

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;15(Suppl 2):e6291 doi: 10.5867/medwave.2015.6291

¿Debe indicarse terapia antitripanosómica a pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica?

Should trypanocidal therapy be used to treat patients in the chronic phase of Chagas disease?

Autores: Federico Popoff[1,2,3], Ariel Izcovich[1,2,3]

Filiación:

[1] Servicio de clínica médica, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

[2] Programa de Medicina basada en pruebas, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

[3] Proyecto Epistemonikos

E-mail: ariel.izcovich@gmail.com

Citación: Popoff F, Izcovich A. Should trypanocidal therapy be used to treat patients in the chronic phase of Chagas disease?. *Medwave* 2015;15(Suppl 2):e6291 doi: 10.5867/medwave.2015.6291

Fecha de publicación: 23/10/2015

Resumen

El tratamiento con antiparasitarios de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica podría evitar las complicaciones asociadas a esta enfermedad. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos cinco revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está clara la efectividad del tratamiento antiparasitario para prolongar la sobrevida y evitar las complicaciones asociadas a la enfermedad de Chagas en el periodo crónico porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Problema

La enfermedad de Chagas representa la tercera enfermedad parasitaria más frecuente a nivel mundial y la primera en Latinoamérica [1]. La cardiomiopatía chagásica crónica es la forma más frecuente de miocardiopatía no isquémica siendo además una de las causas más importantes de morbilidad en Latinoamérica [2]. Esta enfermedad presenta dos fases, la aguda que se caracteriza por un cuadro febril de 4 a 6 semanas de duración, y la crónica por un período indeterminado en el que los pacientes no presentan síntomas ni complicaciones asociadas a la enfermedad y que puede durar toda la vida [3]. Aproximadamente uno de cada tres pacientes con enfermedad de Chagas crónica desarrolla complicaciones cardíacas o digestivas 10 a 30 años luego de la infección inicial. Actualmente se considera que dicho compromiso visceral es dependiente de un bajo grado de presencia de parásitos y la respuesta inmunológica que

esto conlleva [4]. En este contexto se plantea el tratamiento antiparasitario en pacientes con enfermedad de Chagas en período crónico con el objetivo de evitar las complicaciones viscerales de la enfermedad y sus consecuencias.

Método

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Los antiparasitarios probablemente no disminuyen el riesgo de muerte o progresión de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas en fase crónica con compromiso cardíaco instalado.
- Los antiparasitarios probablemente disminuyen en forma considerable el riesgo de transmisión vertical (congénita) en mujeres en edad fértil que padecen enfermedad de Chagas en fase crónica.
- No está claro si los antiparasitarios prolongan la supervivencia o evitan las complicaciones en la enfermedad de Chagas en fase crónica precoz (sin daño visceral), porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El tratamiento con antiparasitarios probablemente se asocia a efectos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cinco revisiones sistemáticas [5],[6],[7],[8],[9], que incluyen 19 estudios primarios [10],[11],[12], [13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23], [24],[25],[26],[27],[28], de los cuales ocho corresponden a estudios controlados aleatorizados [10],[11],[12],[13], [15],[18],[21],[26] y 11 a estudios observacionales. Identificamos dos estudios primarios adicionales recientemente publicados (un estudio controlado aleatorizado [29] y un estudio observacional[30]), no incluidos en ninguna de las revisiones sistemáticas.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Pacientes con diagnóstico de Chagas en fase crónica indeterminada (asintomática) o en fase crónica con compromiso visceral.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Benznidazol, nifurtimox, alopurinol e itraconazol por 30 a 60 días.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Muerte por cualquier causa; progresión de cardiomiopatía, transmisión vertical (congénita), alteraciones electrocardiográficas, negativización de serología, negativización de xenodiagnóstico, negativización de PCR, discontinuación de tratamiento por efectos adversos.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del tratamiento antiparasitario está basada en nueve estudios aleatorizados y doce observacionales que incluyen 7772 pacientes. Ocho estudios (un aleatorizado y siete observacionales) reportaron muerte por cualquier causa, seis estudios (un aleatorizado y cinco observacionales) reportaron progresión de cardiopatía, un estudio observacional reportó transmisión vertical (congénita), once (seis aleatorizados y cinco observacionales) reportaron efectos adversos que llevaron a discontinuación del tratamiento, cuatro estudios (tres aleatorizados y un observacional) reportaron cambios en el electrocardiograma, diez estudios (tres aleatorizados y siete observacionales) reportaron negativización de la serología, cuatro estudios (dos aleatorizados y dos observacionales) reportaron negativización de la PCR y siete estudios (cuatro aleatorizados y tres observacionales) reportaron negativización de xenodiagnóstico.

