



## ¿Son confiables los estudios terapéuticos en la Enfermedad de Chagas? Más allá de la disyuntiva del todo o nada.

Oscar Bottasso \*

Universidad Nacional de Rosario.  
Rosario, Santa Fe, Argentina.

---

*Quid natum totiens, crudelis tu quoque, falsis Ludis imaginibus?  
Cur dextrae jungere dextram Non datur, ac veras audire et reddere voces?  
¿Por qué a tu hijo –cruel tu también- tantas veces con falsas imágenes burlas?  
¿Por qué a mi diestra unir a tu diestra no me es dado, y a voces oír y devolver verdaderas? Eneida I (405-410)*

### Introducción

En la jerga habitual el término confiabilidad es utilizado para expresar una suerte de seguridad sobre determinada posibilidad, o bien una esperanza firme acerca de algo o alguien. Desde el punto de vista biomédico, la investigación ha tratado de brindar estimaciones cuantitativas de estas "certezas" y así ofrecer cierto grado de predictibilidad respecto de un evento clínicamente trascendente. Buena parte del tratamiento estadístico de los estudios clínicos nos provee incluso de niveles de confiabilidad sobre los parámetros calculados; los intervalos de confianza y los coeficientes de variación, son pruebas notorias de la necesidad de suministrar qué grado de seguridad podemos asignarle a tal o cual medición.

A partir de esa exigencia de certeza en la afirmación del conocimiento científico y filosófico, inaugurado por la Modernidad, hoy disponemos de un arsenal metodológico gracias al cual uno puede graduar el nivel evidencia (*video = ver*). Cuando el mismo alcanza un punto de sustentación lo suficientemente sólido se convierte en algo que podríamos designar como "*verdad evidente*" de la cual surgen las creencias oficiales. Es un momento en que los científicos convienen en no contrastar más la hipótesis y así se instala la "verdad" (¡a veces "*un régimen de verdad!*"). Desde una postura pragmática se le concede validez a la teoría con el propósito de aplicar las derivaciones de sus supuestos al problema en cuestión. El éxito teórico y práctico llevará a que se conviertan en creencias admitidas como "verdades" a punto de ser incorporadas al discurso médico.

Amén de ello, es bueno tener presente que el accionar científico debe estar despojado de escepticismos y dogmatismos (la verdad no puede ser revelada o ya lo ha sido). En todo caso la misma podría llegar a ser descubierta aunque tal evento aún no se ha producido; ergo los descubrimientos no son finales ni absolutos, sino aproximaciones sujetas a una corrección futura. Las respuestas del oráculo tampoco fueron terminantes.

Dentro de este contexto, pasemos a considerar los pormenores vinculados al tratamiento de la Enfermedad de Chagas, fundamentalmente en la etapa indeterminada/crónica, en virtud de la polémica respecto a su indicación.

### Cuán evidente es la evidencia en la Enfermedad de Chagas

Aún cuando al comentar los resultados sobre la terapéutica específica de esta patología podrían existir algunos trabajos no listados en la literatura consultada, los estudios a discutir reflejan, no obstante, una visión bastante abarcativa del tema que nos ocupa.

Como datos a favor, dos ensayos terapéuticos aleatorizados y controlados [1,2] apuntan a la utilidad del benznidazol (BZL) administrado durante 60 días, en niños de 6 a 12 años en fase indeterminada, respecto de la negativización serológica, tras 3-4 años de seguimiento. De momento no existe información respecto de la evolución clínica posterior y el estado serológico de aquellos en quienes la serología siguió siendo positiva, no obstante el descenso en los niveles de anticuerpos específicos. Un trabajo más reciente de uno de los grupos, el de Brasil, señala asimismo que el tratamiento con BZL durante 60 días elimina la infección en más del 60% de los niños con infección crónica [3].

Otro estudio en una cohorte con un seguimiento de 8 años sugiere que el tratamiento con BZL puede prevenir la evolución clínica y electrocardiográfica (ECG) a miocardiopatía chagásica crónica (MCC) en pacientes adultos con enfermedad crónica. La información señala que 23% de los pacientes sin tratar tuvieron cambios ECG desfavorables mientras que dicha anomalía sólo fue observada en un 5% de los tratados. En aquellos que continuaron con serología positiva un 29% desarrolló anomalías ECG versus un 2% de los que seronegativizaron [4]. En coincidencia con estos resultados, otras investigaciones en pacientes con muchos años de seguimiento, señalan que el tratamiento con nitroderivados durante la fase crónica reduce significativamente la progresión clínica [5-10].

