

# Tratamiento de la Enfermedad de Chagas en pediatría

## *Chagas disease treatments in Children*

MARÍA FERNANDA LASCANO<sup>a</sup> Y JAIME ALTCHÉH<sup>b</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Chagas afecta millones de personas en el mundo, en su mayoría poblaciones vulnerables. Mientras que en adultos mayores la indicación de tratamiento es controvertido, en pacientes pediátricos lleva a la curación de la enfermedad. Asimismo, en personas con capacidad de gestar el tratamiento previene la infección congénita de embarazos futuros por lo que en estas poblaciones es imprescindible el tratamiento. Existen dos drogas disponibles; nifurtimox (NF) y benznidazol (BNZ), ambas con similares perfiles de seguridad y eficacia. A menor edad de inicio del tratamiento, la respuesta terapéutica observada es mejor y menor la incidencia de eventos adversos, por lo que el diagnóstico e intervención oportunos son fundamentales en pediatría. El monitoreo de eventos adversos se realiza a través de la evaluación clínica y los estudios de laboratorio, mientras que para el seguimiento de la respuesta terapéutica se utilizan estudios serológicos y métodos directos.

El siguiente trabajo es una revisión narrativa sobre los tratamientos disponibles para la enfermedad de Chagas en pediatría.

**Palabras clave:** Tratamiento de enfermedad de Chagas, niños, drogas disponibles, farmacología pediátrica, nifurtimox, benznidazol, *Trypanosoma cruzi*.

### ABSTRACT

Chagas disease affects millions of people worldwide, mostly vulnerable populations. While in older adults the indication for treatment is still debated, medical treatment in children is highly effective. Treatment is recommended among women in childbearing age, since treatment prevents congenital infection in future pregnancies.

There are two drugs available to treat Chagas disease in children: nifurtimox (NF) and benznidazole (BNZ) which have similar safety and efficacy profiles. The younger the age of initiation of treatment, the better the therapeutic response observed and the lower the incidence of adverse events, so timely diagnosis and intervention are essential in pediatrics. The monitoring of adverse events is carried out clinically and, in the laboratory, and the follow-up of the therapeutic response through serology and direct methods.

In this narrative review, we discuss available drugs used in the treatment of Chagas disease in pediatrics.

**Key words:** Chagas disease treatment, children, Chagas disease drugs, pediatric clinical pharmacology, nifurtimox, benznidazole, *Trypanosoma cruzi*.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por la infección con *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), un parásito protozoario, que afecta aproximadamente 8 millones de personas alrededor del mundo según la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1</sup> Los humanos pueden adquirir esta infección por el contacto con insectos vectores (*Triatoma infestans*, familia Reduviidae), ingestión de comida contaminada, transmisión congénita o transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos.<sup>2-4</sup>

a. Médica. Becaria doctoral, Servicio de Parasitología y Chagas, HNRG. Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP), CONICET-GCBA.

b. Médico. Jefe del Servicio de Parasitología y Chagas, HNRG. Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP) CONICET-GCBA.

**Correspondencia:** jaltcheh@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de interés:** Ninguno que declarar.



Se caracteriza por un curso clínico que consta de una fase aguda, que dura entre 4 y 8 semanas, frecuentemente asintomática. En un 5-10 % puede presentarse con síntomas y en hasta un 1,5% con afectación multiorgánica con riesgo de vida. Luego de la fase aguda, sobreviene una etapa crónica que a su vez se subdivide en un período silente asintomático (también denominada “fase crónica indeterminada”) que puede durar décadas, y un período sintomático por afectación orgánica que se manifiesta en aproximadamente el 30 % de las personas infectadas. El órgano más afectado es el corazón, siendo posible afectarse también el sistema digestivo.<sup>5,6</sup>

En la enfermedad de Chagas congénita los recién nacidos suelen ser asintomáticos, o bien presentar hepatitis con hepatomegalia, sepsis neonatal, miocarditis, afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) y anemia.<sup>7</sup>

Las indicaciones actuales de tratamiento farmacológico para Chagas, son:

- 1) fase aguda independientemente de la edad o la vía de transmisión,
- 2) pacientes pediátricos en fase crónica,
- 3) mujeres en edad fértil o personas con capacidad de gestar dado que el tratamiento previene la transmisión trasplacentaria.<sup>8-11</sup>

En cuanto a la población adulta en fase crónica, aún existen ciertas controversias sobre la utilidad del tratamiento.<sup>12-15</sup> Analizando trabajos disponibles, es posible concluir por el momento que el tratamiento tripanocida en adultos mayores es opcional, debido a un balance costo-beneficio que aún no ha sido determinado con certeza.<sup>14</sup>

Desafortunadamente la terapia antiparasitaria para esta patología no se encuentra ampliamente difundida, y es muy frecuente que las personas infectadas con indicación de tratamiento no reciban una adecuada prescripción.<sup>16</sup> Se estima que solo un 1 % de los pacientes infectados reciben tratamiento y seguimiento correcto debido a diversos factores, como el escaso acceso a la salud de la población que padece esta enfermedad, la falta de disponibilidad de medicación en muchos centros del país, y el desconocimiento por parte del personal de salud acerca del perfil de eficacia y seguridad de las drogas para el Chagas.<sup>17,18</sup> El costo terapéutico de esta enfermedad en América es muy superior al estimado para tratar a quienes lo requieren tal como se detalló en las indicaciones actuales, por lo que el esfuerzo de la ciencia debería orientarse hacia el diagnóstico y tratamiento oportunos.<sup>18-20</sup>

A pesar de que esta patología fue descrita hace más de un siglo, existen solamente dos drogas efectivas para su tratamiento; nifurtimox (NF) y benznidazol (BNZ), desarrolladas hace aproximadamente 70 años. Ambas drogas tienen similares perfiles de seguridad (con aumento de incidencia de eventos adversos a medida que aumenta la edad) y efectividad, ambas requieren que su uso se extienda durante 30 a 60 días.<sup>21,22</sup>

Con el objetivo de proporcionar información completa, práctica y actualizada sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pediatría, el presente trabajo es una revisión narrativa de la literatura sobre este tema según la bibliografía disponible en las bases electrónicas *National Library of Medicine (MEDLINE)*, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y *Cochrane Library* hasta junio de 2022.

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: BENZNIDAZOL Y NIFURTIMOX

### Farmacología

El BNZ se absorbe rápidamente alcanzando un pico plasmático dentro de las 2 a 4 horas post administración, a pesar de que la misma no ha sido estudiada en forma sistemática respecto a la necesidad de ayuno o alimentación previa.<sup>23-24</sup> Luego de 3 días alcanza una concentración estable en plasma.<sup>23,25</sup> Su vida media (VM) varía según la edad: es de entre 3 a 6 horas en pacientes de 2 a 7 años, y 9 a 10 horas en niños de 7 a 12 años, a diferencia de los adultos en quienes resulta de 13 horas aproximadamente.<sup>23,25</sup> Se une en un 50 % a proteínas plasmáticas, por lo que se estima que no debería tener interacciones significativas con otros fármacos.<sup>26</sup> Presenta un mayor volumen de distribución en niños comparado con adultos y son también los pacientes pediátricos quienes tienen menor concentración de droga estable en plasma, sin afectar la efectividad del tratamiento.<sup>22,23,27,28</sup>

Esta droga se distribuye ampliamente en tejidos, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC) en donde alcanza hasta un 70 % de la concentración en plasma; lo que le ha permitido un tratamiento exitoso de infecciones en este sistema ocasionadas por Chagas en pacientes inmunosuprimidos.<sup>29-34</sup> La eliminación de BNZ, aunque poco estudiada, se realiza principalmente (>80 %) mediante biotransformación hepática, probablemente por citocromo P450 (CYP) y/o nitro-reductasas.<sup>30,35</sup> En cuanto a NF, la absorción intestinal es

rápida luego de la administración oral. Se ha teorizado que su metabolismo es hepático, pero esto se encuentra en revisión últimamente dado que NF no es un sustrato del CYPs.<sup>36-38</sup> El pico plasmático se observa luego de 2 a 4 horas post-administración, con una vida media aproximada de 3 horas tanto en niños como en adultos.<sup>39-43</sup> Alcanza una buena concentración en tejidos, y atraviesa las barreras placentaria y hemato-encefálica, lo que explica su utilidad para tratar infecciones del SNC.<sup>36,39</sup> Su absorción se ve enlentecida si es administrada junto con alimentos, prolongando el pico plasmático y a su vez el tiempo de exposición sistémica a la droga.<sup>43</sup> En este contexto, se recomienda administrar con las comidas para aumentar su biodisponibilidad absoluta.<sup>40</sup> El patrón de eliminación de NF no ha sido descrito por completo aún; se cree que ocurre en su mayoría mediante metabolización hepática, aunque algunos trabajos han encontrado un 40 % de la dosis en orina, administrada vía oral o endovenosa.<sup>36,39</sup> Esta droga se une en un 42 % a proteínas plasmáticas y dado que no se considera un sustrato de enzimas metabólicas típicas, el riesgo potencial de interacciones es bajo según la evidencia disponible.<sup>40</sup>

### Mecanismo de acción

Tanto NF como BNZ son drogas nitro-heterocíclicas. Su mecanismo de acción se basa en la activación intracelular parasitaria mediante nitro-reductasas, que genera metabolitos intermedios que provocan estrés oxidativo y afectan las funciones vitales del parásito.<sup>44,45</sup> Para NF se han descrito últimamente mecanismos de acción alternativos que aún requieren mayor evidencia.<sup>46,47</sup>

La resistencia del parásito a estos fármacos es muy infrecuente y, aunque se sospecha que depende de moléculas desintoxicantes, aún no se han descrito por completo sus mecanismos.<sup>48,49</sup> Algunos trabajos han reportado que ciertas cepas podrían tener una resistencia "natural" in-vitro a las drogas disponibles, en algunos casos variable según la región geográfica, aunque se requiere mayor evidencia para definir esta situación.<sup>48,50-53</sup> De todas formas, para ambos fármacos la efectividad en ensayos clínicos es muy buena, especialmente en niños, y los casos de resistencia in vivo son excepcionalmente reportados.

