



MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

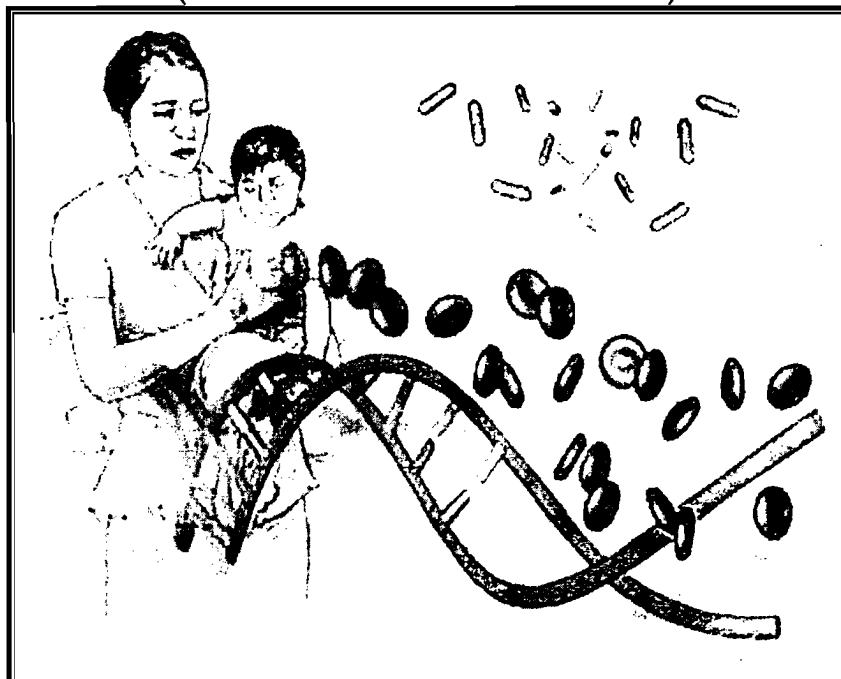


INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD
UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES
PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS
COMPONENTE INVESTIGACION FICHA N°8

INFORME FINAL

Optimización y validación del tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénita

(Noviembre 2006 - Diciembre 2008)



Institut de recherche
pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE :

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN "SALUD DE LA MADRE Y DEL NIÑO"

LA PAZ - BOLIVIA

AÑO 2008

1.2. Título

“Optimización y validación del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita”

(Octubre 2006 – Diciembre 2008)

2. Tipo de estudio clínico

Se refiere a una especialidad farmacéutica en condiciones de uso diferentes a las de su autorización. Propuesta de cambio de posología.

3. Descripción de los productos en estudio

La denominación genérica del producto propuesto en este protocolo es benznidazol, su nombre comercial es Radanil[®], fabricado en Brasil.

Envase de 100 comprimidos ranurados, con 100 mg de benznidazol en cada uno, fabricado por productos Roche Q.F.S.A. Estr. Dos Bandeirantes, 2020, Río de Janeiro, Brasil.

Como características organolépticas presenta: color blanco, de sabor amargo, sin olor.

4. Datos relativos al promotor

Jean Vacher - IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

Representante del IRD en Bolivia

Av. Hernando Siles 5290, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 – 2 - 2 22 19 01

Fax: 591 – 2 - 2124108.

CP 9214

5. Director técnico responsable de la elaboración / Control de las muestras

Dominique Schneider

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

Teléfono: 591 – 2 - 2 22 19 01

dschneider@club-internet.fr

6. Monitor

Jean Philippe Chippaux

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

CP 9214, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2- 2 22 19 01

chippaux@ird.fr

7. Datos de los investigadores del estudio.

7.1. Investigadores principales:

Jean-Philippe Chippaux (Investigador principal)

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

CP 9214, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

José Santalla (Responsable de Chagas)

Laboratorio de Parasitología

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

7.2. Co-investigadores:

Alejandra Salas Clavijo

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

asalcla@yahoo.es

Dominique Schneider

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

dshneider@club-internet.fr

Jorge René Postigo

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

jorgepostigo2003@ yaho.com

Mario Romero

Unidad de Investigación “Salud de la madre y del niño en medio tropical”

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

Tatiana Rios

Laboratorio de Parasitología

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

7.3. Colaboradores:

Dr. Luís Oreste Arnéz Aponte

Director Hospital Municipal Maternológico “Dr. Percy Boland Rodriguez”

Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Dr. Juan Carlos Cabrera Méndez

Cardiólogo, Hospital Municipal Maternológico “Dr. Percy Boland Rodriguez”
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Dr. Edwin Roman

Pediatra, Hospital Municipal Maternológico “Dr. Percy Boland Rodriguez”
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

8. Centros en que se realizará el estudio

Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez” Hospital Universitario, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Hospital Municipal francés, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Hospital Obrero N° 3, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

9. Duración prevista del estudio

La duración prevista del estudio será de 17 meses.

IV. Justificación y Objetivos

1. Generalidades

La enfermedad de Chagas (Trypanosomiasis americana) es una enfermedad parasitaria causada por el *Trypanosoma cruzi*, la cual se observa en regiones tropicales de Centro y Sud América.

La región endémica y la población expuesta, se definen por la presencia del vector. Se distribuye desde el sur de Estados Unidos de Norte América, hasta el sur de Argentina. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que 16 a 18 millones de personas estarían ya infectadas en las zonas endémicas de América Latina y la mitad de estas, serían mujeres que podrían eventualmente transmitir la enfermedad a través de la vía

congénita. El riesgo de infección se encuentra fuertemente asociado a las condiciones socio - económicas que prevalecen en estas regiones (WHO, 1991).

1.1. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Bolivia

La enfermedad de Chagas representa un verdadero problema de salud pública en Bolivia, ya que el 60% del territorio nacional es considerado como zona geográfica endémica a causa de la presencia del vector, comprendida entre 300 y 3500 m.s.n.m.

En Bolivia fueron descritas ocho especies de Triatomas, pero *Triatoma infestans* es el responsable del 80% de los casos de transmisión vectorial. La seroprevalencia estimada para la población total del país fue de 40%, siendo las poblaciones pobres, sin educación y con insuficientes condiciones higiénicas de vida, las más afectadas (Azogue, 1993; Ministerio de Salud y Previsión Social, 1998 - 2002; Ministerio de Salud, 2004; WHO, 2004).

En cuanto a la economía, se estimó que la capacidad de trabajo manual se encuentra reducida en 25% durante el periodo sintomático de la fase crónica, lo que traduce una pérdida económica de aproximadamente 210 dólares por año y por individuo, es decir, una pérdida de 105 000 años productivos con una pérdida económica para el país de 39 millones de dólares (Ministerio de Salud y Previsión Social, 1998-2002).

De acuerdo con las acciones del Programa Nacional de Lucha Contra la Enfermedad de Chagas, los niveles de infestación vectorial fueron significativamente reducidos, gracias a las actividades de rociado y mejoramiento de viviendas. Durante los años 1999-2000, la tasa de infestación vectorial (viviendas infestadas) fue de 66% en las regiones endémicas y en el año 2004 los índices de presencia del vector fueron inferiores al 2%, dicha reducción se observó en todos los departamentos en los que se realizó esta intervención (Ministerio de Salud, 2004)

1.2. Transmisión congénita

La prevalencia materna y la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita no está bien definida en Bolivia, debido al escaso número de estudios realizados, a variaciones

regionales importantes y a la inexistencia o poca especificidad de síntomas clínicos (Torrice *et al.*, 2004).

La seroprevalencia materna en el país, fue estimada entre 19,9% y 54,2% (1985 y 2004), que posteriormente fue confirmada por nuestro estudio realizado entre los años 2003 a 2005, observándose que a pesar de ello, la tasa de transmisión vertical es relativamente constante de una zona a la otra (alrededor de 6%).