Si bien es cierto que la mayoría de tales estudios no fueron aleatorizados, los mismos sugieren una resolución favorable de

la infección en un número sustancial de casos tratados, algo que se ve menos frecuentemente en los no tratados.

En contraposición a estos hallazgos varias investigaciones arrojan datos negativos o no concluyentes [11-15], a la vez que un ensayo controlado en 77 personas con un año de seguimiento, reveló resultados de poca valía tanto a nivel clínico como serológico [16].

Las razones para estas disparidades pueden ser de índole variada, heterogeneidad de las muestras poblacionales, diseños aplicados, elección de las variables de impacto, esquemas aplicados, duración del seguimiento, y probablemente distinto nivel de susceptibilidad del agente etiológico al tratamiento antiparasitario.

Al cotejar el cúmulo de evidencia, sea a través de revisiones sistemáticas y los meta-análisis practicados sobre trabajos con un nivel metodológicamente aceptable (respecto a lo que debe ser un estudio intervencionista), los resultados tampoco dan lugar a conclusiones claras en cuanto a la efectividad clínica del tratamiento [17-20], aunque sí se observa un beneficio respecto de la negativización serológica [17].

Hace unos años Viotti y col. publican un nuevo estudio acerca de los posibles beneficios de BZL en pacientes crónicos. La investigación asignó 566 adultos con infección crónica quienes recibieron tratamiento o no en forma alternativa (283 pacientes/grupo) y se sometieron a un monitoreo respecto de la evolución a MCC. La investigación es en cierta medida una prosecución de trabajos previos del grupo en el que se introduce un mayor número de pacientes, asignación sistemática a tratamiento o control, y la estandarización de la dosis. Los resultados del ensayo señalan que la progresión a MCC fue menor en los tratados y también se vieron más casos de personas cuya serología se tornó negativa [21]. Las principales limitaciones del estudio fueron el diseño no aleatorizado, el número de pacientes que no completaron el seguimiento, cegado incompleto, y ausencia de un grupo placebo. Los estudios de este tipo definidos como *quasi*-experimentales son intervenciones que incluyen tratamientos, puntos finales, unidades de análisis, pero no utilizan la asignación aleatoria para la conformación de los grupos de tratamiento. El término fue introducido en 1963 por Campbell y Stanley [22]. Generalmente se recurre a ellos cuando la asignación aleatoria no es posible o se torna dificultosa. Existe una gran variedad de diseños *quasi*-experimentales, desde la simple comparación de dos grupos paralelos a diseños factoriales, mediciones repetidas y diseños cruzados, entre otros. Un *quasi*-experimento intenta estimar el efecto de una intervención sobre un punto de interés relevante; vale decir, ¿qué se habría observado en los pacientes si no hubiesen estado expuestos a la intervención? Ello requiere una comparación con lo observado en el grupo no expuesto. Al no emplear métodos de aleatorización para la conformación de los grupos a cotejar, éstos pueden diferir respecto de factores capaces de influir sobre el punto final. Así las cosas las diferencias en las variables de impacto pueden deberse a efectos provenientes de la intervención y diferencias intergrupales pre-existentes. La prevención o la remoción de tales factores de confusión (FC) son cruciales para una estimación no sesgada de los resultados provistos por los *quasi*-experimentos. El estudio de Viotti y col. [21] toma recaudos muy apropiados al respecto, como lo son el análisis de sensibilidad, análisis por pérdidas de seguimiento y análisis de sensibilidad en el peor de los casos, entre otros. La información provista tras la ponderación de los FC no evaluados indica que los resultados podrían haberse modificado un tanto tras asumir escenarios de situaciones extremas. Otra fortaleza es que los médicos tampoco fueron informados de los análisis interinos y estuvieron cegados a la asignación de tratamientos.

A la conocida utilidad del tratamiento en la fase aguda o la crónica reciente<sup>2</sup> de esta enfermedad, los estudios comentados [1-2, 21] y otras observaciones [23-25] dan pie para pensar que el blanco poblacional a ser tratado podría ampliarse. Si bien algunos de estos estudios fueron no controlados y emplearon parámetros de cura discutibles dado la carencia de un *gold standard* diagnóstico, parece existir una eficacia moderada. Una serie de recomendaciones más recientes [21, 26-29] proponen el tratamiento para los casos agudos, congénitos, reactivados, niños infectados y pacientes hasta con 18 años de edad con enfermedad crónica. También se sugiere el tratamiento de adultos comprendidos entre 19-50 años de edad sin enfermedad avanzada, siendo opcional para aquellos con más de 50 años.