### Régimen de administración

En la *Tabla 1* y *Figura 1* se resumen los regímenes de administración de ambas drogas. La dosis

de BZN en niños es de 5-10 mg/kg/día vía oral y en adultos de 5 a 7 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias, durante 30 a 60 días, respetando un máximo de 300 mg/día. Las formulaciones disponibles son comprimidos ranurados de 12.5, 50 y 100 mg. Dado que la evidencia reciente apunta a que BNZ tiene una similar eficacia a dosis más bajas y menor duración de tratamiento en niños, la tendencia actual es recomendar dosis cercanas a 5 mg/kg/día con una duración total de 30 días.<sup>23,24,54-60</sup> En la actualidad se están desarrollando ensayos clínicos para evaluar los diferentes regímenes de administración de BZN en adultos cuyos resultados aún no se encuentran disponibles.<sup>61</sup>

La dosis del tratamiento con NF varía según el peso del paciente; en niños de menos de 40 kg es de 10 a 20 mg/kg/día y en niños de más de 40 kg es de 8 a 10 mg/kg/día en 3 tomas diarias, durante 30 a 60 días. La dosis máxima es de 720 mg totales por día. Las formulaciones disponibles son comprimidos dispersables de 30 y 120 mg. Existe para esta droga la misma tendencia descrita para BNZ de reducir el tiempo de administración en pediatría, dado que la evidencia reciente describe buena efectividad en tratamientos de 30 días especialmente en niños menores de 2 años.<sup>56,59,62</sup>

### Perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ambas drogas en pediatría está ampliamente estudiado por lo que se consideran drogas seguras. Las *Tablas 1* y *2* resumen la evidencia clínica disponible al respecto de los eventos adversos (EA) reportados en pediatría.

Los EA más frecuentemente asociados a BNZ son: erupción cutánea pruriginosa, cefalea, mialgias y malestar gastrointestinal. Las reacciones cutáneas son las más observadas y aparecen característicamente entre el 7<sup>mo</sup> y 12<sup>vo</sup> día de administración. En forma menos frecuente se han reportado hepatitis, leucopenia, neuropatía periférica e hipersensibilidad severa (síndrome de Steven-Johnson). Recientemente se han reportado en adultos algunos síntomas psiquiátricos y alteraciones sexuales, aunque en forma excepcional.<sup>63</sup> A nivel de laboratorio se han descrito leucopenia con neutropenia, eosinofilia y aumento de las transaminasas sin impacto orgánico especialmente en recién nacidos.<sup>64</sup>

Los mecanismos biológicos de los EA para BZN no han sido estudiados en profundidad, aunque el sistema inmune parecería jugar un rol importante, en particular en los casos de erupción cutánea.<sup>65,66</sup>



Existe evidencia de que los EA relacionados al BZN son poco frecuentes y leves en niños pequeños, y aumentan en frecuencia y severidad a partir de los 7 años de edad, mientras que es muy infrecuente observar EA en neonatos y menores de 1 año. A menor edad, se observa menor porcentaje de abandono del tratamiento, siendo la tasa de abandono variable entre el 11 y el 45 % en adultos.<sup>7,22,23,67</sup>

En el caso de NF, los EA más frecuentemente observados son dolor abdominal, náuseas y vómitos, anorexia, descenso de peso, irritabilidad, somnolencia y cefalea, mientras que las reacciones cutáneas son menos frecuentes con esta droga

que con BZN.<sup>66,68-71</sup> En pediatría en el 1,2 % de los casos se han descripto EA severos como reacciones de hipersensibilidad severas mucocutáneas y anafilaxia, depresión, neuropatía periférica, amnesia, convulsiones, parestesias, temblores y, en adultos, síntomas psiquiátricos. Las reacciones hematológicas son raras, aunque más frecuentes en niños que en adultos, e incluyen anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.<sup>21</sup> Al igual que ocurre con BZN, los EA suelen aparecer en los primeros 7 a 10 días del tratamiento y ocurren con menor frecuencia en niños en comparación a adultos.<sup>21,62</sup>

El tratamiento con ambas drogas está contra-

Figura 1. Algoritmo de manejo para el tratamiento de Chagas en pediatría y su seguimiento

**PRE TRATAMIENTO: Examen físico completo con antropometría + hemograma y parámetros de función renal y hepática (Evaluar PCR).**

*En personas con capacidad de gestar: test de embarazo e iniciar medidas anticonceptivas*

**Día 0:** Iniciar tratamiento con Benznidazol 5-8 mg/kg/día en 2 dosis diarias (Max.: 300 mg/día) o Nifurtimox 10-15 mg/kg/día en 3 dosis diarias (Max.: 720 mg/día) vía oral

**Día 15:** Hemograma y parámetros de función renal y hepática + MH o PCR\*.

MH o PCR\* negativos

MH o PCR\* positivos

Re-interrogar acerca de administración adecuada de la dosis y continuar tratamiento.

**Día 30 (fin de tratamiento):** Hemograma y parámetros de función renal y hepática + MH o PCR\*

MH o PCR\* negativos

MH o PCR\* positivos

Fin de tratamiento

Re-interrogar acerca de administración adecuada de la dosis

Control serológico cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses hasta negativización de anticuerpos.

- Si la administración fue inadecuada, completar hasta 60 días de tratamiento con MH o PCR semanal hasta negativización.

- Si la administración fue adecuada o persiste con parasitemia positiva al día 60, considerar re-iniciar nuevo esquema con otra droga

\* MH o PCR a realizar en caso de que corresponda (PCR si disponible, MH si <de 8 meses al diagnóstico o en ambos casos si fueron positivos al inicio del tratamiento)

indicado durante el embarazo (principalmente debido a la falta de evidencia sobre su seguridad en gestantes), aunque existen algunos reportes sobre administración en embarazadas en fase aguda sintomática que no han ocasionado complicaciones, evitando la transmisión de la infección al recién nacido y la progresión de la enfermedad materna.<sup>31</sup>

Ambas drogas se consideran seguras durante la lactancia ya que existe evidencia generada en el Servicio de Parasitología y Chagas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) de que alcanzan una muy baja concentración en leche materna, sin riesgo para el lactante.<sup>72-74</sup>

Usualmente, no se recomienda la utilización de ninguno de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por falta de evidencia suficiente. No obstante, su uso en estos pacientes podría ser posible en casos aislados, con el monitoreo de las concentraciones plasmáticas y adecuado manejo de eventos adversos.<sup>75</sup>

Ver *Tabla 1*.

### Monitoreo y manejo de eventos adversos

Independientemente de la droga utilizada, se recomienda siempre el monitoreo con examen clínico y estudios de laboratorio (hemograma y parámetros de función hepática y renal) obteniendo una muestra previa al inicio del tratamiento para obtener parámetros basales de comparación. En personas con capacidad de gestar debe solicitarse también de inicio un test de embarazo e indicarse medidas anticonceptivas durante el tratamiento. La frecuencia en la solicitud de los estudios varía según las diferentes guías de práctica clínica entre 2 y 5 semanas, con una preferencia por los intervalos menores de tiempo entre controles.<sup>10,22,55</sup>

El manejo de EA debe realizarse en forma personalizada, analizando cada caso con criterio clínico. En las *Figuras 1 y 2* se detallan el seguimiento del tratamiento y el manejo de EA sugeridos en pediatría. Debe garantizarse además un seguimiento estricto de cada paciente.