Con la disminución progresiva de la transmisión vectorial, las vías de transmisión transfusional y congénita toman importancia, lo que modifica el patrón epidemiológico de la transmisión en regiones consideradas como endémicas, ya que de vectorial pasó a ser congénita y de rural pasó a ser urbana (Astorga *et al.*, 1982; Muñoz *et al.*, 1982; Astorga *et al.*, 1984; Streiger *et al.*, 1995; Boggio, 1997; Cassab *et al.*, 1999; García *et al.*, 2001; Barbieri *et al.*, 2003;).

Por lo tanto la transmisión congénita constituye un problema importante en la epidemiología de la enfermedad en general, ya que representa una fuente continua de nuevos casos cada año en los países de América Latina a pesar del eficaz control vectorial. La probabilidad de transmisión vertical es extremadamente variable entre países y áreas geográficas: siendo alrededor de 28% (Bittencourt, 1985; Blanco *et al.*, 1999; Nisida *et al.*, 1999; Blanco *et al.*, 2000). En nuestro estudio, observamos una tasa de incidencia de la enfermedad de Chagas congénita de 5%.

La incidencia de la enfermedad de Chagas congénita (frecuencia de nacimientos infectados) varía entre 10 y 40 por 1000 nacimientos en Bolivia (Jijena *et al.*, 2003; Torrice *et al.*, 2004). En comparación con otras patologías congénitamente transmisibles, la enfermedad de Chagas congénita continúa siendo la causa más frecuente de infección congénita.

1.3. Tratamiento y prevención de la enfermedad de Chagas congénita

Las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad tienen un costo elevado, además, de una administración compleja: el benznidazol, único medicamento utilizado en Bolivia, debe ser administrado en dos tomas diarias durante 60 días consecutivos.

La justificación de este complejo esquema de administración terapéutica, proviene de antiguos estudios, generalmente dirigidos al tratamiento de afecciones neoplásicas, (indicación inicial del benznidazol). La concentración necesaria para impedir el desarrollo del parásito en medios de cultivo es de 0,4 a 0,8 μg por ml y la concentración necesaria para eliminar al parásito es de 3 a 6 μg por ml (Richle et Raaflaub, 1980). Según estos mismos autores, la vida media de la molécula es de 14 horas en promedio. La administración de 2 a 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por día permitiría conseguir la dosis terapéutica (Workman *et al.*, 1984). Estos resultados medidos en animales o personas adultas condujeron a posologías y modalidades de administración actualmente preconizadas por la OMS, siendo 5 a 7,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ repartidos en dos tomas diarias. Sin embargo, la complejidad que esta representa conduce a frecuentes abandonos del tratamiento, especialmente en los medios cuya calidad de vida es modesta y en quienes la prevalencia de la enfermedad es bastante elevada. Coura *et al.* (1997) mostraron que la dosis de 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ por día en dos tomas diarias resultó eficaz en adolescentes. Un estudio sobre el tratamiento de recién nacidos infectados fue realizado al final de los años 90 en Bolivia por Azogue (1999). El benznidazol administrado a la dosis de 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ en dos tomas diarias, durante un mes había mostrado una excelente tolerancia y eficacia. Sosa-Estani *et al.* (1998) obtuvieron de la misma manera resultados satisfactorios en niños, con una sola administración cotidiana de 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

En los recién nacidos, una dosis diaria única de 7,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ debería permitir mantener una concentración letal o al menos inhibitoria suficiente para las 24 horas de un día.

La presencia de efectos adversos, particularmente cutáneos, aumentan con la edad y llegan a ser máximos en la edad adulta. De una manera general, se considera que el riesgo de efectos adversos es aceptable en niños de menos de 15 años y puede hacerse difícilmente soportable más allá de los 30 años.

Estudios experimentales mostraron que los efectos adversos severos, particularmente polineuritis, encefalopatías o lesiones testiculares y ováricas, dependían de la dosis y se hacían evidentes cuando la posología era al menos 5 veces superior a la dosis preconizada, repetida durante varias semanas (Bernacchi *et al.*, 1986; Vieira *et al.*, 1989; Flores-Vieira *et al.*, 1997a et b). Finalmente, Aguilar *et al.* (1987) mostraron que los fenómenos de activación de nitro reducción,

que son el origen de la toxicidad del benznidazol, se encontraron reducidos en ratones recién nacidos en relación a ratones adultos. Deduciendo así que el mejor periodo para realizar el tratamiento era inmediatamente después del nacimiento. Lo que concuerda con observaciones que indican eficacia del tratamiento en fase aguda, coincidiendo con la infección en recién nacidos (fase aguda de la enfermedad), en la cual, el tratamiento tiene mayor eficacia (Cançado, 2002).

Efectos adversos menos severos fueron también atribuidos al tratamiento. Estos aparecen una a dos semanas después del inicio del tratamiento y los más frecuentes son: erupciones cutáneas, prurito que se observa en alrededor del 30 y 15% respectivamente. Otras alteraciones (cefalea, epigastria, fiebre, náuseas, mialgia o astenia) aparecen en menos del 10 % de los sujetos. No existe ninguna prevención para estos efectos adversos y el tratamiento sintomático es la única medida recomendada (Sosa-Estani *et al.*, 2005).

2. Justificación

El promedio de la tasa de transmisión congénita (5%) conduce a una incidencia anual de 1 500 nacimientos infectados por 100 000 partos. Las variaciones geográficas conllevan probablemente a diferencias regionales importantes, pero se estima el número de recién nacidos infectados a más de 5 000 por año. Muy pocos de estos son tamizados y tratados. Sin embargo, se constata que 30% de estos, abandonan el tratamiento, a pesar de los esfuerzos realizados para persuadir a los padres de continuar el tratamiento de su niño e impedir la interrupción del mismo. Existe el riesgo de incremento de esta tasa, debido a la generalización del tamizaje e inadecuado tratamiento por falta de una vigilancia constante. Proponemos evaluar la factibilidad y eficacia de un protocolo menos complejo, basado en la frecuencia de abandonos posteriores al primer mes de tratamiento y a la irregularidad de las tomas. Por otro lado, el riesgo de transmisión congénita durante ulteriores embarazos tiene que ser tomado en cuenta, sobre todo en el caso de la joven mujer, riesgo que amerita el tratamiento de las madres jóvenes.

Actualmente se recomienda retrasar el tratamiento, debido a los posibles efectos adversos que podrían obligar a la madre a interrumpir el amamantamiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esta postergación lleva a la ausencia de tratamiento. Por tanto, proponemos un ensayo

destinado a medir la frecuencia de los efectos adversos que conllevan a la interrupción del amamantamiento. Para minimizar los riesgos y responder a un riesgo máximo, es que solo las mujeres menores a 30 años serán incluidas. Es decir, se trata efectivamente de las mujeres en las cuales la incidencia de los efectos colaterales son *a priori* menores, además, la eventualidad de embarazos ulteriores es más elevada.

Finalmente esperamos que al haber sido sensibilizadas al tratamiento de la enfermedad de Chagas, ellas podrían asegurar de mejor manera a su bebe.

Es así que proponemos conducir dos intervenciones que permitirán precisar diversos aspectos indispensables para optimizar el control de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas y su tratamiento.

- Un ensayo clínico en recién nacidos infectados por *T. cruzi* tratados con benznidazol con el fin de optimizar el tratamiento en estos niños.
- Un ensayo de tratamiento simultaneo de madres y sus recién nacidos infectados, que complementará el objetivo antes mencionado.

Estos estudios contribuyen al interés de responder a los objetivos del Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias, investigación conducida por el INLASA.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general:

Optimizar y validar el tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénito, mediante un ensayo clínico controlado, en 3 Hospitales de la ciudad de Santa Cruz, de Noviembre 2006 a Diciembre 2007.

3.2. Objetivos secundarios:

Reducir e impedir la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas mediante la optimización del tratamiento.

Realizar un tamizaje serológico sistemático de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas.

Realizar un tamizaje parasitológico sistemático de la enfermedad de Chagas en recién nacidos de mujeres infectadas por *T. cruzi*.

