca congestiva
Disnea
Intolerancia al ejercicio
Edemas periféricos
Otros
Fenómenos tromboembólicos (isquemia transitoria o ictus)
Dolor torácico típico o atípico
Síntomas gastrointestinales
Esofágicos
Disfagia (líquidos y sólidos)
Disfagia prologada
Regurgitación y aspiración
Odinofagia
Pérdida de peso
Colónicos
Estreñimiento
Dolor abdominal agudo (vólvulo o isquemia)

último, la infección también se ha correlacionado con mayor riesgo de prematuridad y aborto¹².

En cuanto al tratamiento materno, está contraindicado durante la gestación, pues se ha visto que es teratogénico en animales, si bien no hay estudios en humanos. Ahora bien, la exposición accidental al fármaco no es criterio para la interrupción del embarazo en gestación. Por último, la infección per se no justifica la realización de cesárea programada en estas pacientes.

Abordaje de la mujer con diagnóstico de enfermedad de Chagas tras el parto

Tras el parto, la anamnesis deberá incluir una revisión de síntomas que puedan sugerir afectación cardíaca o gastrointestinal (tabla 2). Se debe ofrecer el cribado para la enfermedad de Chagas a otros familiares, incluidos los otros hijos de la mujer si los tuviese, y se debe informar a la esposa sobre otras posibles vías de transmisión, como la donación de sangre y órganos. Aunque en la mayoría de los casos se habrá realizado cribado de infección por VIH durante el embarazo, es importante comprobar este resultado y descartar otras posibles causas de inmunosupresión (la coinfección por VIH puede aumentar el riesgo de transmisión vertical y precisa unas consideraciones especiales)¹³. A todas las pacientes se les realizará una ECG (12 derivaciones) con tira de ritmo (30 s). El resto de las pruebas se solicitarán en función de los síntomas/signos presentes. En la práctica se recomienda realizar tanto ECG como ecocardiograma a los pacientes asintomáticos.

La forma indeterminada se da en una paciente asintomática con serología positiva frente a *T. cruzi*, examen físico normal, ECG normal y estudio radiológico de tórax, esófago y colon normales. Dado que los pacientes asintomáticos con ECG normal tienen buen pronóstico con autores que el seguimiento anual de los asintomáticos con solo ECG sin realizar otras pruebas adicionales puede ser suficiente^{14,15}. En las pacientes con clínica o ECG sugestivos de afectación cardíaca se debería realizar prueba de esfuerzo y monitorización ECG ambulatoria durante 24 h (Holter) y ocasionalmente otras pruebas adicionales. Los cambios electrocardiográficos característicos (y más frecuentes) de la enfermedad de Chagas son: rama derecha con QRS 0,10-0,11 (en adultos), hemibloqueo anterior izquierdo, bloqueo AV de primer grado, bloqueo AV de segundo grado, bloqueo AV completo, bradicardia y otras manifestaciones de disfunción del seno, extrasístoles ventriculares (frecuentes,

multifocales) y taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida). Se realizarán estudios baritados en las pacientes con síntomas gastrointestinales. La manometría esofágica podría ser de utilidad en las pacientes en las que los resultados radiológicos son inconcluyentes. Los pacientes con megaesófago podrían tener un riesgo aumentado de cáncer de esófago y la endoscopia digestiva alta estaría indicada si hay síntomas nuevos o progresivos.

Con respecto a la lactancia materna, debe tenerse presente que la parasitemia circulante es fluctuante y de bajo grado en los pacientes crónicos asintomáticos, y que salvo casos excepcionales, en madres que se encontraban en la fase aguda de la infección, no se ha demostrado la presencia de *T. cruzi* en la leche materna^{16,17}. Así, únicamente se han descrito casos aislados de infección aguda en lactantes de madres crónicamente infectadas, que se atribuyeron a la ingesta de sangre por fisuras de los pezones de la madre^{18,19}. En un estudio reciente con roedores de laboratorio, la primoinfección experimental no resultó en ninguna infección secundaria en las crías lactantes²⁰. Además, la inoculación experimental del calostro o leche materna de madres con enfermedad de Chagas a ratones tampoco produjo infección en otro estudio²¹. No obstante, la inoculación oral y peritoneal a ratones con leche humana materna artificialmente contaminada con *T. cruzi* puede causar la infección en las crías, pero el tratamiento térmico, por pasteurización o en horno de microondas (63 °C) de esta leche, produce la esterilización e impide la transmisión^{22,23}. Por lo tanto, no se aconseja interrumpir la lactancia cuando la madre ha sido diagnosticada de enfermedad de Chagas crónica, aunque podría ser conveniente interrumpirla temporalmente si existieran heridas mamarias sangrantes^{20,22}. En este último caso podría ser recomendable el tratamiento térmico de la leche antes de su administración.