En la actualidad se hallan en la fase final de ejecución dos estudios aleatorizados que evalúan la eficacia del BZL versus placebo en pacientes crónicos, a nivel parasitológico, serológico como así también eventos clínicos primarios y secundarios. Uno de ellos es el BENEFIT [30], con pacientes reclutados en varios centros latinoamericanos. El otro es el Traena (Instituto Nacional de Parasitología Dr. M Fatala Chabén; ANLIS CG Malbrán y Ministerio de Salud), en el cual se han reclutado más de 500 pacientes crónicos procedentes de áreas urbanas de Buenos Aires con un tiempo de seguimiento de 7-10 [31]. Dichos estudios arrojarán una evidencia más concluyente al momento de elaborar pautas; puesto que se contará con datos provenientes de un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), el cual constituye el estándar metodológico para evaluar la eficacia de un compuesto.

A la par de los consensos que puedan establecerse, la decisión de tratamiento antiparasitario en pacientes crónicos seguirá siendo analizada desde la singularidad, con una adecuada justipreciación de riesgo/beneficio y monitoreo de los efectos tóxicos potenciales [32, 33].

La relevancia que reviste la Enfermedad de Chagas como problema de Salud Pública también se extiende a las cuestiones referidas a su estudio. Sumado a la escasa atracción que suscita para la industria farmacéutica, el control de los pacientes chagásicos se da en un contexto bastante desfortalecido, en términos de infraestructura y capacidad instalada, para los requerimientos que demanda la realización de ensayos clínicos. A ello se agregan dificultades inherentes a la patología en sí. Son claros los problemas vinculados al diagnóstico y monitoreo. El criterio estándar de cura sigue siendo la regresión a negatividad de los anticuerpos anti-*T. cruzi* por serología convencional [29]. A la dificultad de no contar con pruebas estandarizadas y protocolos que permitan obtener resultados comparables, se suma el hecho que conseguida la eliminación del parásito, los anticuerpos pueden persistir por otros 10 años antes de que se alcance la seronegatividad. Como contraparte, está bien documentado que individuos con infección confirmada fueron clasificados como dudosos o negativos tras la realización de varias pruebas serológicas [34-36].

Por otra parte si la medición de efectividad requiere criterios parasitológicos (frotis y microscopía estándar), en la enfermedad crónica los parásitos residen mayoritariamente en el tracto gastrointestinal, corazón u otros tejidos. De ello se desprende que para confirmar cura por tratamiento se requieren de mejores procedimientos de laboratorio [37]. En un futuro esto podría estar mitigado por la disponibilidad de técnicas moleculares en las cuales se está trabajando no sólo para optimizar su sensibilidad sino también para establecer pautas de consenso regional. Un estudio reciente en el cual participaron expertos en la disciplina de 16 países permitió identificar 4 métodos muy promisorios, los cuales podrían recomendarse como soporte diagnóstico alternativo, en distintas instancias de la patología, entre ellas los seguimientos post-

tratamiento [38].

En este contexto de adversidades el espacio terapéutico se termina poblando de ensayos clínicos pequeños que no logran la consistencia del típico ECA y con criterios muchas veces disímiles, fruto de los esfuerzos de investigadores capaces, tenaces y bien intencionados pero con recursos insuficientes. Aún así la información provista debe ser tenida en cuenta por cuanto la evidencia en líneas generales deriva de múltiples fuentes: experiencia personal, instancias formativas en los centros de salud, serie de casos, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos, *quasi*-experimentos, y en el podio los ECA. Sin que por ello vayamos a unirlo de un poder tiránico.

En este orden de cosas, la respuesta a si los estudios terapéuticos en Chagas son confiables, no puede ser dicotómica. En todo caso se trata de una escala ordinal en la que algunos estudios obtienen mejor calificación que otros. Los principios generales de la medicina basada en la evidencia permiten clasificar a la misma en distintos niveles en función de las características de las fuentes de información que llevan a conformarla. A partir de estas categorías surgen las recomendaciones, las cuales influirán sobre la práctica clínica a través de consensos, guías de procedimientos, puestas al día, y editoriales en revistas especializadas. La mayoría coincidirá que la provisión de cuidados de calidad requiere cuanto menos una práctica acorde con la mejor evidencia disponible en ese momento [39-41].