Optimizar el tratamiento de recién nacidos infectados por *T. cruzi*, reduciendo la duración del tratamiento a la mitad del tiempo (de 2 meses a 1 mes) y administrando una única dosis diaria de 7,5 mg·kg⁻¹ en lugar de dos tomas diarias de 5 mg·kg⁻¹.

4. Referencias bibliográficas

Aguilar E, de Arranz CK, de Toranzo EG, Castro JA.- Liver microsomal benznidazole and nifurtimox nitroreductase activity in male rats of different age. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1987, **289**: 11-17.

Andrade AL de, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM.- Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 1996, **348** (9039): 1407-1413.

Astorga RL *et al.*, Estudio sobre enfermedad de Chagas congénita en zonas endémicas II, Maternidad de Ovalle – Valle del Limari (Chile). *Parasitol al Día*, 1984, **8**: 8-12.

Astorga RL, Thiermann E, Lorca MH, Muñoz PC del V, Gamboa, Atias AM.- Estudio sobre enfermedad de Chagas congénita en zonas endémicas-Maternidad de Vicuña Valle del Elqui (Chile). Proceedings of the 1 International Parasitology Symposium, 1982 Jun 20-22, Santiago de Chile: 259-264.

Azogue E, Darras C.- Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz, Bolivia). *Rev Soc Bras Med Trop*, 1991, **24**: 108-109.

Azogue E, La Fuente C, Darras C.- Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1985, **79**: 176-180.

Azogue E.- Women and congenital Chagas' disease in Santa Cruz, Bolivia: Epidemiological and sociocultural aspects. *Soc Sci Med*, 1993, **37**: 503-511.

Azogue EC.- Tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito con nifurtimox y benznidazol. Una experiencia en Santa Cruz, Bolivia. *Rev Inst Med Sucre*, 1999, **64**: 39-43.

Barbieri G, Ramirez E., Manzur R., Moran L, Loza L, Iglesias M, Alcorta M, Yachelini P.- Incidencia de transmisión de enfermedad de Chagas congénito en Santiago del Estero. Reporte de 4 años. *Rev Méd Chile*, 2003, **34**: 86-93.

- Bernacchi AS, de Castro CR, de Toranzo EG, Castro JA- Effects of nifurtimox or benznidazole administration on rat testes: ultrastructural observations and biochemical studies. *Exp Mol Pathol*, 1986, **45**: 245-256.
- Bittencourt AL, Barbosa HS, Rocha T, Sodr e I, Sodr e A.- Incidência do transmissão da doença de Chagas em partos prematurados na maternidade Tsylla Balbino (Salvador, Bahia). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 131-134.
- Bittencourt AL, Barbosa HS.- A importancia do estudo do feto macerado para o diagnóstico da forma congénita da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 260-263.
- Bittencourt AL, Barbosa HS.- Incidência do transmissão congénita da doença de Chagas em abortos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 257-259.
- Bittencourt *et al.*- Incidence of congenital Chagas disease in Bahia, Brazil. *J Trop Pediatr*, 1985, **31**: 242-248.
- Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tuli n L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, G rtler RE.- Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. *Trop Med Intern Health*, 2000, **3**: 293-301.
- Blanco SB, Segura EL, G rtler RE.- El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 1999, **59**: 138-142.
- Boggie G.- Modelo de regresión logstica aplicado a un estudio sobre enfermedad de Chagas. *Cad Saude publ*, 1997, **13**: 389-396.
- Cançado JR.- Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 2002, **44**: 29-37.
- Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W.- Estudio comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crónica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliao preliminary. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1997, **30**: 139-144.
- Flores-Vieira CL, Antunes Barreira A.- Experimental benznidazole encephalopathy: I. Clinical-neurological alterations. *J Neurol Sci*, 1997, **150**: 3-11.
- Flores-Vieira CL, Chimelli L, Franca Fernandes RM, Antunes Barreira A.- Experimental benznidazole encephalopathy: II. Electroencephalographic and morphological alterations. *J Neurol Sci*, 1997, **150**: 13-25.
- Garcia AH, Bahamonde MIM, Verdugo SB, Correa JS, Pastene CO, Solari A, Tassara RO, Lorca MH.- Infección transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile. *Rev Méd Chile*, 2001, **123**: 143-7.
- Jijena JM, Frias M, Reynolds L, Rengel D, Ajata JP, Aguado N.- Chagas congénito en el hospital regional San Juan de Dios. *Meditar*, 2003, **8**: 2-7.
- Ministerio de Salud y Previsión social. Programa para el control y la eliminación de la enfermedad de Chagas en Bolivia; La Paz, 1998.
- Ministerio de Salud. Situación de Salud Bolivia 2004. <http://www.sns.gov.bo/asis/ASIS%202004%20v62.pdf>

Muñoz PC del V, Lorca MH, Thiermann E, Astorga BL, Atias AM, Pino S.- Transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi*-Investigación en la maternidad del Hospital San Juan de Dios, de Santiago. *Rev Chil Pediatr*, 1982, **53**: 22-27.

Nisida IVV, Amato Neto V, Braz LMA, Duarte MIS, Umezawa ES. A survey congenital Chagas' disease, Carried out at three health institutions in Sao Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 1999, **41**: 305-311.

Richle RW, Raaflaub J.- Difference of effective antitrypanosomal dosages of benznidazole in mice and man. Chemotherapeutic and pharmacokinetic results. *Acta Trop*, 1980, **37**: 257-261.

Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C.- Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**: 526-529.

Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, Vigliano C, de Rissio AM, Segura EL.- Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (B Aires)*, 2005, **65**: 85-86.

Streiger M, Fabbro D, del Barco M, Beltramino R, Bovero N.- Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe. Diagnostico y tratamiento. *Medicina (B Aires)*, 1995, **55**: 125-132.

Toranzo EG de, Masana M, Castro JA.- Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas disease, to pregnant rats. Covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1984, **272**: 17-23.

Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, Truyens C, Carlier Y.- Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*, 2004, **70**: 201-209.

Vieira CL, Lamano-Carvalho TL, Favaretto AL, Valenca MM, Antunes-Rodrigues J, Barreira AA.- Testes alterations in pubertal benznidazole-treated rats. *Braz J Med Biol Res*, 1989, **22**: 695-698.

WHO- Control of Chagas' disease. First report. WHO Technical Report Series 1991; No. 811.

WHO- The Atlas of Heart Disease and Stroke 2004. http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf

Workman P, White RA, Walton MI, Owen LN, Twentyman PR.- Preclinical pharmacokinetics of benznidazole. *Br J Cancer*, 1984, **50**: 291-303.

V. Tipo de estudio clínico y diseño del mismo

1. Tipo de estudio

El presente estudio es un ensayo clínico de fase IV, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.

Este ensayo clínico permitirá optimizar el tratamiento de los recién nacidos por el benznidazol, reduciendo la frecuencia de tomas por día, así como la duración a la mitad de tiempo del tratamiento. Se propone, tratar a la madre infectada, al mismo tiempo que su recién nacido, con el fin de mejorar la adhesión al tratamiento. Este ensayo nos permitiría por una parte, tratar a la madre para reducir el riesgo de transmisión congénita de *T. cruzi* en ulteriores embarazos y por otra parte, tratar al recién nacido que será beneficiado con mejores condiciones de tratamiento así como de un aporte suplementario de benznidazol a través de la leche materna.

1.1. Proceso de aleatorización

Se utilizará el método de aleatorización de la tabla de números al azar del programa Excel.