Ante la aparición de eventos adversos leves,

**Tabla 1:** Tabla comparativa sobre las drogas disponibles para la enfermedad de Chagas

Droga	Benznidazol	Nifurtimox
<b>Régimen de administración</b>	5 a 8 mg/kg/día en 2 dosis diarias Dosis máxima: 300 mg/día Duración: 30-60 días	<40 kg: 10 a 20 mg/kg/día, >40 kg: 8 a 10 mg/kg/día en 3 dosis diarias Duración: 30-60 días
<b>Formulaciones disponibles</b>	Comprimidos de 12.5, 50 y 100 mg	Comprimidos de 30 y 120 mg
<b>Eventos adversos</b>	Frecuentes: Erupción cutánea pruriginosa, malestar gastrointestinal, cefalea, mialgias Infrecuentes: Hepatitis, neuropatía periférica e hipersensibilidad severa, leucopenia	Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, anorexia, descenso de peso, irritabilidad, somnolencia Infrecuentes: Depresión, neuropatía periférica, amnesia, convulsiones, parestesias, temblores. Raros: Hipersensibilidad severa, anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia
<b>Monitoreo</b>	Examen físico, hemograma, función renal y hepática previo al inicio del tratamiento, intra-tratamiento (día 15-30), post tratamiento (día 30-60, luego semestral) En caso de aparición de eventos adversos moderados a severos se sugiere interrumpir hasta resolución de la clínica y eventualmente rotar droga.	
<b>Precauciones</b>	Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Embarazo	
<b>Lactancia</b>	Es segura su administración durante la lactancia	





como cefalea leve, náuseas y vómitos que no afectan la tolerancia oral o erupción cutánea localizada sin afectación de mucosas, la medicación puede continuarse si se asegura un monitoreo y seguimiento cada 48 horas hasta resolución de la signo-sintomatología.

En el caso de aparición de EA moderados como erupción generalizada (sin afectación sistémica) o cefalea intensa, se puede interrumpir la droga hasta su resolución y luego retomar en forma supervisada.

Si los síntomas persisten o reaparecen, o si hubiera algún EA severo, la droga se suspende en forma definitiva. Una vez resuelto el EA, de no haberse completado un mes de tratamiento, se puede rotar la droga para completar el esquema hasta realizar un mínimo de 30 días.

En todos los casos puede administrarse tratamiento sintomático como antihistamínicos para las reacciones cutáneas pruriginosas, o antiinflamatorios no esteroideos para la cefalea, preferentemente paracetamol. No se recomienda la utilización de corticoides en el manejo de reacciones cutáneas.

### Eficacia terapéutica y seguimiento postratamiento

Ambas drogas han demostrado excelente eficacia en pacientes pediátricos.<sup>27,62,76</sup> En la *Tabla 2* se resumen los trabajos al respecto y en la *Figura*

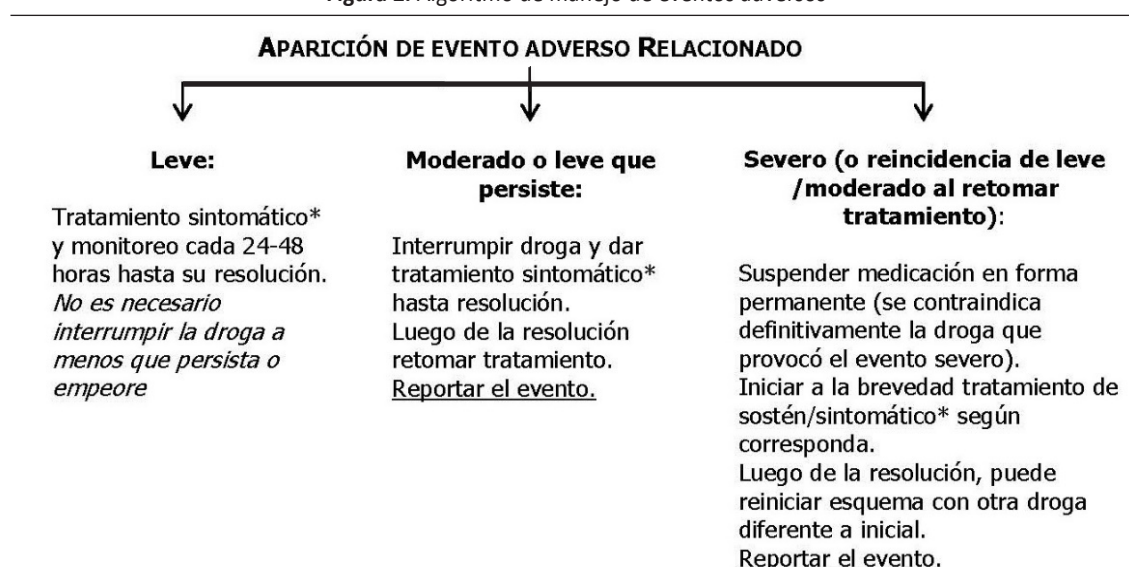
2 se resume el algoritmo de seguimiento durante y post tratamiento.

### Eficacia del tratamiento en la etapa aguda

En pacientes con Chagas agudo vectorial, tratados con BZ o NF los primeros trabajos evidenciaron la negativización de la parasitemia al finalizar el tratamiento como marcador de respuesta terapéutica. La metodología de estudio, el xenodiagnóstico (XD), consistía en exponer al vector (*Triatoma infestans*) a sangre de personas con infección aguda y luego examinar al vector para detectar la presencia *T. cruzi*. Esto se hacía pre y post tratamiento, y en la mayoría de los casos se lograban tasas muy altas de negativización de la parasitemia. Desde ese entonces se propuso la mejoría clínica de los pacientes tratados junto a la negativización de la parasitemia como marcador de eficacia.

Posteriormente comenzó a difundirse la observación directa del parásito mediante microscopía óptica previa hemoconcentración o microhematocrito (MH) en reemplazo al XD, que persiste hasta la actualidad. No obstante, la visualización directa del parásito es operador-dependiente y tiene una sensibilidad variable en diferentes centros.<sup>77,78</sup> En las últimas décadas se desarrollaron nuevas técnicas que detectan fracciones del parásito por biología molecular, como la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) en tiempo real. La PCR se ha

Figura 2. Algoritmo de manejo de eventos adversos



\*En el caso de erupciones cutáneas, el tratamiento sugerido son antihistamínicos (a elección según edad). No se recomienda administrar corticoides sistémicos. En el caso de cefalea puede darse cualquier anti-inflamatorio no esteroideo.

utilizado para valorar la respuesta terapéutica en diferentes ensayos clínicos, y ha demostrado que en aquellos pacientes con falla terapéutica esta técnica detecta la persistencia del *T. cruzi* en sangre.<sup>62,78,79</sup> Aunque en algunos países (y en algunos centros de Argentina) si bien la PCR se utiliza, ésta aún no está disponible en forma generalizada y se requiere su validación en estudios clínicos para generalizar su uso. En este contexto, se encuentra en marcha un ensayo clínico multicéntrico coordinado por el HNRG con el fin de validar la PCR tanto para diagnóstico precoz como para monitoreo de respuesta terapéutica en Chagas congénito (ClinicalTrials.gov N° 04084379).<sup>79,80</sup>

### Monitoreo en pacientes en etapa aguda (transmisión vectorial o congénita) con parasitemia positiva al diagnóstico

Para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con MH o PCR positivas al inicio del tratamiento, debe repetirse la parasitemia en forma quincenal hasta su negativización. De tener acceso a la realización de PCR al diagnóstico, se sugiere efectuar dos determinaciones diferentes para definir necesidad de tratamiento, a los fines de evitar posibles falsos positivos. El seguimiento serológico cuantitativo debe realizarse, cada 3 meses el primer año y luego en forma semestral, hasta observar la negativización de anticuerpos (ver *Figura 1*).

### Eficacia del tratamiento en la etapa crónica

La mayoría de los pacientes pediátricos son diagnosticados en fase crónica indeterminada. En estos casos, además, la parasitemia suele ser negativa y el diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas. A su vez, existe una relación directa entre el tiempo de infección y la seroconversión postratamiento y en muchos pacientes diagnosticados en fase crónica los anticuerpos anti *T. cruzi* tardan años (o décadas) en negativizar. Esto representa un desafío en la evaluación de la eficacia del tratamiento, que requiere seguimiento a largo plazo para constatarlo. Por otro lado, dado que el impacto orgánico sobreviene en la adultez (luego de años de infección) y la mayor parte de los niños cursa esta etapa en forma asintomática, la evaluación de la respuesta clínica postratamiento no tiene utilidad como marcador de eficacia.

En este contexto la evidencia disponible sobre eficacia terapéutica en fase crónica en pediatría resulta del seguimiento serológico cuantitativo postratamiento. Esta evidencia surgió inicialmen-

te de dos ensayos clínicos randomizados con BNZ en pacientes pediátricos en fase crónica reciente que demostraron la negativización de métodos parasitológicos (cuando éstos eran positivos al inicio del tratamiento) asociados a la negativización serológica utilizando técnicas no convencionales, entre los 3 y 6 años de seguimiento luego del tratamiento con BZN en el 60 y 88 % de los pacientes.<sup>27,81</sup> Estudios posteriores en cohortes prospectivas mostraron un rango de eficacia similar (ver *Tabla 2*).