- El tratamiento con benznidazol probablemente no disminuya el riesgo de muerte en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. La certeza de la evidencia es moderada. No está claro si otros antiparasitarios tengan algún efecto en la sobrevida porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El tratamiento con benznidazol probablemente no disminuya el riesgo de progresión de la cardiopatía en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. La certeza de la evidencia es moderada. No está claro si otros antiparasitarios tengan algún efecto en la sobrevida porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El tratamiento con antiparasitarios probablemente disminuye en forma considerable el riesgo de transmisión vertical (congénita) cuando es indicado a mujeres en edad fértil que padecen enfermedad de Chagas en fase crónica. La certeza de la evidencia es moderada.
- En pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica precoz (sin daño visceral), no está clara la efectividad del tratamiento antiparasitario para prolongar la sobrevida y evitar las complicaciones asociadas a la enfermedad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El tratamiento con antiparasitarios probablemente se asocia a efectos adversos que obliguen a la suspensión del tratamiento.

Antiparasitarios para enfermedad de Chagas en fase crónica				
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Chagas crónica			
Intervención	Antiparasitarios			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN antiparasitarios	CON antiparasitarios		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Muerte	Benznidazol		RR 0,94 (0,78 a 1,14)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	180 por 1000	169 por 1000		
	Diferencia: 11 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 40 menos a 25 más)			
	Nifurtimox		RR 1,36 (0,4 a 4,5)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja
	40 por 1000	54 por 1000		
	Diferencia: 14 pacientes más por 1000 (Margen de error: 24 menos a 139 más)			
Alopurinol		RR 0,16 (0,04 a 0,66)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja	
40 por 1000	6 por 1000			
Diferencia: 34 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 39 a 18 menos)				
Progresión de cardiopatía	Benznidazol		RR 0,88 (0,67 a 1,15)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	87 por 1000	76 por 1000		
	Diferencia: 11 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 29 menos a 13 más)			
	Alopurinol		RR 1,09 (0,73 a 1,64)	⊕○○○ ^{1,2} Muy Baja
130 por 1000	142 por 1000			
Diferencia: 12 pacientes más por 1000 (Margen de error: 35 menos a 83 más)				
Transmisión vertical (congénita)	Benznidazol o Nifurtimox		RR 0,04 (0,012 a 0,166)	⊕⊕⊕ ^{2,β} Moderada
	203 por 1000	8 por 1000		
Efectos adversos asociados a antiparasitarios que llevan a suspender el tratamiento	Diferencia: 195 infecciones menos por 1000 (Margen de error: 201 a 171 menos)		RR 2,61 (1,07 a 6,4)	⊕⊕⊕ ¹ Moderada
	38 por 1000	99 por 1000		
Diferencia: 61 pacientes más por 1000 (Margen de error: 2 a 205 más)				

Margen de error = intervalo de confianza del 95%.
RR: riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página).

*Los riesgos **SIN antiparasitarios** para todos los desenlaces están basados en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos. El riesgo **CON antiparasitarios** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Estimación del efecto imprecisa debido al escaso número de eventos/pacientes, lo que condiciona que el intervalo de confianza incluya tanto beneficios como riesgos o que los resultados sean frágiles [31] (el índice de fragilidad para la intervención alopurinol y el desenlace muerte es de 3).

² Los estudios que evaluaron este desenlace son observacionales.