Respecto al tratamiento materno, los únicos fármacos tripanosomocidas eficaces demostrados en humanos son el benznidazol y el nifurtimox. Ambos fármacos tienen una tasa elevada de efectos adversos, especialmente en adultos, y el tratamiento es prolongado (60-90 días). Suele estar indicado para los adultos entre 19-50 años, salvo afectación cardíaca avanzada, teniendo en cuenta la eficacia menor y la mayor tasa de efectos secundarios comparado con el tratamiento en niños (existen otras indicaciones de tratamiento que no se revisan en este apartado). El uso de estos fármacos está contraindicado durante la lactancia y está desaconsejado durante el recién nacido a nifurtimox a través de la lactancia, si la madre está tomando el fármaco, probablemente sea bajo; sin embargo, dado que hay pocos datos y dado que el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica no es urgente, se considera que es mejor demorarlo hasta que haya finalizado el periodo de lactancia²³. Para las mujeres en edad fértil (no embarazadas) el tratamiento podría ser una estrategia útil para disminuir la transmisión vertical en futuros embarazos, dado que se ha demostrado una correlación entre la parasitemia de la madre y la infección congénita^{24,25}. Por ello, tras el parto debe derivarse a la madre (si no se derivó previamente) a un centro de referencia para valorar el inicio de tratamiento. Ahora bien, debería aprovecharse cualquier oportunidad para realizar el cribado a las mujeres de edad fértil (consulta de atención primaria, consulta de ginecología...).

Diagnóstico del niño con enfermedad de Chagas

Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Chagas

El seguimiento del hijo de madre con enfermedad de Chagas se debe realizar al menos durante los 9 primeros meses de vida. En los primeros meses debe recurrirse a técnicas parasitológicas, más rentables en el niño que en adulto, al estar este en fase aguda y presentar mayor parasitemia. Solo a partir del noveno mes la

Tabla 3
Diagnóstico de la enfermedad de Chagas en el niño según el momento de estudio

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas	
<i>Primer año de vida</i>	<i>Tras el año de vida</i>
<i>Al nacimiento y al mes:</i> PCR y micrométodo en sangre periférica	Realización de 2 pruebas serológicas (una de ellas ELISA o IFI) PCR ^b en caso de resultado discordante
<i>A los 9 meses de vida:</i> serología (por 2 técnicas distintas) y PCR	
<i>Diagnóstico de enfermedad de Chagas:</i>	<i>Diagnóstico de enfermedad de Chagas:</i>
1. PCR (+) (independientemente del momento de realización)	1. Dos pruebas serológicas (+) ^c
2. Persistencia de serología (+) ^a	

^a Aunque la serología puede negativizarse a partir del 8 mes, en ocasiones puede permanecer positiva mas tiempo sin que haya infección; en estos casos es importante realizar una titulación de anticuerpos para comprobar si tienden a negativizarse (no infección) o si por el contrario se mantienen estables o aumentan.

^b Antes de iniciar el tratamiento es conveniente evaluar la parasitemia mediante PCR.

^c Si el niño tuviera una inmunodepresión, es conveniente valorar los resultados de la PCR u otra prueba parasitológica.

serología puede ser útil, pues la negativización de anticuerpos maternos sucede, en general, hacia el 9.º mes de vida. Por ello, en los primeros meses de vida la detección de anticuerpos no es indicativa de infección en el niño. Sin embargo, su seguimiento permite apreciar la caída progresiva de los niveles de anticuerpos maternos que se observa principalmente en ausencia de infección. Las pruebas parasitológicas más recomendadas al micrométodo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son el micrométodo y la sangre periférica y al mes de vida (tabla 3). En la visita del 9.º mes se realiza una determinación de anticuerpos frente a *T. cruzi*, asumiendo la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos pasivamente al recién nacido²⁶. Es recomendable también repetir en esta determinación la PCR y así descartar cualquier posible estado de inmunodepresión. Las diferencias de sensibilidad entre PCR y micrométodo son elevadas en los países no endémicos, y dado que se ha detectado un alto número de falsos negativos del microhematocrito, en nuestro medio es recomendable la utilización sistemática de la PCR para el cribado de la infección congénita por *T. cruzi*.

Niño evaluado por primera vez tras el primer año de vida

Tras el primer año de vida debe realizarse el estudio de enfermedad de Chagas a todo niño procedente de área endémica o hijo de madre con enfermedad de Chagas que no hubiera sido seguido en el periodo neonatal. El diagnóstico de enfermedad de Chagas en el niño mayor de 12 meses se realiza como en el adulto, utilizando técnicas microbiológicas indirectas. El método diagnóstico de elección es la serología, utilizando 2 técnicas serológicas en las que se empleen diferentes antígenos; al menos una de ellas debe ser ELISA o IFI, ya que son las técnicas serológicas más sensibles²⁷. La inmunocromatografía de anticuerpos presenta una sensibilidad menor, por lo que solo emplearemos esta última si las anteriores no están disponibles. Una vez confirmado el diagnóstico serológico y antes de iniciar el tratamiento tripanomicida es recomendable determinar la parasitemia. En caso de resultados serodiscordantes debe realizarse una serología por otro método, pudiendo ser de utilidad la realización de PCR para la detección de ADN de *T. cruzi*²⁸⁻³⁰.