En relación al NF, la evaluación del tratamiento en cohortes prospectivas mostró buena eficacia, caída del nivel de anticuerpos y altas tasas de seroconversión, especialmente en niños menores de 3 años.<sup>82-84</sup> Recientemente se publicó uno de los trabajos de mayor relevancia a la fecha en el estudio de NF en pediatría, multicéntrico y coordinado por el HNRG en el que se enrolaron niños de 0 a 18 años y se demostró la caída de anticuerpos y la negativización persistente de la PCR en un seguimiento a largo plazo. Este trabajo, el primero en comparar regímenes de 30 y 60 días, evidenció la excelente eficacia y seguridad de NF en pacientes pediátricos.<sup>62</sup>

En niños, a menor edad de inicio del tratamiento farmacológico con cualquiera de las drogas disponibles, es más probable la negativización de los títulos serológicos dentro de los primeros 2 años postratamiento. En los niños de mayor edad y en los pacientes adultos la negativización no suele ocurrir, pero sí el descenso de los títulos. Esto refuerza la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz de todo niño con enfermedad de Chagas.<sup>23,62,78,79</sup>

### Monitoreo Postratamiento en pacientes en etapa crónica

El criterio actual de respuesta terapéutica es el descenso de los títulos serológicos junto a la negativización persistente de la parasitemia. La determinación serológica se debe realizar al finalizar el esquema y luego en forma semestral utilizando métodos serológicos cuantitativos que permitan evaluar el descenso de los títulos de anticuerpos. Se sugiere realizar el seguimiento con técnicas similares, dado que puede haber heterogeneidad en los resultados entre diferentes centros, dificultando así la interpretación ante fluctuaciones en los títulos obtenidos. El algoritmo de seguimiento durante y postratamiento se detalla en la *Figura 1*. Una disminución sostenida en los títulos de an-



ticuerpos debe considerarse como una respuesta adecuada, y un aumento aislado de títulos debe evaluarse en forma individual ya que no siempre indica falla terapéutica.<sup>10,78,85</sup> En estos pacientes con aumentos aislados en los títulos serológicos se deben solicitar estudios parasitológicos (PCR) como parte de la evaluación individual.

### Desarrollo de formulaciones pediátricas

Durante décadas el tratamiento en pediatría se basó en prácticas *off-label*, debido a que no existían formulaciones pediátricas. A pesar de que la infección en pediatría es una de las indicaciones absolutas del tratamiento, y que garantiza la resolución de la misma, durante muchos años éste se administró adaptando tabletas o comprimidos pensados para adultos. Esta adaptación implica muchas veces la necesidad de subdividir comprimidos no ranurados (que por ende no pueden garantizar la homogeneidad de droga en toda su extensión) o la trituración de pastillas en pedazos de diferentes tamaños, con el riesgo de aspiración que esto conlleva en pediatría.

En los últimos años se desarrolló una formulación pediátrica de BNZ para niños menores de 20 kg (tableta de 12.5 mg), que fue probada en un ensayo clínico realizado en el Servicio de Parasitología y Chagas del HNRG y financiado por una iniciativa de la fundación *Drug Neglected Diseases*. Esta droga fue añadida a la lista de Medicaciones Esenciales para niños de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2013 y fue la primera droga para niños de 2 a 12 años aprobada por la FDA en 2017. En abril de 2018 la ANMAT aprobó la formulación pediátrica para el tratamiento de niños.

Posteriormente, otro ensayo clínico, coordinado por el Servicio de Parasitología y Chagas del HNRG en el que participaron 25 centros de Argentina, Bolivia y Colombia, permitió en 2020 la aprobación por la FDA de una presentación de NF en tabletas dispersables de 30 y 120 mg para niños de 0 a 18 años.<sup>62</sup>

### Otras opciones terapéuticas

Se han propuesto y estudiado numerosos compuestos alternativos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, algunos solamente *in-vitro* como el resveratrol,<sup>86</sup> la cúrcuma,<sup>87</sup> los extractos de microalgas<sup>88</sup> y otros compuestos naturales,<sup>89-91</sup> y algunos en ensayos clínicos con humanos como los azoles<sup>92,93</sup> y el alopurinol,<sup>94</sup> pero ninguno

ha probado eficacia al momento. Actualmente la única opción prometedora es el fexinidazol, que posee eficacia y seguridad probada para la tripanosomiasis africana<sup>95</sup> y se encuentra siendo testada en un estudio controlado randomizado doble ciego y multicéntrico (ClinicalTrials.gov N° 02498782) en adultos.

### CONCLUSIÓN

La enfermedad de Chagas es una patología que afecta a poblaciones vulnerables, y se encuentra extendida a lo largo de todo el país (Argentina), abarcando zonas rurales y metropolitanas. Dado que en la población de edad pediátrica el tratamiento lleva a la curación de esta patología, es fundamental la realización de un diagnóstico e intervención oportunos. Además, es de vital importancia ofrecer el tratamiento a las mujeres en edad fértil, dado que este previene la transmisión congénita de la enfermedad.

En el futuro cercano se espera la validación de la técnica de PCR para su utilización masiva, a los fines de mejorar los tiempos de diagnóstico en pediatría.

Para el tratamiento existen dos drogas disponibles, NF y BNZ, ambas con similares perfiles de seguridad y eficacia, por lo que la elección debería basarse en la disponibilidad de la droga. La terapéutica en pediatría debe iniciarse con la droga disponible en el momento del diagnóstico. El monitoreo de eventos adversos se realiza con evaluación clínica y estudios de laboratorio según las Figuras 1 y 2, con seguimiento de respuesta terapéutica mediante serología (y PCR de estar disponible). En caso de aparición de EA leves, como erupción cutánea sin afectación sistémica, no se sugiere suspender el tratamiento sino monitoreo cercano clínico y estudios de laboratorio, asociados a tratamiento sintomático. Ante EA moderados se deberá evaluar la suspensión o no del tratamiento según cada caso. Si hubiera EA severos o recidiva de un EA moderado ante la reintroducción de la droga previamente suspendida, se debe rotar a la otra droga que no se utilizó previamente. En cuanto a las drogas en estudio, ninguna ha probado eficacia clínica al momento, por lo que no se deben utilizar en el ámbito asistencial.

Es responsabilidad conjunta de la comunidad científica derribar los mitos sobre la seguridad y eficacia de los tratamientos para la enfermedad de Chagas, para conseguir tratamientos oportunos y accesibles para toda la población.



Tabla 2. Resumen de evidencia relevante en el estudio de Benznidazol y Nifurtimox en pediatría

Autor / Cita	Población Edad/País	Diseño del estudio	Droga/Régimen de dosis utilizado	Pacientes	Eficacia terapéutica	Perfil de Seguridad
Alcheh et al 2022 <sup>71</sup>	EC-CI* CC** 0-18 años Argentina	Cohorte retrospectiva	NF: 11 mg/kg/día Frecuencia: 2 o 3 tomas diarias Duración: 60 días	n total= 215 (199 completaron)	Media de seguimiento a 37.7 meses (IQR <sub>25-75</sub> : 12.2 a 85.3) Respuesta serológica: Serorreducción: Total: 141/159 (88.7%) Según edad: 0-7 meses: 33/43 (76.7%) 8 meses-2 años: 20/39 (51.2%) 2-6 años: 10/41 (24.4%) 7-11 años: 7/35 (20.0%) 12-17 años: 12/29 (41.4%) Seroconversión: 0-7 meses edad: 26/43 (60.5%) 8 meses-2 años: 10/39 (25.6%) 2-6 años: 3/41 (7.3%) 7-11 años: 2/35 (5.7%) 12-17 años: 0/29 (0%)	No se reportaron datos de EA.
Alcheh et al 2021 <sup>62</sup>	EC-CI* CC** 0-18 años Argentina Bolivia Colombia	Ensayo clínico históricamente controlado aleatorizado Cuádruple ciego	NF: <40 kg: 10 mg/kg/día >40 kg: 8-10 mg/kg/día Grupo A: Duración: 60 días Grupo B Duración: 30 días Grupo C: Placebo histórico Duración: 60 días Se administró NF con las comidas	n total=330 Grupo A (60 días): 219 Grupo B (30 días): 111	Seguimiento a 12 meses: Grupo A (60 días): Respuesta serológica: 72/219 (32.9%) (62/219 serorreducción - 10/219 seroconversión) Respuesta PCR: 205/219 (93.6%) seroconversión Grupo B (30 días) Respuesta serológica: 21/111 (18.9%) (16/111 serorreducción - 5/111 seroconversión) Respuesta PCR: 102/111 (91.9%) negativa	91 (27.6%) presentaron algún EA relacionado a BZN Total (330) ● Leves: 64 (19.4%). ○ Cefalea 44 (13.3%) ○ Vómitos 41 (12.4%) ○ Náuseas 32 (9.7%) ○ Hiporexia 31 (9.4%) ○ Dolor abdominal 23 (7.0%) ○ Faringitis/Rinitis 20 (6.1%) ○ Fiebre 19 (5.8%) ○ Dolor epigástrico 18 (5.5%) ● Moderados: 26 (7.9%) ● Severos: 1 (0.3%) Grupo A (60 días) ● Leves: 41 (18.7%) ● Moderados: 20 (9.1%) ● Severos: 1 (0.5%) Grupo B (30 días) ● Leves: 23 (20.7%) ● Moderados: 6 (5.4%) ● Severos: 0
Moscatelli et al 2019 <sup>78</sup>	EC-CI* CC** <20 años Argentina	Cohorte prospectiva	BZN: Dosis: 5-8 mg/kg/día (media 6.4 mg/kg/día) Frecuencia: 2 tomas diarias (n=76) o 3 tomas diarias (n=31) Duración: Media 60 días	n total=107 (91 completaron)	Seguimiento a 3 años: Respuesta serológica: 72.7% seroconversión (33.3% al fin de tratamiento. 13.3% a los 6 meses. 11.1% a los 9 meses. 8.9% a los 26 meses. 20% a los 36 meses. 13.4% a los 42 meses) Respuesta PCR: 99% negativa	BZN fue bien tolerado y los EA fueron leves, sin requerimiento de suspender la medicación en ningún caso.