^β Se aumentó un nivel la certeza porque se consideró el efecto observado como de gran magnitud.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia aplica a todos los pacientes con infección por enfermedad de Chagas en fase crónica.
- La información no aplica a pacientes con infección por enfermedad de Chagas en fase aguda, congénita precoz o reactivada.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Dos de los desenlaces de efectividad que consideramos como clínicamente relevantes (sobrevida y desarrollo/evolución de compromiso visceral) fueron evaluados por un solo estudio aleatorizado cuyos resultados muestran ausencia de beneficios [29]. Sin embargo debe considerarse que todos los pacientes incluidos en dicho estudio eran portadores de cardiopatía por lo que estos resultados no aplican directamente a pacientes en etapas más precoces de la enfermedad (sin daño visceral). Este subgrupo de pacientes fue evaluado en estudios observacionales que aportan información de muy baja certeza y muestran resultados inconsistentes [14],[17],[20],[24],[27].
- Un estudio observacional [30] comparó la tasa de transmisión vertical de la enfermedad en mujeres que recibieron o no tratamiento antiparasitario y mostró una muy considerable disminución en la incidencia de infecciones congénitas.
- La mayoría de los estudios incluidos en el análisis evaluaron desenlaces sustitutos y sus resultados (información obtenida de estudios aleatorizados) sugieren que el tratamiento antiparasitario con benznidazol, nifurtimox o alopurinol probablemente disminuya la probabilidad de persistencia en la positividad de la prueba de xenodiagnóstico (308 menos por 1000; IC 56 a 390 menos, [MODERADA certeza]). El tratamiento con benznidazol probablemente también sea efectivo en disminuir la persistencia de la positividad en la prueba de PCR (152 menos cada 1000 pacientes tratados; IC 178 menos a 93 menos, [MODERADA certeza]).

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- En pacientes con compromiso visceral la ausencia de beneficios en cuanto a progresión de la cardiopatía o supervivencia (MODERADA certeza) determinan que el balance se incline hacia el lado de los riesgos (aumento de efectos adversos que generan morbilidad, MODERADA certeza).
- En pacientes en fase crónica pero sin compromiso visceral existe incertidumbre sobre potenciales beneficios (resultados de observaciones inconsistentes o pruebas indirectas de desenlaces sustitutos), a excepción de las mujeres en edad fértil en las que el tratamiento probablemente disminuya el riesgo de transmisión vertical (MODERADA certeza) inclinando la balanza a favor de los beneficios.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Teniendo en cuenta la incertidumbre en relación a los potenciales beneficios del tratamiento antiparasitario consideramos que puede existir variabilidad en las preferencias de los pacientes y sus tratantes. Aunque consideramos que la mayoría elegiría no exponerse a una intervención que no ha probado beneficios y probablemente se asocie a efectos adversos significativos, algunos pueden darle mucho peso a la posibilidad de obtener dichos beneficios y elegir recibir el tratamiento.

Consideraciones de recursos

- En vista de la incertidumbre existente en cuanto a los posibles beneficios de la intervención, los costos pueden resultar relevantes en la toma de decisión.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Las conclusiones del presente informe son consistentes con las conclusiones alcanzadas en la mayoría de las revisiones sistemáticas publicadas hasta el momento [5],[6],[7],[8]. Nuestras conclusiones son parcialmente discordantes con las conclusiones alcanzadas por una de las revisiones identificadas en la cual los autores recomiendan indicar tratamiento antiparasitario a la mayoría de los pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi* [9].
- Nuestro informe es parcialmente discordante con las principales guías de práctica clínica, que sugieren considerar tratamiento antiparasitario en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad e Chagas en fase crónica y recomiendan indicarlo a niños y adultos jóvenes con esta condición [32],[33],[34].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie la información presentada en este resumen es alta, debido a la muy baja certeza de la evidencia para los desenlaces principales en el subgrupo de pacientes en fase crónica precoz (sin compromiso visceral).