Seguimiento clínico y analítico del niño con enfermedad de Chagas

Una vez realizado el diagnóstico de enfermedad de Chagas según los criterios especificados (tabla 3), es necesario realizar una

Tabla 4
Principales signos y síntomas de sospecha en el recién nacido con enfermedad de Chagas

Cuadro clínico	Síntomas y signos de sospecha	Pruebas complementarias
Sin hallazgos (> 80% casos)	Sin sintomatología	No signos analíticos
Afectación sistémica	Bajo peso Prematuridad Apgar < 5/7 Bajo peso Fiebre o hipotermia Linfadenopatías Visceromegalia Ictericia Hemorragias cutáneas Edipnea	Linfocitosis (> 24.000) o linfopenia (< 10.000) Anemia VSG elevada Hipoalbuminemia Proteinuria Elevación de transaminasas
Neumonitis	Cianosis Hipoventilación simétrica	Radiografía de tórax: tórax campaniforme, broncograma aéreo que sobrepasa la silueta cardíaca, patrón reticulogranular difuso,
Miocarditis	Tonos cardíacos disminuidos Hipotensión arterial Distermia	Radiografía de tórax: cardiomegalia ECG: bajo voltaje del QRS, prolongación del PR y/o QT, taquicardia sinusal con cambios en la onda T
Meningoencefalitis	Apatía Irritabilidad Llanto quejumbroso Crisis convulsiva Fontanela tensa Microcefalia	ECO cerebral: signos de hufocefalia, hidrocefalia, efusiones subdurales, hiperecogenicidad de LCR, calcificaciones

historia clínica y una exploración detallada, así como diferentes pruebas complementarias encaminadas a la detección de la posible afectación de órganos diana. Este estudio dependerá del momento del diagnóstico (fase de la enfermedad) y de la edad del paciente.

Neonato hijo de madre con enfermedad de Chagas

En los menores en los que se establece el diagnóstico en el momento del nacimiento es preciso descartar la existencia de signos y síntomas de afectación sistémica, propios de la fase aguda de la enfermedad, si bien hasta el 80% de los recién nacidos permanecerán asintomáticos (tabla 4). Por ello se recomienda la realización de pruebas complementarias a todo recién nacido con enfermedad de Chagas aunque la exploración física sea normal, incluyendo: hemograma, bioquímica sanguínea y de orina, radiografía de tórax, ecografía (ECO) cerebral, fondo de ojo, ECO abdominal, potenciales evocados, ecocardiografía y electrocardiograma (ECG).

Niño evaluado por primera vez tras el primer año de vida

La mayor parte de los pacientes en los que se realiza el diagnóstico tras el primer año de vida se encuentran en la fase indeterminada de la enfermedad, caracterizada por ausencia de síntomas y de afectación orgánica. Debido a que la afectación orgánica es progresiva, es necesario realizar una búsqueda activa de afectación orgánica para la detección de posibles alteraciones en estadios precoces. Deben realizarse una historia clínica, exploración y pruebas complementarias dirigidas a la posible existencia de sintomatología relacionada con los principales órganos diana (tabla 5)^{8,31-33}.

Tratamiento del niño con enfermedad de Chagas

Por lo general, los niños menores de 14 años tienen menos efectos adversos y mejor tolerancia de la medicación que los adultos, y

Tabla 5
Historia clínica y pruebas complementarias a realizar en pacientes pediátricos con enfermedad de Chagas

Anamnesis dirigida	<i>Síntomas digestivos:</i> dispepsia, disfagia, estreñimiento... <i>Síntomas cardiocirculatorios:</i> síncope, palpitaciones, cansancio, disnea de esfuerzo...
Exploración física	<i>Abdomen:</i> visceromegalias, distensión abdominal <i>Auscultación cardiaca:</i> tonos disminuidos, arritmias
ECG	Bloqueo de rama derecha, extrasístoles ventriculares, alteraciones de la repolarización ventricular, zonas de inactividad eléctrica, bloqueos AV
Radiografía de tórax	Valoración del índice cardiotorácico y datos de insuficiencia cardíaca
Ecocardiografía	Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica, aneurismas, hipocinesia de la pared posteroinferior, miocardiopatía dilatada, dilatación y disfunción del ventrículo derecho
Enema opaco y/o esofagograma	En pacientes que refieran sintomatología digestiva para la detección de megacolon y/o megaesófago ^a
Hemograma y bioquímica Cribado de coinfecciones	Detección de posible afectación sistémica ^b Especialmente indicado en pacientes inmigrantes ^c

^a Algunos autores recomiendan la realización de una manometría en pacientes asintomáticos.