Es muy probable que durante el transcurso del presente año, los resultados de los estudios BENEFIT y TRAENA estén disponibles. Y los tan ansiados ECA de la grey "chagológica" verán la luz. Sabremos de reducción de riesgos, número necesario de pacientes a tratar, análisis por intención de tratar y por protocolo, entre otros aspectos. La evidencia, por su parte, habrá escalado un peldaño más, sobrevendrán nuevos consensos y quizás persista algún que otro disenso.

De todos modos el proceso por el cual la mejor evidencia deriva en un conocimiento trasladable al cuidado del paciente, es un recorrido con varias estaciones, cada una con sus propias particularidades cuyos aspectos más salientes se tratan en la próxima sección.

<sup>2</sup>Cuando la infección fue adquirida en los últimos 10 años, incluido los niños de hasta 12 años o adultos que han sido infectados ocasionalmente en las áreas endémicas o por transfusión de sangre.

### **Los ensayos clínicos y el marco contextual del acto médico**

Los criterios adoptados para la toma de decisiones terapéuticas han ido desplazándose, desde lo eminentemente empírico y sintomático, hasta lo fisiológico y modificador del desenlace de una enfermedad; en mayor parte debido al surgimiento del ECA. Gracias a este instrumento, la investigación clínica proveyó tratamientos racionalmente eficaces para una amplia gama de enfermedades. A la par de estos avances, fueron apareciendo voces disonantes respecto a la validez externa del ECA por cuanto una buena franja de los pacientes asistidos en la práctica diaria no refleja necesariamente la población de enfermos participantes del ECA, por el cual se recomienda tal o cual medicación. Así las cosas, sobre finales de los años 60 Schwartz y Lellouch propusieron diferenciar dos tipos de ensayos clínicos, el explicativo y el pragmático [42]. El primero analiza si la intervención puede ser efectiva mientras que el segundo apunta a determinar si tal tratamiento es operativo. Dicho en otros términos el ECA explicativo pondera el efecto del fármaco en circunstancias ideales mientras que el pragmático lo hace en las condiciones que usualmente se aplicará. Empero, el efecto de un tratamiento termina siendo el resultado de una interacción entre la intervención, el paciente y las circunstancias en las cuales se efectúa la medición. A raíz de ello la toma de decisiones en políticas de salud procura sopesar toda la evidencia disponible. Como ya fuera señalado, en pos de la mejor valoración posible sobre efectividad, los datos provistos por el ECA son valiosísimos pero la información proveniente de otros estudios es bienvenida. Si eficacia y efectividad van en la misma dirección reine la tranquilidad, cuando las mismas arrojan datos discordantes, es claro que el tratamiento funciona en algunas situaciones pero no en otras. Incluso, para el caso en que se llevan a cabo varios ECA respecto al mismo tipo de tratamiento, los resultados pueden ser disímiles. En situaciones donde sólo existe un estudio, carecemos de información sobre heterogeneidad, y una mayor prudencia es aconsejable.

En el intento constante de superación en cuanto al grado de certeza, los planteos más recientes señalan la necesidad de llevar adelante ensayos clínicos del mundo real (ECMR) con todo el rigor metodológico de los ECA convencionales, a modo de complemento y no como reemplazo [43]. Los ECMR podrían responder a cuestiones relevantes referentes al curso de la enfermedad bajo tratamiento, políticas de salud y proveedores de cuidados médicos. Probablemente se requerirán mayores tiempos de seguimiento y costos superiores, en aras de una información más fortalecida.

A la par de estos aspectos, es claro que el cuerpo de evidencia disponible para una determinada patología depende, a su vez, de dos cuestiones críticas, la prevalencia de la enfermedad y los recursos con que cuenta la población afectada para acceder al tratamiento. Consecuentemente en muchas entidades nosológicas la información disponible es exigua o cuanto menos no tan robusta, por ejemplo la Enfermedad de Chagas. En tales circunstancias los estudios *quasi*-experimentales adquieren otro tinte a la hora de establecer consensos terapéuticos, no obstante las objeciones efectuadas [44, 45].

Más allá de los planteamientos surgidos en torno al nivel de evidencia no debemos perder de vista el contexto en cual se inscribe esta problemática. Desde una visión macro, más que conocer la realidad, el conocimiento científico nos provee de una realidad. Mirar selectivamente, desarrollar una hipótesis y medir determinadas variables, excluye buena parte de la situación real. A menos que evaluemos ese universo todo el tiempo y de todas las maneras posibles, un elemento de ficción se inmiscuye en nuestro análisis. La utilidad de tales ficciones depende del científico y el entorno en el que se inserta (ver Introducción).