Robello et al. 2019 <sup>95</sup>	EC-CI* 5-14 años Bolivia	Ensayo clínico	BZN: 5 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=55 (35 completaron)	Los niños infectados presentaron mayor cantidad de Firmicutes fecal (Streptococcus, Roseburia, Butyrivibrio, and Blautia), y menor cantidad de Bacteroides. También evidenciaron diferencias en la microbiota de piel, sin diferencias en la oral. El tratamiento eliminó las diferencias en la microbiota, aumentando la cantidad de Dialister (Clostridia) y los miembros de Enterobacteriaceae, y disminuyendo Prevotella y Coprococcus fecales. Los efectos fueron menores en la diversidad oral y en piel post tratamiento.
Albareda et al. 2018 <sup>49</sup>	EC-CI* 5-16 años Argentina	Ensayo clínico	Grupo A BZN: 5 mg/kg/día Duración: 60 días Grupo B NF: 10 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=52 Grupo A (BZN): 45 Grupo B (NF): 7	El tratamiento disminuyó los valores de IFN- $\gamma$ e IL-2. Seguimiento a 60 meses: Respuesta serológica: Grupo A (BZN): 9/45 (20%) seroconversión 36/45 (80%) serorreducción Grupo B (NF): 1/7 (14%) seroconversión 6/7 (86%) serorreducción Respuesta PCR: 46/46 negativa post tratamiento
Alitcheh et al. 2014 <sup>23</sup>	EC-CI* 2-12 años (media 7.3) Argentina	Cohorte prospectiva con ensayo de farmacocinética	BZN: 5-8 mg/kg/día (media 6.4) Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días	n total= 38 (37 completaron)	EA en 4/38 (10.5%) 3 erupciones cutáneas (1 de ellas con afectación sistémica), 1 eosinofilia moderada Todos se recuperaron <i>ad-integrum</i> . Los pacientes < 7 años tuvieron menor incidencia de EA respecto a los > 7 años, con igual eficacia en todos los grupos de edad
Rumi et al. 2013 <sup>97</sup>	EC-CI* 3-15 años Argentina	Ensayo clínico	BZN: 5 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días	n total=57 (45 completaron)	EA en 9/32 (30%), leves 4/9(44%) erupción cutánea 3/9 (33%) cefalea 2/9 (22%) dolor abdominal 1/9 (11%) náuseas y vómitos 1/9(11%) diarrea 1/9 (11%) parestesias
Chippaux et al. 2012 <sup>60</sup>	CC** Recién Nacidos Bolivia	Ensayo clínico randomizado controlado con placebo, no ciego	Grupo A: BZN: 5 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días Grupo B: BZN: 7.5 mg/kg/día Frecuencia: 1 toma diaria Duración: 30 días	n total=124 Grupo A (60 días): 63 Grupo B (30 días): 61	Grupo A: EA en 38% Grupo B: EA en 35% Frecuentes: Gastrointestinales y dermatológicos (5-10%) sin diferencias entre ambos grupos

<p>Altchek et al. 2011<sup>22</sup></p>	<p>EC-CI* CC** 0 a 19 años (mediana 6.9 años) Argentina</p>	<p>Cohorte prospectiva</p>	<p>BZN: 5-8 mg/kg/día (media 6.4) Frecuencia: 2 o 3 tomas diarias Duración: 60 días</p>	<p>n total=107 (91 completaron)</p>	<p>Seguimiento a 3 años: Respuesta serológica Aprox. 90% de los pacientes disminuyeron o negativizaron títulos serológicos.</p>	<p>41% EA asociados al tratamiento 80.6% leves • Dermatológicos: 21% • SNC = 9% • Gastrointestinales = 9% • Neuromusculares = 3% • Alteraciones laboratorio = 29% 16% moderados 3.2% severos (erupción cutánea generalizada) <i>Mayor frecuencia de EA a mayor edad</i></p>
<p>Chippaux et al. 2010<sup>59</sup></p>	<p>CC** Recién nacidos Bolivia</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Grupo A BZN: 2.5 mg/kg/día (media 6.4) Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días Grupo B BZN: 7.5 mg/kg/día (media 6.4) Frecuencia: 1 toma diaria Duración: 30 días</p>	<p>n total=257 Grupo A: 59 Grupo B: 52 Controles: 2 controles por cada paciente enrolado (1 paciente sano hijo de madre negativa y 1 pacientes con madre positiva y MH negativo)</p>	<p>Seguimiento a 12 meses: Respuesta serológica: Aproximadamente el 90% de los pacientes tratados presentaban serología negativa a los 10 meses. <i>No hubo diferencias significativas entre el tratamiento entre ambos grupos en cuanto al descenso de títulos serológicos.</i></p>	<p>No se reportaron datos de EA.</p>
<p>Escriba et al. 2009<sup>98</sup></p>	<p>EC-CI* &lt;13 años Honduras</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>BZN: 7.5 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días</p>	<p>n total=231 (229 completaron 18 meses y 27 completaron 36 meses de seguimiento)</p>	<p>Seguimiento a 36 meses Respuesta serológica: 202/229 (88.2%) sero-reducción del 75% de los títulos Seguimiento a 36 meses Respuesta serológica: 215/229 (93.9%) sero-reducción del 75% de los títulos</p>	<p>EA leves: • Gastrointestinales = 27% • Dermatológicos = 13% • Neurológicos = 10% 3 pacientes presentaron EA severos (neurológicos) No se observaron EA graves <i>No hubo diferencias entre dosis o régimen. Mayor frecuencia de EA a mayor edad.</i></p>
<p>Yun et al. 2009<sup>66</sup></p>	<p>EC-CI* &lt;18 años Honduras ≤12 años Guatemala ≤15 años Bolivia (zona rural) ≤15 años Bolivia (zona peri-urbana) ≤18 años</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>BZN: 5-7.5 mg/kg/día Frecuencia: 2 o 3 tomas diarias Duración: 60 días</p>	<p>n total=2804 Honduras = 231 Guatemala = 124 Bolivia (rural) = 1409 Bolivia (peri-urbana) = 1040</p>	<p>Seguimiento a 18 meses Respuesta serológica= seroconversión Honduras = 87.1% Guatemala = 58.1% Bolivia (rural) = 5.4% Bolivia (peri-urbana) = 0%</p>	<p>Honduras: 50% EA Leves 97% • Gastrointestinales = 27% • Dermatológicos = 13% • Neurológicos = 10% Moderados 0% Severos 3% (neuromusculares) Guatemala: 51% EA Leves 81% • Dermatológicos = 26% • Gastrointestinales = 25% • Neuromusculares = 23% • Otros = 26% Moderados 14% Severos 5% Bolivia: No se reportaron datos de EA</p>