^b Útiles también como valores basales previos al inicio del tratamiento.

^c Es importante el cribado de infección por VIH, debido al riesgo de encefalopatía chagásica en pacientes inmunodeprimidos.

presentan una proporción de negativización de los anticuerpos más elevada. Sin embargo, a veces los pacientes y los familiares pueden desear aplazar o rechazar el tratamiento debido a la ansiedad que genera en ellos el tratamiento prolongado y los posibles efectos adversos. En estos casos es importante informar a las familias de que la efectividad de este tratamiento se relaciona, en su mayoría, con la precocidad del inicio del mismo y explicar bien la pauta y sus efectos adversos antes del inicio, para asegurar una buena adherencia al mismo, así como la monitorización del paciente durante el tratamiento.

Fármacos y dosificación

Actualmente solo disponemos, como ya se ha dicho en el apartado referente a la madre, de 2 fármacos aceptados para el tratamiento de esta enfermedad: el benznidazol y el nifurtimox, con similares efectos adversos. En ninguno de ellos existe una formulación pediátrica (solución) de momento, por lo que la administración del fármaco requiere fraccionar las tabletas de adultos. El tratamiento de elección es el benznidazol; en nuestro país es difícil encontrar el nifurtimox, que debe usarse como fármaco de segunda línea. Tanto uno como otro se deben solicitar como medicación extranjera.

Según características farmacocinéticas del fármaco (buena biodisponibilidad oral, volumen aparente de distribución de 0,56 l/kg y semivida de eliminación de 12-15 h), se estableció el régimen posológico óptimo de benznidazol para el tratamiento de la enfermedad de Chagas de un mínimo de 5 mg/kg/día hasta 8-10 mg/kg/día, repartido en 2 tomas. Teóricamente, con esta posología no sería esperable alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de mayor número de efectos adversos. Con respecto a los lactantes, los últimos estudios realizados en niños demuestran que responden bien al tratamiento, con negativización demostrable de los anticuerpos contra *T. cruzi* por serología y con bajo riesgo

de padecer efectos adversos. La posología recomendada en el periodo neonatal varía en función de la edad gestacional:

- En los recién nacidos con peso < 3.200 g, los prematuros o recién nacidos que presenten comorbilidad se iniciará el tratamiento con benznidazol a 5 mg/kg, incrementado en la segunda semana hasta 8-10 mg/kg/día, hasta completar al menos 30 días, e idealmente 60 días.
- En el recién nacido a término sin patología concomitante, la posología y la duración del tratamiento serán iguales que en el paciente pediátrico.

El nifurtimox (Lampit) se usa como alternativa en caso de no tolerancia al benznidazol y su dosis es de 15-20 mg/kg/día en 4 dosis y durante 90 días.

Otros fármacos con actividad frente al tripanosoma son el posaconazol y el pro-ravuconazol, que actualmente están en fase de ensayo clínico. A estos se unen también otros como el itraconazol, los inhibidores de la cisteína-proteasa (cruzipaina) (CRA-3314 o K-777), los inhibidores del metabolismo del pirofosfato y los inhibidores de la síntesis y del metabolismo del tripanotión.

Efectos adversos

Más del 30% de los adultos con benznidazol presentan una incidencia o efectos adversos, incluyendo neuropatía, reacciones cutáneas graves, síntomas gastrointestinales y/o alteraciones en el hemograma, función renal y hepática, y más del 20% interrumpen el tratamiento. En niños el benznidazol presenta un perfil de efectos adversos menor, pudiendo estar relacionado con las concentraciones séricas del mismo. Esto se confirma en el estudio realizado por Freilij, en el que la tasa de efectos secundarios en pacientes pediátricos es muy baja, ya que excepcionalmente los graves, como también muestran estudios previos^{24,34-36}.

Los efectos adversos más frecuentes son, principalmente, digestivos (falta de ganancia ponderal en neonatos y lactantes) o cutáneos. También se han descrito alteraciones hematológicas y/o neurológicas y, con menor incidencia, depresión de la médula ósea y síndrome de Stevens-Johnson.

- **Benznidazol:** gastrointestinales (anorexia, vómitos, dolor abdominal), cutáneos (exantema, urticaria), neurológicos (neuropatía periférica) y hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, que puede originar agranulocitosis y púrpura).
- **Nitrofurano nifurtimox:** gastrointestinales (anorexia, vómitos, dolor abdominal), reacciones de hipersensibilidad cutánea y neurológicas (convulsiones, cefaleas, psicosis, neuropatía periférica).

Manejo de la toxicidad de los fármacos

La presencia de *efectos adversos graves* obliga a la interrupción del tratamiento. Se consideran efectos adversos graves: síndrome de Stevens-Johnson, eosinofilia con síntomas sistémicos, reacción cutánea tóxica con necrosis epidérmica, discrasia sanguínea grave y neuropatía periférica.