1.2. Tipo de control

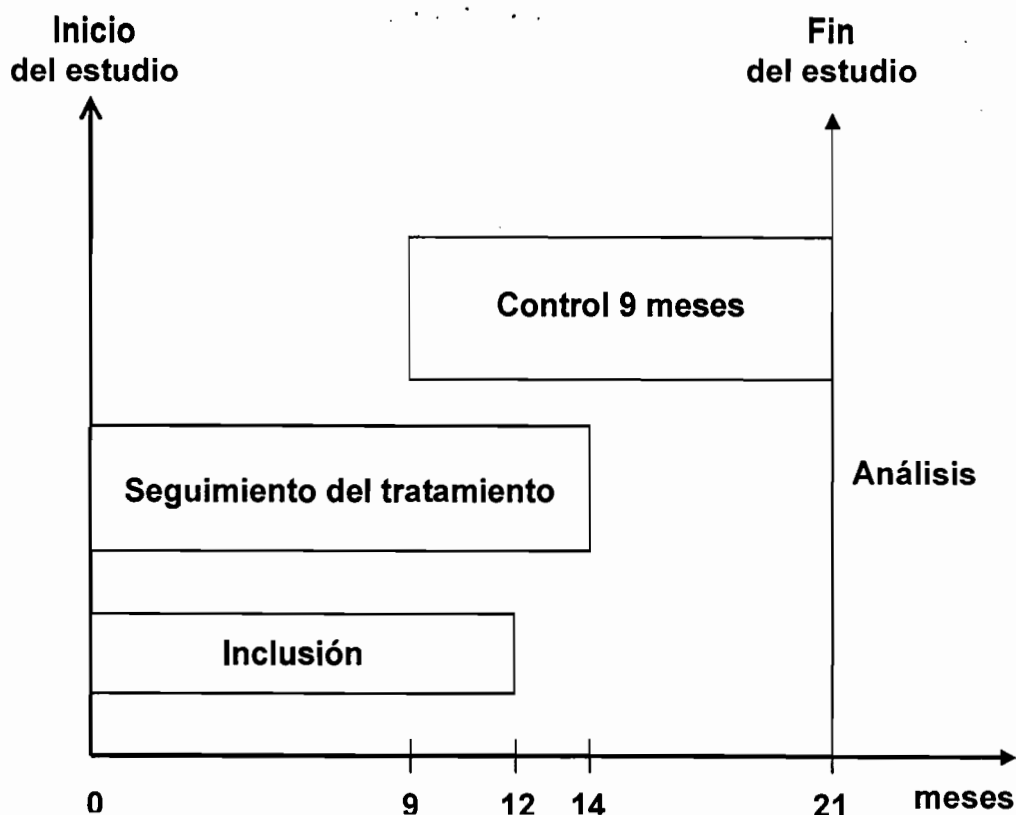
Los recién nacidos control, serán los niños que recibirán el tratamiento estándar ya establecido de $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ durante dos meses.

1.3. Técnicas de enmascaramiento

No se realizará doble ciego ni se utilizará placebo.

1.4. Período de seguimiento

El período de seguimiento clínico tendrá una extensión entre 9 ± 2 meses después de iniciado el tratamiento, según el grupo de estudio y la vigilancia de los grupos será idéntica durante toda la duración del ensayo.



Planificación del estudio

2. Diseño del estudio

El objetivo principal de este ensayo clínico es el de optimizar el tratamiento de los recién nacidos por el benznidazol, reduciendo la frecuencia de tomas por día, así como la duración a la mitad de tiempo del tratamiento. Se propone eventualmente, tratar a la madre infectada, al mismo tiempo que su recién nacido, con el fin de mejorar la adhesión

al tratamiento. Este ensayo nos permitiría por una parte, tratar a la madre para reducir el riesgo de transmisión congénita de *T. cruzi* en posteriores embarazos y por otra parte, tratar al recién nacido que será beneficiado con mejores condiciones de tratamiento así como de un aporte suplementario de benznidazol a través de la leche materna.

VI. Análisis estadístico

Se realizará un análisis paramétrico para los criterios de decisión, mediante una comparación de promedios a través de la prueba de chi².

El análisis de la adhesión, consistirá en un modelo de Cox, considerando a las personas que no siguieron el tratamiento correctamente.

Se introducirá los datos en el programa Excel y serán transferidos al programa STATA, versión 8 para su procesamiento y análisis.

Dicho análisis será realizado en la UR 010 del IRD.

VII. Selección de sujetos

1. Lugar de estudio

Escogimos al Instituto Municipal Maternológico “Dr. Percy Boland Rodriguez”, Hospital Municipal Francés y Hospital N°3 de la Caja Nacional de Salud, de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, ubicada al este de Bolivia que cuenta con 800 000 habitantes. El promedio de partos en éstas maternidades es de alrededor de 12 000 por año y los controles prenatales se realizan en más de 6 500 mujeres por año de las cuales 85% consultan antes del 5^{to} mes. Esta maternidad urbana esta bien equipada y la organización del servicio prenatal, permite realizar todas las pruebas que requerimos.

En la región de Santa Cruz, la prevalencia de la enfermedad de Chagas evaluada en mujeres de edad fértil, mediante una sola prueba serológica, mostró valores de 54% en los años 80 (Azogue & Darras, 1991), ésta probablemente ha disminuido, al momento, la estimamos en 30%, lo que nos permite esperar alrededor de 3500 mujeres tamizadas serológicamente positivas durante su embarazo y/o al momento del parto. Una encuesta realizada en Percy Boland en 1979-1980 había mostrado que la prevaecía de la infección chagásica fue de 51% en las madres conduciendo a una prevaecía de la transmisión congénita de 6,3% (Azogue et al., 1985). Los mismos autores

mostraron, además, que la tasa de transmisión congénita fue significativamente superior en los recién nacidos con menos de 2000 g. Con una tasa mínima de transmisión congénita cercana al valor de 5%, pensamos reclutar alrededor de 180 recién nacidos infectados cada año.

2. Reclutamiento de los recién nacidos

El tamizaje de las madres infectadas por *T. cruzi* se realizará al momento del parto, mediante una única prueba (Chagas Stat-Pak®). La confirmación de la prueba será efectuada con la ayuda de una segunda prueba inmunológica de naturaleza y principios diferentes por el laboratorio de maternidad (HAI o ELISA). En los hijos de madres infectadas por *T. cruzi*, se realizará una búsqueda extemporánea de parásitos circulantes con la ayuda de 4 tubos de hematocrito. En caso de positividad, este niño será incluido en el ensayo y tratado con benznidazol. Se realizará también, una toma de muestra de sangre para efectuar una prueba de ELISA de tercera generación que será analizada ulteriormente en el laboratorio de Parasitología-INLASA La Paz.

2.1. Criterio de inclusión:

- Niño nacido de madre serológicamente positiva para *T. cruzi* y parasitológicamente positivo.
- Madres de niños parasitológicamente positivos y menores de 30 años, para el primer grupo de estudio.

2.2. Criterios de exclusión:

- Rechazo de participación.
- Niño con malformación severa o en estado general deficiente.
- Contraindicación por el pediatra o neonatólogo.
- Madres de niños parasitológicamente positivos y mayores de 30 años o con contraindicación por el cardiólogo.

3. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Chagas

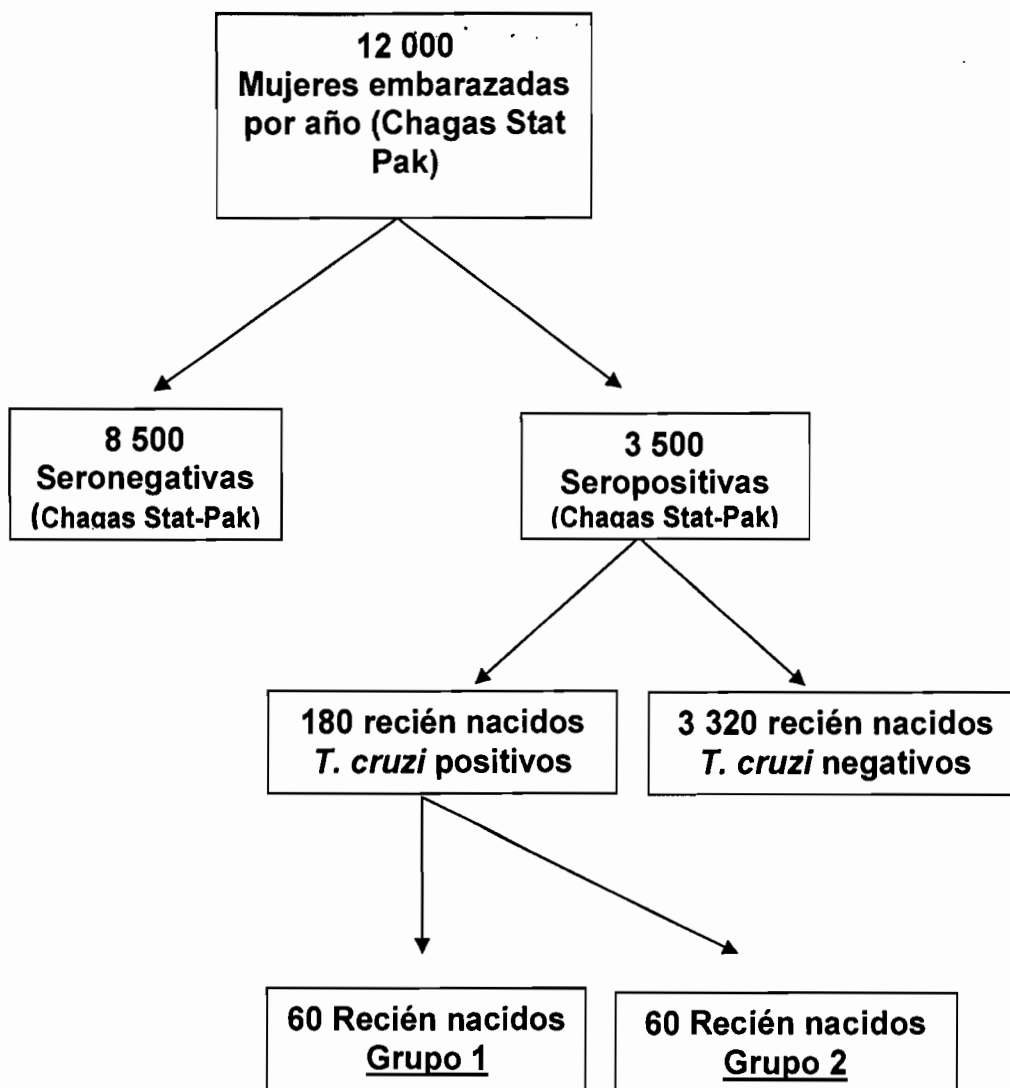
Se considerará como enfermo de Chagas congénito a todo recién nacido que presentara *T. cruzi* circulante.

Se considerará como enferma de Chagas, a toda mujer serológicamente positiva.

4. Sujetos previstos

El control de la eficacia necesitaría un efectivo muy importante. En 17 meses de reclutamiento, sería posible detectar en el mejor de los casos, tan solo una diferencia del orden de 7% (93% *versus* 100%). Esta es la razón por la cual, este criterio no interviene directamente en la decisión.

Para evaluar la adhesión, observamos que con un riesgo $\alpha = 0,05$ y riesgo $\beta = 0,30$ el efectivo requerido en cada uno de los grupos es de 60 sujetos, lo cual es realizable en 1 año.



Efectivos y constitución de grupos

5. Criterios de retirada y análisis de las retiradas y abandonos

5.1 Sujetos retirados del estudio

Será retenido como criterio de retirada del estudio a aquellos niños (eventualmente la madre) que no tomaran correctamente su dosis diaria de benznidazol, es decir esta administración no deberá ser interrumpida durante 30 o 60 días consecutivos (según grupo de estudio).

No será tolerada una interrupción superior a 2 días consecutivos, ni más de 3 días de interrupción a lo largo del mes.

5.2. Análisis de las pérdidas postrandomización (retiradas y abandonos)

El análisis estadístico comprobará que los sujetos perdidos de vista o retirados no difieren significativamente de los sujetos del estudio.

5.3. Tratamiento de las pérdidas prerrandomización.

Un análisis estadístico verificará que la población de madres que rechazaron su participación, no difieren significativamente de las incluidas en el estudio.

5.4. Duración del período de reclutamiento

Se examinará de manera exhaustiva todos los partos durante un año.

VIII Descripción del tratamiento

1. Descripción de las dosis

Los recién nacidos incluidos en el ensayo serán repartidos al azar en dos grupos:

- un primer grupo de recién nacidos recibirá benznidazol durante 2 meses, a una dosis de 5 mg·kg⁻¹ diaria, dividida en dos tomas;
- un segundo grupo de recién nacidos será tratado por benznidazol durante 1 mes con una sola toma diaria de 7,5 mg·kg⁻¹. Esta dosis permite una concentración suficiente durante 24 hrs. (la vida media del benznidazol es de aproximadamente 12 hrs.).

2. Presentación del benznidazol (Radanil®)

Debido a la única presentación del benznidazol (Radanil®), comprimidos de 100mg, nos proponemos reacondicionar el medicamento en cápsulas de color diferente correspondientes a concentraciones de benznidazol precisas:

Cápsula	Concentración benznidazol
A	8mg
B	10mg
C	13mg
D	15mg

Este reacondicionamiento nos permitirá la cobertura de todas las posologías necesarias para nuestro estudio y será realizado por una empresa farmacéutica con experiencia galénica.

El tratamiento de las madres se realizará con la forma galénica original.

3. Valoración del cumplimiento

Se realizarán visitas domiciliarias semanales, en las cuales se pesará a los niños para la modificación de la dosis según el peso alcanzado por cada niño. Además se realizaran visitas a requerimiento.

IX. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

Al inicio del estudio, se realizará una difusión con conferencias audiovisuales al personal en general y por turnos al personal involucrado (médicos pediatras, enfermeras y personal de laboratorio).

Al momento de la primera entrega del tratamiento a domicilio, el médico encargado informará oralmente y por escrito (anexo 2) tanto a la madre como a la familia del niño, acerca de la enfermedad de Chagas (formas de transmisión, síntomas, consecuencias, así como toma de muestra, tratamiento instaurado por el proyecto y beneficios en la salud del niño y de la madre) con la ayuda de un rotafolio.

Al momento del nacimiento, al término del primer y segundo mes, una búsqueda de parásitos será efectuada en la sangre periférica de todos los niños por microhematocrito. Una extracción de

sangre será procesada para la realización de una búsqueda de parásitos circulantes y la realización de una prueba de ELISA (WIENER®) de tercera generación.

Al 9 ± 2 meses, será realizada la última extracción de sangre en el niño para el test inmunológico ELISA (WIENER®) de tercera generación, para confirmar la curación.

En las madres tratadas al mismo tiempo que su niño, las extracciones serían efectuadas al mismo momento incluida la de 9 ± 2 meses para el test inmunológico ELISA (WIENER®) de tercera generación para confirmar la curación en el niño y la bajada significativa del título en la madre.

1. Variables de evaluación

Se evaluará en el estudio:

1.1. Eficacia

En ambos tratamientos (30 días *versus* 60 días), esperamos una eficacia de 100%, la cual será evaluada por la titulación serológica a los 9 ± 2 meses.

1.2. Adhesión

Según el Programa Nacional, y los diversos equipos que tratan los recién nacidos (como la nuestra que hizo un seguimiento del tratamiento del recién nacido infectado en Caraparí y en Yacuiba), la adhesión al tratamiento de 2 meses es del 70% en el mejor de los casos ambulatorios y del 85% en los programas de investigación al final del primer mes. Nuestra meta es de lograr una adhesión del 90% para un tratamiento de 30 días comparada con una adhesión de 75% para un tratamiento de 60 días.

1.3. Criterios de decisión

Serán retenidos tres criterios:

- el criterio principal se referirá a la adhesión al tratamiento y consistirá en verificar que los recién nacidos tomen correctamente su dosis diaria de benznidazol sin interrupción durante 30 o

60 días consecutivos (no será tolerado una interrupción superior a 2 días consecutivos, ni más de 3 días de interrupción a lo largo del mes); siendo requerida al menos una adhesión de 90%;

- el criterio secundario será la eficacia del tratamiento en los recién nacido, que será verificada, por una parte, mediante la desaparición de la parasitemia al primer y segundo mes y por otra parte por la negatización de la serología que será efectuada al 9 ± 2 meses;

- el tercer criterio será la reducción del título serológico entre 1, 2, y 9 ± 2 meses en el niño, lo que permitirá apreciar de mejor manera, el impacto del tratamiento.