Chavez et al. 2006 <sup>99</sup>	EC-CI* 5-10 años Bolivia	Ensayo clínico	BZN: 8 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=35	Seguimiento a 12 meses Respuesta serológica: 75% sero-reducción de >50% de los títulos	No se reportaron datos de EA.
Bianchi et al. 2015 <sup>64</sup>	4-19 años Colombia (rural)	Ensayo clínico	NF <40 kg: 10 a 12 mg/kg/día >40 kg: 8 a 10 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=62	Seguimiento a 30 meses Respuesta serológica: 41.9% seroconversión PCR positiva en el 88.4% al inicio del tratamiento y en el 12.1% post tratamiento En todos los casos el tratamiento disminuyó la carga parasitaria significativamente. <i>Es posible que haya ocurrido re-infección en los casos que permanecieron positivos</i>	EA Frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descenso de peso 70%</li> <li>• Hiporexia: 19/59 (32.2%) día 20. 17/62 (27.4%) día 40 y 16/62 (20.96%) día 60</li> <li>• Cefalea: 10/59 (16.9%) día 20. 4/62 (6.45%) día 40. 12/62 (19.35%) día 60</li> <li>• Dolor abdominal: 4/59 (6.77%) día 20. 0 día 40. 6/62 (9.67%) día 60</li> <li>• Astenia: 9/59 (15.25%) día 20. 0 días 40 y 60.</li> <li>• Alteraciones laboratorio: Aumento de transaminasas día 40. Relación BUN/Cr descendió significativamente. Descenso de recuento de leucocitos días 40 y 60.</li> </ul> 3 (4.8%) pacientes discontinuaron en forma temporaria por disnea y dolor de pecho. que resolvió sin complicaciones
Altcheh et al 2005 <sup>82</sup>	CC** EC-CI* 0-18 años	Cohorte retrospectiva	NF: 10-15 mg/kg/día Frecuencia: 2 o 3 tomas diarias Duración: 60 días	n total=291	Seguimiento entre 6 y 36 meses: Respuesta serológica: seroconversión en 87.2% <8 meses: 100% <3 años: 98%	EA en el 31% <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irritabilidad 11%</li> <li>• Anorexia 9%</li> <li>• Vómitos 6%</li> <li>• Cefalea 3%</li> <li>• Leucopenia 2%</li> </ul> Ningún paciente interrumpió tratamiento ni presentó EA severos
Streiger et al 2004 <sup>76</sup>	EC-CI* 1-14 años Argentina	Ensayo clínico controlado	Grupo A BZN: 5 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 30 días Grupo B NF: 12-15 mg/kg/día Frecuencia: 2 o 3 tomas diarias Duración: 45-60 días Placebo	n total=95 Grupo A (BZN): 64 Grupo B (NF): 7 Placebo: 24	Seguimiento a 24 años (1976-2000) Respuesta serológica: seroconversión Grupo A (BZN): 23/37 (62.2%) Grupo B (NF): 6/7 (85.7%) Placebo: No se modificó la serología <i>El 75% de los tratados con ≤4 años de edad y el 43 % de los tratados con ≥9 años de edad negativizaron.</i>	NF Leves: Anorexia. descenso de peso. hepatomegalia levemente dolorosa. Hepato y nefrototoxicidad leves. BZN Leves: Vómitos. erupción cutánea 2 (3.8%) pacientes no toleraron la droga.
Schijman et al. 2003 <sup>79</sup>	EC-CI* CC** 0 - 17 años Argentina	Ensayo clínico controlado	BZN: 5-8 mg/kg/día NF: 10-15 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias en ambas drogas Duración: 60 días	n total=152 40 tratados <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/40: &lt;3 meses de edad</li> <li>• 6/40: 7 meses - 2 años de edad</li> <li>• 24/40: &gt;3 años de edad</li> </ul>	Seguimiento a 24-36 meses: Respuesta serológica= seroconversión <3 meses de edad= 100% 7 meses - 2 años de edad = 67% >3 años de edad = 13%	No se reportaron datos de EA.

Galvao et al 2003 <sup>27</sup> .	EC-CI* 7-12 años Brasil (rural)	Ensayo clínico controlado	BZN: 5-7 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 30 días	n total=127 BZN: 64 Placebo: 65	Seguimiento a 36 meses: Respuesta PCR: BZN: 35/58 (60.4%) negativa Placebo: 19/53 (36.8%) <i>La diferencia de positivos post tratamiento fue significativa entre ambos grupos</i>	No se reportaron datos de EA.
Schenone F. et al 2003 <sup>83</sup>	EC-CI* CC** 0-10 años Chile	Ensayo clínico	NF: 10 mg/kg/día Duración: 30 días	n total=99	Seguimiento a 36 meses: Respuesta xenodiagnóstico: 100% negativos Respuesta PCR: 100% negativos	4.7% pacientes EA leves (gastrointestinales) 95.3% bien tolerado
Cancado. et al. 2002 <sup>101</sup>	EC-CI* EC-FA*** 0-60 años Brasil	Ensayo clínico controlado	BZN: < 10 años: 10-20 mg/kg/día Duración: 40-60 días 11-60 años: 5-10 mg/kg/día Duración: 30-60 días Frecuencia: 2 tomas diarias	n total=21 < 10 años=6 11-60 años=15	Seguimiento a 13 años Respuesta serológica: seroconversión 76% <i>No se reporta diferencia de respuesta serológica por edad</i>	No se reportaron datos de EA.
Solari et al. 2001 <sup>84</sup>	EC-CI* CC** 0-10 años Chile	Ensayo clínico	NF: No reportado	n total=66	Seguimiento a 36 meses: Respuesta xenodiagnóstico: 100% negativos Respuesta PCR: 100% negativos	No se reportaron datos de EA.
Russomando 1998 <sup>102</sup>	CC** 0-2 años	Ensayo clínico	BZN: 7-10 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=6	Seguimiento a 24 meses Respuesta serológica: seroconversión 100%	No se reportaron datos de EA.
Solari et al 1998 <sup>103</sup>	EC-CI* CC** 0-10 años Chile	Ensayo clínico	NF: 7 mg/kg/día Duración: 60 días	n total=28	Seguimiento a 6 meses: Respuesta xenodiagnóstico: 100% negativos Respuesta PCR: 35.8% negativos	No se reportaron datos de EA.
Sosa-Estani et al 1998 <sup>81</sup>	EC-CI* 6-12 años Argentina	Ensayo clínico controlado. randomizado doble ciego	BZN: 5 mg/kg/día Duración: 60 días Placebo	n total=106 BZN: 55 Placebo: 51	Seguimiento a 48 meses: Respuesta serológica: seroconversión BZN: 62% Placebo: 0%	EA en menos del 20% Leves: Gastrointestinales. erupción cutánea Moderados en 6/55 (10%). No se reporta detalle.





De Andrade et al 1996 <sup>27</sup> De Andrade et al 2004 <sup>28</sup>	EC-CI* 7-12 años al enrolamiento y 14 a 19 años al final de seguimiento Brasil (rural)	Ensayo clínico controlado. randomizado doble ciego	BZN: 5-7 mg/kg/día Frecuencia: 2 tomas diarias Duración: 60 días  Placebo	n total=129 Grupo A: 64 Placebo: 65	Respuesta a 36 meses: Respuesta serológica: seroconversión BZN: 37/64 (58%) Placebo: 3/65 (5%) <i>Eficacia de BZN con intención de tratar: 55.8%</i> Seguimiento a 72 meses: Respuesta serológica: seroconversión BZN: 47/53 (88.7%) Placebo: 12/46 (26.1%) <i>Eficacia de BZN con intención de tratar: 64.7%</i>  EA leves reportados en una minoría de los pacientes. sin requerimiento de medicación ni suspensión del tratamiento.
Ferreira 1990 <sup>104</sup>	EC-CI* EC-FA*** 0-18 años	Ensayo clínico	BZN: 5-8 mg/kg/día Duración: 60 días NF: 10-15 mg/kg/día Duración: 60-120 días	n total=100 BZN: 50 NF: 50	Seguimiento a 24 meses: Respuesta serológica: seroconversión BNZ: 6% NF: 10% Respuesta xenodiagnóstico: BNZ: 30% NF: 50%  No se reportaron datos de EA.
Barclay 1978 <sup>105</sup>	EC-CI* EC-FA*** Pacientes pediátricos (no reporta edades)	Ensayo clínico controlado	BZN: 7.5-10 mg/kg/día Duración: 30 días	n total=139 BZN=107 Control=32	Seguimiento a 18 meses: Respuesta serológica: seroconversión 87-91% según técnica utilizada  No se reportaron datos de EA.
Cerisola 1970 <sup>106</sup>	EC-FA*** 0-18 años (92% < 15 años)	Ensayo clínico	NF: 15-25 mg/kg/día Duración: 60-75 días	n total=367	Seguimiento a 24 meses Respuesta serológica: seroconversión 81%  No se reportaron datos de EA.

EC-CI: Enfermedad de Chagas en fase crónica indeterminada.

\*\*CC: Chagas congénito.