Los *síntomas cutáneos moderados o leves* pueden tratarse con antihistamínicos y reducción de la dosis de benznidazol (nunca a menos de 5 mg/kg/día). En casos de prurito intenso se ha observado mejor respuesta con la administración de loratadina oral. En caso de abdominalgias, se aconseja administrar un protector gástrico. Las cefaleas persistentes obligan a interrumpir el tratamiento, que se puede reiniciar en cuanto mejore la sintomatología.

Tabla 6
Controles clínicos y analíticos en el paciente en tratamiento

	15 días	30 días	45 días	60 días	75 días	90 días
Exploración						
<i>General:</i> peso, adenopatías, mialgias, artralgias, cansancio	X	X	X	X		
<i>Gastrointestinales:</i> vómitos, anorexia, dolores, diarrea	X	X	X			
<i>SNC:</i> cefalea, insomnio, alucinaciones, parestesias, polineuropatía			X		X	X
<i>Dermatológica:</i> dermatitis, vesículas, rash, púrpura, edema	X	X				
Analítica						
<i>Hemograma:</i> anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipoglicemia	X	X	X	X	X	X
<i>Bioquímica:</i> perfil hepático y renal	X	X	X	X	X	

Seguimiento del niño en tratamiento*Seguimiento clínico y analítico para monitorización del tratamiento*

Todo paciente precisa de una monitorización clínica y analítica durante el tiempo que dure el tratamiento, teniendo en cuenta que los efectos adversos descritos pueden presentarse en las primeras semanas, e incluso hasta 4 semanas después de su finalización. En la [tabla 6](#) se ejemplifica la pauta de monitorización clínico-analítica recomendada durante el tratamiento^{15,32,37}.

Seguimiento serológico y microbiológico del niño con enfermedad de Chagas tras finalizar el tratamiento específico

Tras el tratamiento eficaz, los niveles de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* disminuyen progresivamente hasta una completa negativización³⁸. El tiempo en el que se evidencia esta caída varía dependiendo de la interacción entre el parásito y el hospedador^{38,39}. La demostración de la negativización serológica se

debe realizar mediante al menos 2 pruebas con diferentes antígenos ([tabla 7](#))⁴⁰.

En los neonatos tratados, la cinética de anticuerpos anti-*T. cruzi* será similar a la de los niños no infectados hijos de madres seropositivas, con la consiguiente desaparición de los anticuerpos de origen materno al parásito³⁸ ([fig. 1A](#)). En los niños en los que se elimina el tratamiento por encima de los 9 meses, los anticuerpos anti-*T. cruzi* son de origen propio y su desaparición, después del tratamiento, puede ocurrir en un tiempo mayor al observado en los neonatos⁴¹ ([fig. 1B](#)). En ambas situaciones, la negativización serológica debe mantenerse en al menos 2 controles consecutivos realizados en intervalos de 6 o 12 meses entre sí. Paralelamente, se debe observar la detección del parásito en sangre periférica (microhematocrito), y mediante pruebas moleculares (PCR convencional o en tiempo real). La ausencia de parasitemia generalmente es patente desde la primera semana después de haber iniciado el tratamiento⁴². En este sentido, finalizado el tratamiento y si este fue eficaz, las pruebas parasitológicas presentarán resultados negativos; un resultado positivo en cualquiera de ellas indicaría la persistencia del parásito

Tabla 7
Estimación cualitativa de los resultados esperados en las pruebas serológicas y parasitológicas tras el tratamiento etiológico de la infección por *T. cruzi* en neonatos y niños menores de un año^a

	T0 (diagnóstico)	T1 (1 mes)	T2 (fin del tratamiento)	T3 (1 mes postratamiento)	T4 (6 meses postratamiento)	T5 (12 meses postratamiento)	T6 (18 meses postratamiento)	T7 (24 meses postratamiento)
Pruebas serológicas^b								
<i>Pruebas convencionales (Ag totales o crudos)</i>								
ELISA	+	+	+	+	±	±	-	(
IFI	+	+	+	+	±	±	((
Western blot	+	+	+	+	±	±	((
<i>Pruebas no convencionales (Ag recombinantes purificados)</i>								
ELISA	+	+	+	+	±	±	((
ChLIA	+	+	+	+	±	±	((
	+	+	+	+	±	±	((
Inmunocromatografía								
Immunoblot ^c	+	+	+	+	±	±	((
TESA blot ^c	+	+	+	+	±	±	((
<i>Pruebas especiales</i>								
Anticuerpos	+	+	+	+	±	±	((
Pruebas microbiológicas								
<i>Observación microscópica</i>								
Directa	±	(((((((
Microhematocrito	+	±	((((((
<i>Pruebas moleculares</i>								
PCR convencional	+	±	((((((
PCR nested	+	±	((((((
PCR en tiempo real	+	±	((((((

Ag: antígenos; ChLIA: inmunoensayo quimioluminiscente; ELISA: ensayo inmunoenzimático; IFI: inmunofluorescencia indirecta; TESA blot: western blot utilizando antígenos de estimación/sección; resultado positivo; -: resultado negativo; ±: resultado dudoso o indeterminado.