2. Desarrollo del estudio

2.1 Seguimiento del tratamiento

El tratamiento completo será otorgado, por los médicos del ensayo. La vigilancia de las tomas, será efectuada a domicilio y al menos una vez por semana por los médicos; este mismo estará encargado de verificar el número de comprimidos restantes en el envase al momento de su visita.

Para el grupo que recibe el tratamiento de 2 meses una nueva entrega de medicamento por un mes será otorgado a la madre y la vigilancia se proseguirá en este segundo grupo de la misma manera que durante el mes precedente.

Una nueva entrega de medicamento para el mes siguiente será otorgada a ella y la vigilancia se proseguirá de la misma manera que durante el mes precedente.

Visitas domiciliarias serán efectuadas para confirmar la ausencia del triatomino.

Los ensayos inmunoenzimáticos "ELISA" serán todos realizados al mismo tiempo al final del estudio. En caso de fracaso del tratamiento, los niños infectados serán denunciados al Programa Nacional de Lucha Contra la Enfermedad de Chagas, con el fin de que reinicie el tratamiento.

Mil muestras de las madres serán utilizadas para la validación del test inmunocromatográfico Chagas Stat-Pak® en sangre total, como se establece en el protocolo del estudio realizado conjuntamente con Médicos Sin Fronteras Bolivia (MSF).

2.2. Métodos diagnósticos

Se utilizará para la evaluación, métodos parasitológico directo (Microhematocrito), métodos serológicos: Chagas-Stat-Pak® Chembio y ELISA Wiener® recombinante.

2.2.1. Microhematocrito: Permite usar pequeños volúmenes de sangre en tubos capilares heparinizados y centrifugarlos (12000 r.p.m.) durante 5 minutos. El parásito será detectado al microscopio (ocular 10x, objetivos 10x) por su movimiento característico en la interfase eritrocito / plasma.

2.2.2. Chagas-Stat-Pak® Chembio:

Es una técnica Inmunocromatográfica, antígenos recombinantes usando sangre total o plasma que da un resultado extemporáneo.

2.2.3. ELISA Wiener Tercera generación

Es una técnica inmunoenzimática, antígenos recombinantes solubles de *T. cruzi* que permite establecer una cinética de la tasa de anticuerpos.

X. Reacciones adversas

Los efectos adversos serán investigados y registrados durante toda la duración del tratamiento (erupción, vómitos, diarrea, llanto inconsolable, insomnio, agitación) y serán tratados sintomáticamente. En caso de severidad particular no imputable a una fase aguda de la enfermedad de Chagas (pérdida de peso, deshidratación, otros) así como en los casos de oposición por parte de la madre, se suspenderá el tratamiento y podrá ser retomado posteriormente con el respectivo consentimiento de los padres. En caso de aparición de efectos adversos severos en una madre tratada, sobre todo si conlleva a un riesgo de suspensión de amamantamiento, el tratamiento será suspendido y eventualmente retomado posteriormente si la madre lo deseara.

XI. Aspectos éticos

El ensayo se desarrollara bajo las condiciones generales de las normas nacionales y de la declaración de Helsinki.

Todas las madres serán informadas oralmente y por escrito de las condiciones del estudio (anexos 1 a 6).

Esperamos un consentimiento firmado de las madres mayores de edad y del tutor en caso de madres menores, este será otorgado a la madre y se adjuntará una copia a la historia clínica. Todos los participantes tendrán conocimiento de su posible rechazo antes como durante el estudio.

La madre tendrá los números de teléfonos de los investigadores y podrá llamar en caso de necesidad. Ante la presencia de posibles efectos adversos o que implicaran gravedad, aseguramos que el niño será remitido al hospital para su atención especializada y los gastos serán cubiertos por el proyecto.

Los expedientes clínicos de los pacientes y demás datos originales serán manejados confidencialmente por el equipo de investigación y del hospital Percy Boland y se conservarán el máximo período de tiempo permitido.

Los resultados tanto de la madre como del recién nacido se mantendrán confidenciales y serán entregados a ellas mismas.

Todos los gastos, consultas médicas, análisis, tratamientos, transporte, comunicación telefónica, etc. Estarán a cargo del equipo de investigación.

El ensayo contará con el seguro formal cubierto por el IRD.

RESULTADOS

FICHA N° 8 CHAGAS:

Título General de la Ficha: Prevención de la enfermedad de Chagas congénito en el Municipio de Santa Cruz (ciudad de Santa Cruz de la Sierra)

Título Técnico: Optimización y validación del tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénita

Estado de avance de la ficha programa Chagas Grandes Endemias (15 de febrero del 2008)

ANTECEDENTES:

Responsables de la ficha:

- Administrativo = Silvia Ramírez (INLASA)
- Técnicos = Jean-Philippe Chippaux (IRD)
José Antonio Santalla (INLASA)

La ficha programa Chagas Grandes Endemias comprende dos operaciones: la encuesta Caraparí (medio rural) y el ensayo clínico de Santa Cruz (medio urbano).

La evolución de la ficha programa, inicialmente prevista para desarrollarse en la municipalidad de Santa Cruz, está justificada por el atraso que se dio en el desembolso del financiamiento Grandes Endemias.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las consecuencias de la Enfermedad de Chagas durante el embarazo sobre la salud del recién nacido (prematuridad, peso al nacer, estado clínico, infección congénita) e identificar los factores de riesgo de transmisión congénita en el Hospital Percy Boland (Santa Cruz).

1. Santa Cruz

Este estudio comprende un sólo componente: ensayo clínico de la optimización del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito.

Participantes: INLASA = J. Santalla, P. Oporto, T. Rios; IRD = J.P. Chippaux, D. Schneider, J. Postigo, N.A. Salas, M. Romero, siete contratos IRD.

1.1. Optimización del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito

Este estudio ha comenzado con la ficha programa Chagas y con financiamiento IRD. Se desarrolla en tres hospitales de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra: el Hospital materno Municipal Percy Boland (PB) desde noviembre del 2006, el Hospital francés (HF) y el Hospital N°3 de la Caja Nacional de Salud (CNS) desde marzo del 2007.

Objetivos: a) evaluar la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres embarazadas en el municipio de Santa Cruz, b) evaluar la incidencia y la tasa de transmisión de la enfermedad de Chagas congénito, c) optimizar el tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita al reducir de dos a una sola toma al día y la duración del tratamiento de dos a un solo mes, d) confirmación de los factores de riesgo de infección congénita, e) capacitación del personal de salud a esta nueva posología si es que se revela eficaz.

Actividades: a) tamizaje sistemático de la infección chagásica en todas las mujeres embarazadas que se encuentran en las maternidades de los tres hospitales, b) reconocimiento parasitológico de la infección por *T. cruzi* en todos los recién nacidos de madre seropositiva, c) repartición aleatoria en dos grupos de recién nacidos infectados, d) tratamiento de los recién nacidos infectados en función del grupo al que pertenecen (grupo A = 2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses y B = 7,5 mg/kg una vez al día durante un mes), e) vigilancia a domicilio de los efectos no deseados y de la adhesión al tratamiento, f) control de la eficacia del tratamiento a uno y dos meses de vida por diagnóstico parasitológico y a nueve meses de vida por titulación serológica, g) elección al azar de recién nacidos no infectados para comparar sus parámetros clínicos con aquellos de los niños infectados con el fin de evaluar los factores de riesgo de infección, h) capacitación del personal de salud para el tamizaje de la infección chagásica y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Resultados: en los tres hospitales, 14006 mujeres embarazadas fueron objeto de una búsqueda de la infección chagásica (10 509 en PB, 1 501 en HF y 1 996 en CNS). La prevalencia observada fue de 24 % (24,3% en PB, 26,3% en HF y 18,1% en CNS). La incidencia de la enfermedad de Chagas congénito era de 0,7% (0,9% en PB, 0,5% en HF y 0,5% en CNS) y la tasa de transmisión congénita de 2,8% (3,9% en PB, 2,1 en HF y 2,5 en CNS).