\*\*\*EC-FA: Enfermedad de Chagas en fase aguda.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).
2. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. *Med Clin (Barc)* 2017; 148(3):125-131. doi:10.1016/j.medcli.2016.10.038
3. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1909; 1(2):159-218. doi:10.1590/s0074-02761909000200008.
4. Ordóñez-Krasnowski PC, Lanati LA, Gaspe MS, et al. Domestic host availability modifies human-triatomine contact and host shifts of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in the humid Argentine Chaco. *Med Vet Entomol* 2020; 34(4):459-469. doi:10.1111/MVE.12463.
5. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, et al. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985; 80(1):73-80. doi: 10.1590/s0074-02761985000100011.
6. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet.* 2018; 391(10115):82-94. doi:10.1016/S0140-6736(17)31612-4
7. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' Disease: Diagnostic and Clinical Aspects. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(3): 551-5. doi:10.1093/CLINIDS/21.3.551.
8. Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, et al. Changes in *Trypanosoma cruzi* -Specific Immune Responses after Treatment: Surrogate Markers of Treatment Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11):1675-84. doi:10.1086/648072.
9. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4):507-09. doi:10.1590/0074-02760140347.
10. Pan American Health Organization (PAHO), WHO. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Published online 2019. Acceso mayo 29 2020. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439\\_eng.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf)
11. Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura EL. Therapy of Chagas disease: implications for levels of prevention. *J Trop Med* 2012; 2012:292138. doi:10.1155/2012/292138
12. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and Congenital Chagas Disease. En: *Advances in Parasitology*. Vol 75. Academic Press; 2011. Págs.19-47. doi:10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2.
13. Issa VS, Bocchi EA. Antitrypanosomal agents: Treatment or threat? *Lancet.* 2010; 376(9743):768. doi:10.1016/S0140-6736(10)61372-4.
14. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(14):1295-306. doi:10.1056/NEJMoa1507574
15. Rassi A, Marin-Neto JA, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: A review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole evaluation for interrupting trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112(3):224-35. doi:10.1590/0074-02760160334
16. Altchek J. Chagas disease, 100 years after its identification. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(1):4-5. doi:10.1590/S0325-00752010000100002
17. Kratz JM, Garcia Bournissen F, Forsyth CJ, et al. Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(10):943-57. doi:10.1080/17512433.2018.1509704
18. Bartsch SM, Avelis CM, Asti L, et al. The economic value of identifying and treating Chagas disease patients earlier and the impact on *Trypanosoma cruzi* transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(11):e0006809. doi:10.1371/journal.pntd.0006809.
19. Conteh L, Engels T, Molyneux DH. Socioeconomic aspects of neglected tropical diseases. *Lancet* 2010; 375(9710):239-47. doi:10.1016/S0140-6736(09)61422-7.
20. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, et al. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(4):342-8. doi:10.1016/S1473-3099(13)70002-1.
21. Berenstein AJ, Falk NA, Moscatelli G, et al. Adverse events associated with nifurtimox treatment for Chagas disease in children and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(2):e01135-20. doi: 10.1128/AAC.01135-20.
22. Altchek J, Moscatelli G, Moroni S, et al. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics.* 2011; 127(1):e212-e218. doi:10.1542/peds.2010-1172.
23. Altchek J, Moscatelli G, Mastrantonio G, et al. Population Pharmacokinetic Study of Benznidazole in Pediatric Chagas Disease Suggests Efficacy despite Lower Plasma Concentrations than in Adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(5):e2907 doi:10.1371/journal.pntd.0002907.
24. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, et al. Pharmacokinetics of benznidazole in healthy volunteers and implications in future clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(4): e01912-16. doi:10.1128/AAC.01912-16.
25. Raaflaub J. Multiple-dose kinetics of the trypanosomicide benznidazole in man. *Arzneimittelforschung* 1980; 30(12):2192-94.
26. Riehle RW, Raaflaub J. Difference of effective antitrypanosomal dosages of benznidazole in mice



- and man. Chemotherapeutic and pharmacokinetic results. *Acta Trop* 1980; 37(3):257-61.
27. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348(9039):1407-13. doi:10.1016/S0140-6736(96)04128-1.
  28. Andrade ALSS, Martelli CMT, Oliveira RM, et al. Short report: Benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(5):594-7. doi:10.4269/ajtmh.2004.71.594.
  29. Roberts JT, Bleehen NM. Benznidazole with CCNU: A clinical phase I toxicity study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(2):331-4. doi:10.1016/0360-3016(85)90155-5.
  30. Workman P, White RA, Walton MI, et al. Preclinical pharmacokinetics of benznidazole. *Br J Cancer* 1984; 50(3):291-303. doi:10.1038/bjc.1984.176.
  31. Bisio M, Altchek J, Lattner J, et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(9):1490-92. doi:10.3201/eid1909.130667.
  32. Cohen V, Ceballos V, Rodríguez N, et al. Chagas' disease as a cause of cerebral mass in a patient with lymphoblastic leukemia in remission. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(6):134-7. doi:10.1590/S0325-00752010000600016.
  33. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, et al. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008; 12(6):587-92. doi:10.1016/j.ijid.2007.12.007.
  34. Montero M, Mir M, Sulleiro E, et al. High-dose benznidazole in a 62-year-old Bolivian kidney transplant recipient with Chagas central nervous system involvement. *Int J Infect Dis* 2019; 78:103-6. doi:10.1016/j.ijid.2018.10.014.
  35. Walton MI, Workman P. Nitroimidazole bioreductive metabolism. Quantitation and characterisation of mouse tissue benznidazole nitroreductases in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol* 1987; 36(6):887-96. doi:10.1016/0006-2952(87)90181-X.
  36. Patzschke K, Wegner LA, Duhm B, et al. Investigations on the pharmacokinetics of nifurtimox- 35 S in the rat and dog. *Arzneimittelforschung*. 1972; 22(9):1617-24.
  37. Kuemmerle A, Schmid C, Kande V, et al. Prescription of concomitant medications in patients treated with Nifurtimox Eflornithine Combination Therapy (NECT) for *T. b. gambiense* second stage sleeping sickness in the Democratic Republic of the Congo. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(1):e0008028. doi:10.1371/journal.pntd.0008028.
  38. FDA. Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 761128 Multi-Discipline Review. {NDA 213464}; 2019. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213464Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213464Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
  39. Arancibia A, González Martin G, Paulos C, et al. Pharmacokinetics of a nitrofurane compound, nifurtimox, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27(9):454-7.
  40. Stass H, Feleder E, Garcia-Bournissen F, et al. Biopharmaceutical characteristics of nifurtimox tablets for age and bodyweight adjusted dosing in patients with Chagas disease. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021; 10(5):542-55. doi:10.1002/cpdd.871.
  41. Raether W, Hänel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res* 2003; 90(S1):S19-S39. doi:10.1007/s00436-002-0754-9.
  42. Saulnier Sholler GL, Bergendahl GM, Brard L, et al. A phase 1 study of nifurtimox in patients with relapsed/refractory neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(1):25-30. doi:10.1097/MPH.0b013e3181f47061.
  43. Ince I, Prins K, Willmann S, et al. Population Pharmacokinetics of Nifurtimox in Adult and Pediatric Patients With Chagas Disease. *J Clin Pharmacol* 2022; 62(10):1273-84. doi:10.1002/JCPH.2064.
  44. Hall BS, Bot C, Wilkinson SR, et al. Nifurtimox activation by trypanosomal type I nitroreductases generates cytotoxic nitrile metabolites. *J Biol Chem* 2011; 286(15):13088-95. doi:10.1074/jbc.M111.230847.
  45. Hall BS, Wilkinson SR. Activation of benznidazole by trypanosomal type I nitroreductases results in glyoxal formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(1):115-23. doi:10.1128/AAC.05135-11.
  46. Docampo R, Moreno SNJ, Stoppani AOM. Nitrofurane enhancement of microsomal electron transport, superoxide anion production and lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1981; 207(2):316-324. doi:10.1016/0003-9861(81)90039-4.
  47. Bartel LC, Montalto De Mecca M, Rodríguez De Castro C, et al. Metabolization of nifurtimox and benznidazole in cellular fractions of rat mammary tissue. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(10):813-22. doi:10.1177/0960327110361756.
  48. Vázquez K, Paulino M, Salas CO, et al. Trypanothione Reductase: A Target for the Development of Anti-*Trypanosoma cruzi* Drugs. *Mini Rev Med Chem* 2017; 17(11):939-46. doi:10.2174/1389557517666170315145410.
  49. Albareda MC, Natale MA, De Rissio AM, et al. Distinct treatment outcomes of antiparasitic therapy in *Trypanosoma cruzi*-infected children is associated with early changes in Cytokines, Chemokines, and T-Cell Phenotypes. *Front Immunol*. 2018; 9: 1958. doi:10.3389/fimmu.2018.01958.
  50. Zingales B, Araujo RG, Moreno M, et al. A novel ABCG-like transporter of *Trypanosoma cruzi* is involved in natural resistance to benznidazole. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(3):433-44. doi:10.1590/0074-02760140407.
  51. Moreno M, D'ávila DA, Silva MN, et al. *Trypanosoma cruzi* benznidazole susceptibility in vitro does not