^a Estimación de resultados teniendo en cuenta los datos reportados por Sosa-Estani et al.⁴¹, Chippaux et al.³⁸, Bern et al.²⁴, Krettli⁴⁹.

^b Actualmente en España se dispone de numerosas pruebas comerciales convencionales y no convencionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS), conjuntamente con diferentes centros de referencia a nivel internacional, está revisando constantemente el estado actual de la sensibilidad y especificidad de esas pruebas. Para conocer la situación actual es conveniente consultar las guías de la OMS o a los respectivos centros de referencia.

^c Pruebas no disponibles comercialmente, realizadas en centros especializados.

^d Evaluado principalmente en el seguimiento de pacientes crónicos.

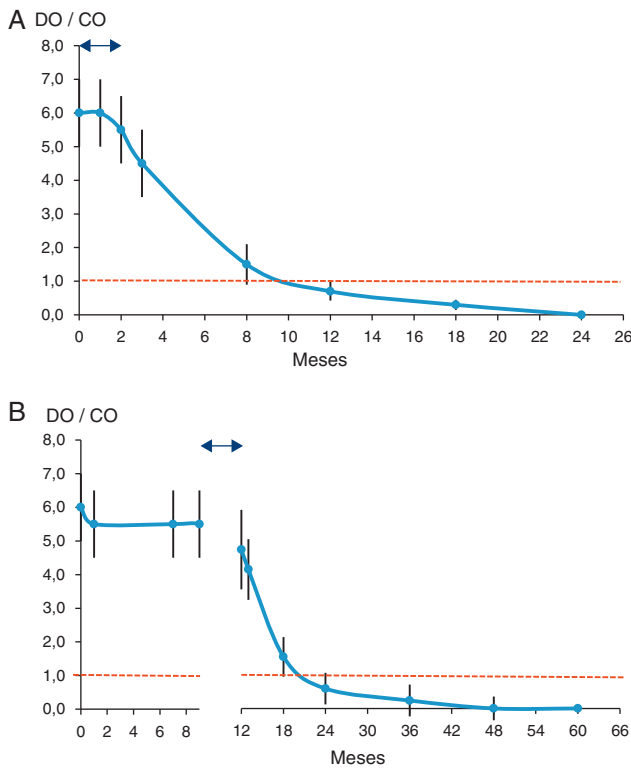


Figura 1. Cinética estimada de los anticuerpos anti-*T. cruzi* tras el tratamiento. A) En neonatos (adaptado de Chippaux et al.³⁸). B) En niños mayores de 9 meses de edad (adaptado de Sosa-Estani et al.⁴¹). Línea discontinua: cut off de la prueba; flecha de doble punta de Sosa-Estani et al. (2 meses); DO/CO: índice de reactividad.

y, por lo tanto, implicaría que el tratamiento debe prolongarse o modificarse. Un resultado positivo al mes de la conclusión del tratamiento, o en un control posterior, estaría relacionado con fallo terapéutico⁴². En condiciones de inmunodepresión, los resultados del seguimiento parasitológico son los únicos relevantes para el seguimiento postratamiento.

Seguimiento clínico del niño con enfermedad de Chagas tras finalizar el tratamiento

El seguimiento clínico del paciente tras finalizar el tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad al inicio del mismo. En los casos de enfermedad indeterminada que permanezcan asintomáticos se recomienda la realización de un ECG y radiografía de tórax anual mientras no se cumplan los criterios analíticos de curación. En los casos en los que se demostrara afectación orgánica de cualquier tipo al inicio del tratamiento, así como en los pacientes inmunodeprimidos, el seguimiento clínico se individualizará según cada caso.

Criterios de curación de la enfermedad de Chagas

La problemática actual respecto al tratamiento de la enfermedad de Chagas radica en que no se conoce con certeza su efectividad. Debido a la complejidad de la infección por *T. cruzi*, la definición de los criterios de curación es controvertida y depende de la fase en la que se inicia el tratamiento tripanocida. En términos generales, se considera que los criterios de curación son: a) eliminación del parásito en sangre periférica; b) desaparición de anticuerpos previablemente presentes o seroconversión negativa, y c) evolución clínica favorable³⁹.