En total, 110 niños han estado o siguen todavía bajo tratamiento.

Continuación prevista: falta incluir 10 niños para llegar a formar los dos grupos de 60 niños tratados en vista de la comparación de tratamientos. Esperamos que esta inclusión pueda terminarse en marzo del 2008. La vigilancia de los niños tratados hasta el noveno mes de vida podrá ser efectuada por dos personas y no necesitará el personal y la logística actuales.

2. Caraparí

Esta operación comprende dos componentes: el seguimiento de las mujeres embarazadas para encontrar y tratar a los recién nacidos con Chagas congénito, y una encuesta epidemiológica estándar para evaluar la prevalencia de la infección de Chagas en la población general y así tratar a los niños infectados de menos de 10 años.

Participantes: INLASA = J. Santalla, T. Ríos, E. Espinosa, J. Melgarejo; IRD = J.P. Chippaux, D. Schneider, J. Postigo, tres contratos.

1.1. Seguimiento de las mujeres embarazadas y tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito.

Este componente ha comenzado con financiamiento del IRD, empresa TOTAL y la OPS en 2004 y se ha continuado con la ficha programa Chagas a partir de enero 2006 y los mismos apoyos financieros.

Objetivos: a) conocer la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres en edad fértil, b) conocer la incidencia del Chagas congénito y la tasa de transmisión congénita, c) tratar a los recién nacidos con la enfermedad de Chagas congénito, d) formar al personal de salud del municipio de Caraparí para el tamizaje y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Actividades: a) censo de las mujeres embarazadas, b) tamizaje de la infección de Chagas en todas las mujeres embarazadas por dos técnicas inmunológicas (Chagas Stat-Pak® y confirmación por ELISA de tercera generación), c) tamizaje parasitológico de *T. cruzi* en todos los recién nacidos con la ayuda de microhematocritos, d) tratamiento de los recién nacidos infectados con benznidazol (2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses), e) control de la parasitemia en los lactantes tratados al primer y séptimo mes de vida.

Resultados: en el curso de la realización de la ficha programa, 322 mujeres embarazadas y 326 recién nacidos (entre los cuales cinco pares de gemelos) han sido vigilados. La prevalencia de infección por *T. cruzi* en las mujeres embarazadas fue del 67% y la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en los recién nacidos fue del 3,6%.

Capacitamos a diez personas para el tamizaje y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Continuación prevista: se ha parado el reclutamiento por nuestro equipo desde el 1^o de enero del 2007; hemos mantenido la vigilancia de las mujeres embarazadas y de los lactantes tratados hasta el séptimo mes de vida. El programa se continuará por los agentes que hemos formado y remunerado durante el estudio. De hecho, estos agentes han sido reclutados por el municipio para seguir con el tamizaje de la infección chagásica en las mujeres embarazadas, el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénito y el tratamiento de los recién nacidos infectados.

1.2. Encuesta epidemiológica general

Este componente ha comenzado con la ficha programa Chagas en enero del 2007 con el apoyo financiero del IRD y de Total. Está destinado a completar las informaciones obtenidas gracias al primer componente.

Objetivos: a) establecer el mapa de prevalencia de la infección chagásica dentro de la población del municipio de Caraparí., b) tratar a los niños infectados de menos de 10 años, c) definir las medidas de prevención.

Actividades: a) censo de toda la población del municipio de Caraparí, b) elegir al azar una muestra representativa de la población, c) identificar la infección chagásica por dos técnicas inmunológicas (Chagas Stat-Pak® y confirmación de ELISA tercera generación) en todos los individuos de esta muestra representativa, d) identificar la infección chagásica en todos los niños menores de 10 años del municipio, e) formar al personal de salud del municipio de Caraparí para el reconocimiento y para hacerse cargo de la infección chagásica en los niños menores de 10 años, f) tratamiento de los niños infectados con benznidazol (2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses) con la colaboración de los agentes de la municipalidad, g) vigilancia de los efectos no deseados ocasionados por el tratamiento por el benznidazol, siempre con la participación de los agentes de salud del municipio.

Resultados: el censo efectuado en las 78 comunidades del municipio de Caraparí ha permitido registrar 2 078 familias haciendo un total de 8 810 personas, de las cuales 5 195 adultos (de más de 15 años) y 3 615 jóvenes de 15 años o menos. Luego del muestreo efectuado en dos niveles (comunidad + habitaciones), se han identificado 1 100 sujetos en los cuales el reconocimiento de *T. cruzi* debía ser efectuado.

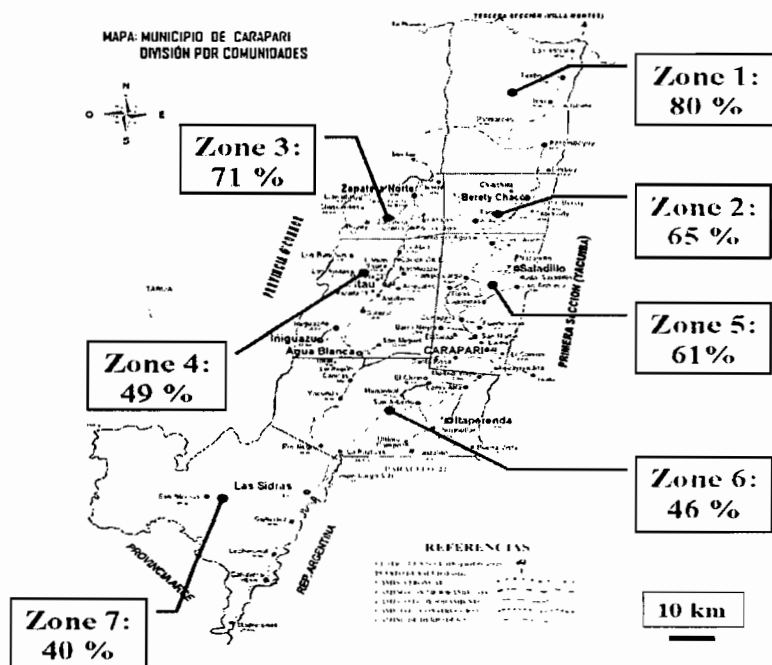
Sobre 1057 tomas efectuadas, 46% tenían un resultado serológico positivo (→ prevalencia media = 45%, con un neto gradiente del norte hacia el sur del municipio: prevalencia superior al 60% en el norte e inferior al 30% en el sur). Estos resultados deben ser confirmados por ELISA (en curso de realización) y analizados estadísticamente (sobre ajuste en torno a la edad).

Por otra parte, y bajo reserva de la confirmación al final del análisis, habrá una prevalencia del 18% de infecciones por *T. cruzi* en niños menores de 10 años, es decir alrededor de 300 niños que deben ser tratados con benznidazol.

1.3. Continuación del estudio

La mayoría de las actividades del segundo componente están terminadas desde el 30 de junio. Solamente queda el tratamiento de los niños menores de 10 años infectados por *T. cruzi* y la capacitación del personal de salud al tratamiento y a la vigilancia de los efectos no deseados. Falta entonces financiar dos misiones a Caraparí para dos personas (para la capacitación del personal de salud y la puesta en práctica del tratamiento por el benznidazol), al igual que los medicamentos para el tratamiento de los efectos no deseados.

Prevalencia de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Carapari-Tarija, en función de zona geográfica (Junio 2007)



SEGUNDA FASE DE LA FICHA

Título General de la Ficha: Prevención de la enfermedad de Chagas congénito en el Municipio de La Paz

Resp. Dr. José Santalla

Participantes: Dra. Patricia Oporto, Lab. Parasitología INLASA

Dr. Edy Espinoza, Lab. Parasitología

Dra. Tatiana Rios, Lab. Parasitología INLASA

Dra. Gisela Durán, Lab. Parasitología INLASA

Dr. Jorge Aruni, Lab. Parasitología INLASA

Fecha de realización: Sep. 2008 - Diciembre 2008

1. Evaluación y antecedentes de los resultados o productos

ANTECEDENTES:

La ficha programa Chagas Grandes Endemias comprende tres operaciones: la encuesta Caraparí (medio rural), el ensayo clínico de Santa Cruz (medio urbano) y el estudio piloto en la ciudad de La Paz (medio urbano).