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos.
 El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.
 Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.
 Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a [la versión interactiva Terapia antitripanosómica para prevenir la cardiomiopatía chagásica](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

- Bank W. World Development Report 1993: Investing in health. Oxford University Press; 1993: xii + 329.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol*. 2000 Dec;23(12):883-9. | [PubMed](#) |
- Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989 Jul-Sep;22 (3):147-56. | [PubMed](#) |
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1109-23. | [PubMed](#) |
- Reyes PPA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (Trypanosoma cruzi infection). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005 2008/07/16(4):CD004102
- Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Dec;64(6):1139-47. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Fuentes B R, Maturana A M, de la Cruz M R. [Efficacy of nifurtimox for the treatment of chronic Chagas disease]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Feb;29(1):82-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Villar JC, Perez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic Trypanosoma cruzi infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 27;5:CD003463. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007 Nov 14;298(18):2171-81. | [PubMed](#) |
- Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. [Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997 Mar-Apr;30(2):139-44. | [PubMed](#) |
- Galvão LM, Chiari E, Macedo AM, Luquetti AO, Silva SA, Andrade AL. PCR assay for monitoring Trypanosoma cruzi parasitemia in childhood after specific chemotherapy. *J Clin Microbiol*. 2003 Nov;41(11):5066-70. | [PubMed](#) |
- Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, et al. Short report: benznidazole efficacy among Trypanosoma cruzi-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 Nov;71(5):594-7. | [PubMed](#) |
- 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 Oct;59(4):526-9. | [PubMed](#) |
- Gallerano RR, Sosa RR. [Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(2):135-62. | [PubMed](#) |
- de Andrade AL, 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 Nov 23;348(9039):1407-13. | [PubMed](#) |
- Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G, Zulantay I, Cortés P, Rodríguez J, Juri D. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Jul;59(1):133-8. | [PubMed](#) |
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):724-34. | [PubMed](#) |
- Ginella A, Holzman A, Iihoshi N, Barja Z, Peredo C. Efficacy of the Allopurinol in chronic Chagas disease. *Boletín científico del CENETROP*. 1997;16(1):25-9. | [Link](#) |
- Britto C, Silveira C, Cardoso MA, Marques P, Luquetti A, Macêdo V, et al. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001 Aug;96(6):823-6. | [PubMed](#) |
- Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, Nitz N, Simões-Barbosa A, Tinoco DL, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-Trypanosoma cruzi nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg*. 2000 Sep-Oct;63(3-4):111-8. | [PubMed](#) |

21. Rassi A, Luquetti AO, Rassi A Jr, Rassi GG, Rassi SG, DA Silva IG, 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 Jan;76(1):58-61. | [PubMed](#) |
22. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Jan-Feb;40(1):1-10. | [PubMed](#) |
23. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. [Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Sep-Oct;37(5):365-75. | [PubMed](#) |
24. Fabbro De Suasnabar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, Amicone N. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000 Mar-Apr;42(2):99-109. | [PubMed](#) |
25. Cerisola JA, Neves da Silva N, Prata A, Schenone H, Rohwedder R. [Evaluation of the efficacy of nifurtimox in chronic human chagasic infection by using xenodiagnosis (author's transl)]. *Bol Chil Parasitol.* 1977 Jul-Dec;32(3-4):51-62. | [PubMed](#) |
26. Prado N, Hernández Y, De Rissio AM, Esteve M, Riarte A. Security in a randomized control trial (RCT) - TRAENA Study - in adult patients with Chagas disease. Ministerio de Salud, Argentina; 2008.
27. Silveira CAN. Evaluation in the long run of the specific treatment of the illness of Chagas. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2000. | [Link](#) |
28. Cataliotti F, Acquatella H. Mortality comparison of 5 years follow up in subjects with chronic Chagas disease with and without benznidazole treatment. *Rev BiolTropical.* 1998 1998;27(Suppl):29-31. | [Link](#) |
29. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1295-306. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Nov 20;8(11):e3312. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol.* 2014 Jun;67(6):622-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. Argentina, Ministerio de Salud de la Nación. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires, Argentina: MSAL; 2012. | [Link](#) |
33. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad de Chagas". Santiago, Chile: MINSAL;2011. | [Link](#) |
34. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Directriz Latinoamericana para el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía de la enfermedad de chagas. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(2 supl.3): 1-47. | [CrossRef](#) |

Correspondencia a:

[1] Pueyrredon 1640
C118AAT
Buenos Aires
Argentina



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.