En la fase aguda de la infección —y por lo tanto en los casos congénitos diagnosticados en el primer año de vida— estos criterios

pueden evidenciarse en el 100% de los casos⁴¹. En la infección crónica (reciente) en niños menores de 14 años y adultos, la eliminación del parásito no está estrictamente relacionada con la administración del tratamiento, y como la evolución clínica es lenta, el criterio de curación recae principalmente en la demostración de la seroconversión negativa. Para ello se recomiendan periodos de seguimiento similares al tiempo en el cual el parásito ha convivido e interactuado con el individuo infectado (años)⁴³. Algunos investigadores presumen que el tratamiento ha sido efectivo si después de 5 a 10 años de seguimiento se observa una tendencia a la negativización serológica, es decir, se evidencia una disminución progresiva en el título de anticuerpos de al menos 3 veces con respecto al título inicial o si los niveles de anticuerpos líticos se han negativizado^{39,41,44,45}. Para otros autores es un criterio de curación, en los cardiopatas, la ausencia de alteraciones cardíacas tras 12 años de seguimiento. Actualmente, otros investigadores postulan como productores de curación la disminución de células productoras de IFN- γ específicas contra *T. cruzi*, cambios serológicos a múltiples antígenos recombinantes y cambios en los factores de hipercoagulabilidad y otros factores de homeostasis⁴⁶⁻⁴⁸.

Conclusión

La enfermedad de Chagas por transmisión vertical es la forma más prevalente en nuestro medio. Su diagnóstico y tratamiento precoz en la mujer en edad fértil, antes del embarazo, o de esta tras el parto y en el niño, tienen impacto en la salud pública en nuestro medio y a buen seguro tendrán impacto en el control de la enfermedad a escala mundial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los presidentes de las sociedades de SEIMC, SEGO y de SEIP el apoyo recibido para realizar este documento. También queremos agradecer al Dr. Efrén Salto y a la Dra Mellado, a la Dra Navarro y a la Dra Hernández Sampelayo, como presidentas de SEIP, sus sugerencias y su estímulo para la realización del mismo.

Anexo 1.

Miembros de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

María Isabel González-Tomé, Mercedes Rivera Cuello, Victoria Fumadó, Milagros García Lopez Hortelano, Luis Ignacio González Granado, María del Mar Santos Sebastian

Miembros de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Rogelio López-Vélez, Francesca Norman, Maria Delmans Flores-Chavez

Miembros de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

Isabel Camaño Gutierrez, Antonio García Burguillo, Leire Rodríguez Gómez, Olatz Avila Arzanegui

Bibliografía

- Torraco F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected new-borns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:201-9.
- Bern C, Martín D, Gilman R. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Paras.* 2011;75:19-47.

3. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Vergés M, Del Pino M, Fumadó V, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 Maternity Clinics in Barcelona, Spain *Clin Infect Dis.* 2009;48:1736-40.
4. Brutus L, Schenider D, Postigo J, Romero M, Santalla J, Chippaux JP. Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop.* 2008;106:195-9.
5. Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso P, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop.* 2011;118:110-7.
6. Pinto Dias JC, Silveira AC. Enfermedad de Chagas en las Américas: situación actual y perspectivas. *Rev Soc Brasileira Med Tropical.* 2005;38:5-13.
7. Congenital infection with *T. cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:767-71.
8. Enfermedad de Chagas importada. Protocolo de actuación en la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat Valenciana Conselleria de Sanitat; 2009.
9. Enfermedad de Chagas en Bizkaia. Epidemiología, control de la infección y tratamiento. Grupo de trabajo, 2011 (en elaboración).
10. Protocolo de cribado y diagnóstico de Chagas en mujeres embarazadas latinoamericanas y sus bebés. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut; 2010.
11. Pérez-López FR, Chedraui P. Chagas disease in pregnancy: a non-endemic problem in a globalized world. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:595-9.
12. Gastabaga T, García FJ, Herráiz MA, Vidart JA. Enfermedad de Chagas y gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51:365-9.
13. Scapellato PG, Bottaro EG, Rodriguez-Brieschke MT. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42:107-9.
14. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375:1388-402.
15. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:2171-81.
16. Mazza S, Monteña A, Benítez C, Janzi EC. Transmisión de *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *MEPRA Mis Est Pat Reg Argentina Public.* 1936;28:41-6.
17. Amato Neto V, Matsubara L, Campos RA, Moreira AA, Pintos PL, Faccioli R, et al. Pesquisa do *Typanosoma cruzi* na secreção láctea de mulheres com doença de Chagas crônica. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1992;47:10-1.
18. Medina-Lopes MD. Transmissão materno-infantil da doença de Chagas. *Brasília.* 1983. Dissertação de Mestrado-Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília.
19. Medina-Lopes MD. Transmissão do *Trypanosoma cruzi* em área não endêmica. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1988;21:151-3.
20. Martins LP, Castanho RE, Nogueira AB, Silva OT, Gusmao AS. Incidence of *Trypanosoma cruzi* transmission through breastfeeding during acute experimental Chagas disease. *Braz J Infect Dis.* 2011;15:116-8.
21. Bittencourt AL, Sadigursky M, Da Silva AA, Menezes CA, Marianetti MM, Guerra SC, et al. Evaluation of Chagas disease transmission through breast-feeding. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1988;83:37-9.
22. Ferreira CS, Martinho PC, Amato Neto V, Cruz RR. Pasteurization of human milk to prevent transmission of Chagas disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43:161-2.
23. García-Bournissen F, Altcheh J, Panchaud A, Ito S. Is Use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child.* 2010;95:224-8.
24. Bern C, Verastegui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon C, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz. *Bolivia Clin Infect Dis.* 2009;49:1667-74.
25. Brutus L, Castillo H, Bernal C, Salas NA, Schneider D, Santalla JA, et al. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:1044-7.
26. Russomando G, De Tomassone M, de Guillen I, Acosta N, Vera N, Almirón M, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:487-91.
27. Brasil PE, de Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:337.
28. Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, et al. Comparison of conventional and non-conventional serological tests for the diagnosis of imported Chagas disease in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:284-93.
29. Praast G, Herzogenrath J, Bernhardt S, Mi. Tripanosomiasis E. Evaluation of the Abbott ARCHITECT Chagas prototype assay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69:74-81.
30. Lapa JS, Saraiva RM, Hasslocher-Moreno AM, Georg I, Souza AS, Xavier SS, et al. Dealing with initial inconclusive serological results for chronic Chagas disease in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:965-74.
31. Martínez Ortiz A, González Granada LI, González-Tomé MI. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) (v.1/2011). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 15 Sep 2011] [consultado el 20 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.guia-abe.es>
32. González Tomé MI, Rojo Conejo P. Enfermedad de Chagas. Prevención de la infección en el recién nacido. *An Pediatr Contin.* 2008;6:369-74.
33. González Granada LI, González-Tomé MI. Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). En: García López Hortelano M, Mellado Peña MJ, editores. Manual Pediátrico de Enfermedades Tropicales. Madrid: Gráficas Onofre Alonso SL; 2010. p. 130-1.
34. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Freilich H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics.* 2011;127:e212-8.
35. Des Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet.* 1996;348:1407-13.
36. Apt W, Zulantay I. Update on the treatment of Chagas' disease. *Rev Med Chil.* 2011;139:247-57.
37. Comité de Parasitología, Departamento de Enfermedades Emergentes y Re-emergentes, Ministerio de Salud de Chile. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chil Infect.* 2008;25:384-389.
38. Chippaux JP, Clavijo AN, Santalla JA, Postigo JR, Schneider D, Brutus L. Antibody drop in newborns congenitally infected by *Trypanosoma cruzi* treated with benznidazole. *Trop Med Int Health.* 2009;15:87-93.
39. Espinosa R. Interpretación de Hallazgos Serológicos, Parasitológicos y Clínicos. 2.º Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet. CETIFAC-Bioingeniería UNER. 2002 [consultado Sep 2011]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md801/espino.htm>
40. WHO. Control of Chagas Disease. Ginebra: WHO Press; 2002. p. 1-124.
41. Sosa-Estani S, Herrera de Bravo B, Herrera de Bizzoto L, Canil S, Cura E, Segura E. Evolución serológica a largo plazo en niños infectados por *Trypanosoma cruzi* que cursan fase clínica indeterminada, tratados con benznidazol. 2.º Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet. CETIFAC-Bioingeniería UNER. 2002 [consultado Sep 2011]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md804/sosaes.htm>
42. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Burgos JM, Diez M, Levin MJ, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e419.
43. Rassi A, Luquetti A, Rassi A Jr, Rassi G. Utilización de criterios de cura en la evaluación del tratamiento etiológico del *T. cruzi*: interpretación de criterios serológicos, parasitológicos y clínicos. 2.º Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet. CETIFAC-Bioingeniería UNER. 2002 [consultado Sep 2011]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md8/md803/rassi.htm>
44. Luquetti AO, Rassi A. Perspectiva de la uso de la serología (Ag naturales y otros) en la evaluación de la eficacia del tratamiento etiológico. Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet. CETIFAC-Bioingeniería UNER [consultado Sep 2011]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/c003/luque.htm>
45. Wendling AP, Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Geiger SM, Teixeira-Carvalho A, Gontijo ED, et al. The use of IgG antibodies in conventional and non-conventional immunodiagnostic tests for early prognosis after treatment of Chagas disease. *J Immunol Methods.* 2011;370:24-34.
46. Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, Alvarez MG, Cooley G, Viotti R, et al. Changes in *Trypanosoma cruzi*-specific immune responses after treatment: surrogate markers of treatment efficacy. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1675-84.
47. Viotti R, Vigliano C, Alvarez MG, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Impact of aetiological treatment on conventional and multiplex serology in chronic Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1314.
48. Pinazo MJ, Tàssies D, Muñoz J, Fisa R, de Jesús Posada E, Monteagudo J, et al. Hypercoagulability biomarkers in *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:617-23.
49. Krettli AU. The utility of anti-trypanomastigote lytic antibodies for determining cure of *Trypanosoma cruzi* infections in treated patients: an overview and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:142-51.