La evolución de la ficha programa, inicialmente prevista para desarrollarse en la municipalidad de Santa Cruz, está justificada por el atraso que se dio en el desembolso del financiamiento Grandes Endemias.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar mediante un estudio piloto las prevalencias de la enfermedad de Chagas congénito en región sin transmisión vectorial.

METODOS:

SEGUNDA FASE DEL COMPONENTE INVESTIGACIÓN

3. La Paz:

- 3.1. Determinación de la prevalencia materna de la enfermedad de Chagas en región urbana sin transmisión vectorial

Este estudio piloto ha comenzado con la ficha programa Chagas del proyecto Grandes endemias en su segunda fase. Se desarrolla en un hospital de la ciudad de La Paz: el Hospital Materno Infantil (CNS) desde septiembre del 2008.

Objetivos: a) evaluar la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres embarazadas en el municipio de La Paz, b) evaluar la incidencia y la tasa de transmisión de la enfermedad de Chagas congénito, c) evaluar el uso de un cuestionario como herramienta de tamizaje d) confirmación de los factores de riesgo de infección congénita, e) información, socialización y capacitación de la población materna y del personal de salud.

Actividades: a) tamizaje sistemático de la infección chagásica en todas las mujeres embarazadas que se encuentran en la consulta prenatal del hospital b) reconocimiento parasitológico de la infección por *T. cruzi* en todos los recién nacidos de madre seropositiva, c) elaboración de un cuestionario epidemiológico por parte de la madre, h) capacitación del personal de salud para el tamizaje de la infección chagásica y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Resultados: en el hospital, 1 137 mujeres embarazadas fueron objeto de una búsqueda de la infección chagásica. La prevalencia observada fue de 1.2 %.

Se realizaron 1 137 pruebas de Stat Pak y ELISA WIENER 3v. en casos positivos y seguimiento de la cinética de anticuerpos, 6 niños han estado bajo seguimiento, 4 rechazos y queda pendiente el seguimiento de 4 niños más por parte del Programa Nacional de Chagas.

2. Evaluación de los efectos:

Los grupos beneficiados del estudio abarcan a las:

- ❖ **1 137 madres y los recién nacidos positivos seguidos** que fueron tamizados para la búsqueda de infección por *Tripanosoma cruzi* y la transmisión congénita.
- ❖ La evaluación del grupo beneficiado es excelente, porque se le brindó la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento efectivos sobre una patología nunca antes diagnosticada a nivel congénito en las regiones y centros de componentes del estudio.
- ❖ Por las prevalencias de la infección encontradas en las regiones de estudio el proyecto responde a una necesidad básica de salud pública.
- ❖ La utilización del producto representa un impacto a nivel de la Salud Pública del país porque brinda datos epidemiológicos nuevos y actuales sobre la situación real de la transmisión congénita e infección vertical de la Enfermedad de Chagas; por primera vez se estudia la enfermedad de Chagas congénita en región sin transmisión vectorial.
- ❖ Las personas beneficiadas son grupos de alto riesgo contra la patología parasitaria estudiada principalmente madre y niño, el proyecto ha respondido a

solucionar una falta de conocimiento sobre la situación de esta enfermedad, principalmente apoyando con datos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento específico.

- ❖ Se otorga una herramienta de tamizaje que es el cuestionario epidemiológico estandarizado, probablemente su utilidad esta por el costo y facilidad únicamente en región sin transmisión vectorial.

3. Evaluación de los supuestos o condicionantes externos al proyecto:

Se han cumplido las variables exógenas de relación con el estudio, principalmente en cuanto a la formación y capacitación de elemento técnico y profesional del Laboratorio de Parasitología del INLASA y los centros de salud componentes del estudio, además se ha aportado de manera decidida con resultados a nivel de la Unidad de Epidemiología del MSyD del país.

La inestabilidad laboral del personal a contrato que trabajo durante la ejecución del estudio ha sido el principal problema que ha perjudicado el normal desarrollo de las actividades programadas; además ha existido poco apoyo a nivel de algunas autoridades de los Programas Nacionales y a nivel local.

4. Productos logrados conforme el Marco Lógico del Proyecto:

Producto	Programado	Logrado
1. Apoyo en la investigación, conocimiento y diagnóstico de la enfermedad de chagas congénita y vertical, hacia el servicio de Epidemiología.	El laboratorio de Parasitología diagnosticara los casos positivos hasta cumplir con la norma biomédica.	El laboratorio de Parasitología cumplió con el diagnóstico
2. Hasta el 31 de diciembre de 2008, se realizó el reporte de los resultados obtenidos en la ficha N° 8 de investigación	Obtener, resultados epidemiológicos en la ficha N°8 del Proyecto correspondiente al Laboratorio de Parasitología.	Se consiguió resultados nuevos epidemiológicos de trascendencia en la Salud Públicas del país.

correspondiente al Laboratorio de Parasitología.		
3. Formación y capacitación de personal local	Realizar la capacitación y formación del personal local del Laboratorio de parasitología	Personal del Laboratorio del capacitado en toma de muestra, diagnóstico y teoría de la enfermedad de chagas congénito
4. Socialización a personas de la población especialmente materna	Socializar la ficha de investigación a nivel de la población en general y de los estamentos de salud	Se alcanzó más de 1.137 personas informadas sobre la problemática de la enfermedad específica. Específicamente el grupo materno de los controles prenatales.

5. Otros aspectos:

- a) Aspectos que corresponden a la etapa de formulación y programación
- El planteamiento del problema inicial fue el que se plasmó en el trabajo porque se contó con apoyo de la contraparte del equipo de investigación (IRD) y de los hospitales involucrados en el estudio.
 - Existió una demora significativa en el inicio del Proyecto, demora ocasionada por aspectos administrativos para la adquisición de reactivos y equipos necesarios para el estudio.
- b) Aspectos relacionados con la ejecución del Proyecto
- La realización del estudio le ha brindado al Laboratorio de Parasitología la oportunidad de ampliar los conocimientos y capacidades en el diagnóstico de la Enfermedad de chagas.
 - La calidad del trabajo realizado por el laboratorio de Parasitología le ha dado a las comunidades trabajadas la oportunidad de acceder a un diagnóstico que normalmente no lo tienen.
- c) Aspectos relacionados con la operación del estudio
- Existió demora en la aplicación técnica del estudio, pero una vez solucionado el ritmo de trabajo fue constante y rutinario, esta es una prueba que estudios de tamizaje son perfectamente aplicables a nivel nacional.

- La sostenibilidad se consolidó en la parte inicial del estudio gracias al apoyo de la contraparte (IRD-Francia), se requiere dar continuidad a este estudio para implementar una segunda fase y poder ampliar a más comunidades y municipios, el sistema de tamizaje neonatal brinda oportunidades de diagnóstico oportuno y temprano a una de las poblaciones más vulnerables que lo representan el binomio madre-niño.

ANEXOS

Investigación: Estudio Piloto de Chagas Congénito en zona sin transmisión vectorial.
Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias, Hospital materno Infantil CNS.







Investigación: Ficha N° 8 de Chagas congénita, difusión de la información hacia la población en general (Feria de la CNS, dic. 2008).



Chippaux Jean-Philippe, Santalla J., Salas Clavijo Alexandra, Schneider Dominique, Postigo Jorge, Romero Mario, Rios T., Oreste Arnez Aponte L. (collab.), Cabrera Mendez J.C. (collab.), Roman E. (collab.) (2009)

Informe final : optimizacion y validacion del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita (noviembre 2006-Diciembre 2008)

In : Proyecto de lucha contra las grandes endemias : informe tecnico final

La Paz (BOL) ; La Paz : INLASA ; IRD, 104-142