- predict the therapeutic outcome of human Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105(7):918-24. doi:10.1590/S0074-02762010000700014.
52. Moraes CB, Giardini MA, Kim H, et al. Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against *Trypanosoma cruzi*: Implications for Chagas disease drug discovery and development. *Sci Rep* 2014; 4:4:4703. doi:10.1038/srep04703.
  53. Munoz-Calderon A, Díaz-Bello Z, Ramírez J, et al. Nifurtimox response of *Trypanosoma cruzi* isolates from an outbreak of Chagas disease in Caracas, Venezuela. *J Vector Borne Dis* 2019; 56(3):237-43. doi:10.4103/0972-9062.289397.
  54. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Argentina. Atención Del Paciente Infectado Con *Trypanosoma cruzi*, Guía Para El Equipo de Salud, 3° Edición-2018. Disponible en: file:///C:/Users/54115/Downloads/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf
  55. Olivera MJ, Fory JA, Olivera AJ. Therapeutic drug monitoring of benznidazole and nifurtimox: A systematic review and quality assessment of published clinical practice guidelines. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50(6):748-55. doi:10.1590/0037-8682-0399-2016.
  56. BENDITA BENznidazole New Doses Improved Treatment and Associations - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Acceso Septiembre 10, 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03378661>.
  57. Soy D, Aldasoro E, Guerrero L, et al. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6):3342-9. doi:10.1128/AAC.05018-14.
  58. Álvarez MG, Hernández Y, Bertocchi G, et al. New scheme of intermittent benznidazole administration in patients chronically infected with *Trypanosoma cruzi*: A pilot short-term follow-up study with adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(2):833-7. doi:10.1128/AAC.00745-15
  59. Chippaux JP, Clavijo AN, Santalla JA, et al. Antibody drop in newborns congenitally infected by *Trypanosoma cruzi* treated with benznidazole. *Trop Med Int Health* 2010; 15(1):87-93. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02431.x.
  60. Chippaux JP, Salas-Clavijo AN, Postigo JR, et al. Evaluation of Compliance to Congenital Chagas Disease Treatment: Results of a Randomised Trial in Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013; 107(1):1-7. doi:10.1093/TRSTMH/TRS004.
  61. Evaluation of Different Benznidazole Regimens for the Treatment of Chronic Chagas Disease. - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Acceso Septiembre 10, 2020. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191162>
  62. Altchek J, Castro L, Dib JC, et al. Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO). *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15(1):e0008912. doi:10.1371/journal.pntd.0008912
  63. Aldasoro E, Posada E, Requena-Méndez A, et al. What to expect and when: Benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(4):1060-7. doi:10.1093/jac/dkx516.
  64. Bianchi F, Cucunubá Z, Guhl F, et al. Follow-up of an Asymptomatic Chagas Disease Population of Children after Treatment with Nifurtimox (Lampit) in a Sylvatic Endemic Transmission Area of Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(2):e0003465. doi:10.1371/journal.pntd.0003465.
  65. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(9):2596-601. doi:10.1093/jac/dkx180.
  66. Yun O, Lima MA, Ellman T, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-Year experience of Médecins Sans Frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3(7):e488. doi:10.1371/journal.pntd.0000488.
  67. Alarcón de Noya B, Ruiz-Guevara R, Noya O, et al. Long-term comparative pharmacovigilance of orally transmitted Chagas disease: first report. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15 (3):319-25. doi:10.1080/14787210.2017.1286979.
  68. Pinazo MJ, Guerrero L, Posada E, et al. Benznidazole-related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1):390-5. doi:10.1128/AAC.01401-12
  69. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, et al. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. *Clin Infect Dis* 2010; 51(10):e69-e75. doi:10.1086/656917.
  70. Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, et al. Safety Profile of Nifurtimox for Treatment of Chagas Disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2016; 63(8):1056-62. doi:10.1093/cid/ciw477.
  71. Falk N, Berenstein AJ, Moscatelli G, et al. Effectiveness of Nifurtimox in the Treatment of Chagas Disease: a Long-Term Retrospective Cohort Study in Children and Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66(5):e0202121. doi:10.1128/aac.02021-21.
  72. García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, et al. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. *Arch Dis Child* 2015; 100(1):90-4. doi:10.1136/archdischild-2014-306358.
  73. Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, et al. Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(8):1-10. doi:10.1371/journal.pntd.0007647.





74. Garcia-Bournissen F, Altchek J, Panchaud A, et al. Is use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95(3):224-8. doi:10.1136/adc.2008.157297.
75. González-Martin G, Thambo S, Paulos C, et al. The pharmacokinetics of nifurtimox in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(6):671-3. doi:10.1007/BF00265935.
76. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, et al. Estudio longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(5):365-75. doi:https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000500001
77. González NL, Moroni S, Moscatelli G, et al. Early antiparasitic treatment prevents progression of Chagas disease: Results of a long-term cardiological follow-up study in a pediatric population. medRxiv. Published online July 3, 2020. doi:10.1101/2020.06.30.20143370 Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20143370v1.full-text
78. Moscatelli G, Moroni S, Bournissen FG, et al. Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(8): e0007668. doi:10.1371/journal.pntd.0007668.
79. Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(3):441-9. doi:10.1093/jac/dkg338.
80. Parrado R, Ramirez JC, de la Barra A, et al. Usefulness of serial blood sampling and PCR replicates for treatment monitoring of patients with chronic Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(2):e01191-18. doi:10.1128/AAC.01191-18.
81. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(4):526-9. doi:10.4269/ajtmh.1998.59.526.
82. Altchek J, Biancardi M, Lapeña A, et al. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(Suppl 2):41-45.
83. Schenone FH, Contreras LM, Solari IA, et al. Nifurtimox treatment of chronic Chagasic infection in children. *Rev Med Chil* 2003; 131(9):1089-90.
84. Solari A, Ortíz S, Soto A, et al. Treatment of Trypanosoma cruzi-infected children with nifurtimox: a 3 year follow-up by PCR. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(4):515-9. doi:10.1093/jac/48.4.515.
85. Altchek J, Corral R, Biancardi MA, et al. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital Trypanosoma cruzi infection. *Medicina (B Aires)* 2003; 63(1):37-40.
86. Vilar-Pereira G, Carneiro VC, Mata-Santos H, et al. Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in Mice. *PLOS Pathog* 2016; 12(10):e1005947. doi:10.1371/journal.ppat.1005947.
87. Hernández M, Wicz S, Santamaría MH, et al. Curcumin exerts anti-inflammatory and vasoprotective effects through amelioration of NFAT-dependent endothelin-1 production in mice with acute Chagas cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018; 113(9):e180171. doi:10.1590/0074-02760180171.
88. Veas R, Rojas-Pirela M, Castillo C, et al. Microalgae extracts: Potential anti-Trypanosoma cruzi agents? *Biomed Pharmacother* 2020; 127: 110178. doi:10.1016/j.biopha.2020.110178.
89. Soares FGN, Goëthel G, Kagami LP, et al. Novel coumarins active against Trypanosoma cruzi and toxicity assessment using the animal model Caenorhabditis elegans. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20(Suppl 1):76. doi:10.1186/s40360-019-0357-z.
90. Albuquerque KF, Torres MDT, Lima DB, et al. Wasp venom peptide as a new antichagasic agent. *Toxicon* 2020; 181:71-8. doi:10.1016/j.toxicon.2020.04.099.
91. Sosa A, Salamanca Capusiri E, Amaya S, et al. Trypanocidal activity of South American Vernoniae (Asteraceae) extracts and its sesquiterpene lactones. *Nat Prod Res* 2021; 35(23):5224-8. doi:10.1080/14786419.2020.1739682.
92. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2014; 370(20):1899-908. doi:10.1056/NEJMoa1313122.
93. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T.cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8):939-47. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.023.
94. Rassi A, Luquetti AO, Rassi A, et al. Specific treatment for Trypanosoma cruzi: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76(1):58-61.
95. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, et al. Oral fexinidazole for late-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10116):144-154. doi:10.1016/S0140-6736(17)32758-7.
96. Robello C, Maldonado DP, Hevia A, et al. The fecal, oral, and skin microbiota of children with Chagas disease treated with benznidazole. *PLoS One* 2019; 14(2): e0212593. doi:10.1371/journal.pone.0212593.
97. Rumi MM, Pérez Brandán C, Gil JF, et al. Benznidazole treatment in chronic children infected with Trypanosoma cruzi: Serological and molecular follow-up of patients and identification of Discrete Typing Units. *Acta Trop* 2013; 128(1):130-6. doi:10.1016/j.actatropica.2013.07.003.



98. Escribà JM, Ponce E, Romero A de D, et al. Treatment and seroconversion in a cohort of children suffering from recent chronic Chagas infection in Yoro, Honduras. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(7):986-91. doi:10.1590/S0074-02762009000700008.
99. Flores-Chavez M, Bosseno MF, Bastrenta B, et al. Polymerase chain reaction detection and serologic follow-up after treatment with benznidazole in Bolivian children infected with a natural mixture of *Trypanosoma cruzi* and II. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(3):497-501. doi:10.4269/ajtmh.2006.75.497.
100. Galvão LM, Chiari E, Macedo AM, et al. PCR Assay for Monitoring *Trypanosoma cruzi* Parasitemia in Childhood after Specific Chemotherapy. *J Clin Microbiol* 2003; 41(11):5066-70. doi:10.1128/JCM.41.11.5066-5070.2003.
101. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44(1):29-37. doi:10.1590/S0036-46652002000100006.
102. Russomando G, de Tomassone MMC, de Guillen I, et al. Treatment of congenital Chagas disease diagnosed and followed up by the Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(3):487-91. doi:10.4269/ajtmh.1998.59.487.
103. Solari A, Contreras MC, Lorca M, et al. Yield of Xenodiagnosis and PCR in the Evaluation of Specific Chemotherapy of Chagas' Disease in Children. *Bol Chil Parasitol* 1998; 53(1-2):27-30.
104. Ferreira H de O. Treatment of the indeterminate form of Chagas' disease with nifurtimox and benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991; 23(4):209-11. doi:10.1590/s0037-86821990000400005.
105. Barclay C, Cerisola J, Lugones H, et al. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Méd Argent* 1978; 65(7):239-244.
106. Cerisola JA, Álvarez M, De Rissio AM. Immunodiagnóstico da doença de Chagas. *Evolução sorológica de pacientes com doença da Chagas*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1970; 12(6):403-11.

**Texto recibido:** 9 de julio de 2022.

**Aprobado:** 15 de setiembre de 2022.

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.

**Forma de citar:** Lascano MF y Altchek J. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas en pediatría. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2022;64 (286):160-178.