Y si hablamos de conocer tengamos presente que ello es el resultado de procesar la información exógena, combinarla con conocimientos endógenos y elaborar estructuras que nos posibiliten entender. A través de la razón podemos acceder al conocimiento, pero una racionalidad post-moderna revisada y menos ensalzada habida cuenta de las fuerzas irracionales que influyen sobre nuestro accionar.

Este ejercicio de disquisiciones y a veces hasta de preciosidades académicas arriba a un punto en que la síntesis se torna imperativa, porque el destino final de todo este entramado es el acto médico. Evento esencialmente humano en que los dos principales protagonistas, de un hecho cuyos orígenes se pierden en la historia, irrumpen en la escena. Por un lado el paciente quien en pleno uso de sus facultades, le asiste el derecho de tomar sus propias decisiones. Una cuestión que no

sólo hace a la autonomía sino a la integridad de la persona. Y en auxilio del enfermo desposeído de tal integridad, un médico intentando restituirla. Médico, entendido como persona de integridad, quien no sólo respeta la autonomía de enfermo, sino que a la vez es el depositario de la confianza que requiere este tipo de relación y en no pocas situaciones lleva al recorte de la autonomía por el propio paciente, "me pongo en sus manos doctor". El modo en que el clínico presenta los hechos, cuáles selecciona y recalca, cómo se ponderan los riesgos y beneficios es central para que los temores y ansiedades del paciente no estén sobredimensionados. La medicina, en definitiva, es esperanza en tiempos de desesperación.

### Conclusiones

La premisa Cartesiana sostiene que el conocimiento debe sustentarse en una base sólida para elevar su estatus y facilitarnos certezas. Dicha proposición que ha derivado en sobrados éxitos para las ciencias biomédicas, no deja de entrañar, sin embargo, cierta aversión a aceptar la incertidumbre y ambigüedad que suele rodear a tal accionar humano. Lejos de aborrecerla dichas cavilaciones deberían ser bien recibidas puesto que nos brindan la oportunidad de reflexionar en mayor profundidad. Pero en un mundo de información y expectativas cada vez mayores, hablar de inseguridades parece casi un desatino. En Medicina muy a menudo nos enfrentamos a cuestiones complejas y no lineales. Recurriendo a este arte de la probabilidad, según Osler, el médico evaluará riesgos, emitirá un pronóstico y recomendará un tratamiento; a través de la experiencia, su responsabilidad profesional y el paradigma reinante. Consenso construido a través de la evidencia entendida como una herramienta valedera para suplantar conjeturas con algunas certezas; interpretadas y adaptadas por el clínico a la singularidad de cada paciente. La Enfermedad de Chagas se inscribe perfectamente en este problemática. Al mismo tiempo, la reflexión ética en el manejo del enfermo chagásico agrega una instancia insoslayable, por cuanto estos pacientes no constituyen un grupo de poder.

Un viejo adagio sostiene que para hallar una originalidad debemos recurrir a un clásico. Austin Bradford Hill, quien proveyó los criterios de causalidad y el diseño del ECA, lo es a todas luces. En función de ello nos pareció atingente concluir con un pensamiento que hace gala de su agudeza y poder de síntesis.

*"All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time"*

Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300

### BIBLIOGRAFIA

1. Sosa Estani S, Segura E, Ruiz AM y col. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in indeterminate phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 526-9.
2. Andrade AL, Zicker F, Oliveira RM y col. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *T. cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
3. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, y col. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 594-7.
4. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, y col. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-62.
5. Sosa Estani S, Segura EL. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infection in the indeterminate phase: experience and current guidelines in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 1999; 59 (Suppl 2): 166-70.
6. Miranda L, Miranda I, Campos G, y col. Historia natural da forma crônica da doença de Chagas x tratamento específico. *Revista Centro-Oeste de Cardiologia*. 1994; 1: 25-9.
7. Fragata Filho AA, Boainain E, Silva MAD, y col. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da doença de Chagas com Benznidazol. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65 (Suppl 1): 71.
8. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, y col. Trypanocidal 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; 40:1-10.
9. Fabbro D, Olivera V, Bizai ML, y col. The humoral response against P2 $\beta$  from *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic individuals: its relation with anti-parasite treatment and myocardial damage. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84: 575-80.
10. Gallerano RSR. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001; 30: 289-96.
11. Ianni BM, Arteaga E, Mady C, y col. Uso do benznidazol em chagasicos na forma indeterminada: resultados a longo prazo. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61 (Suppl II): 130-8.
12. Macedo V, Silveira CA. Perspectivas da terapêutica específica na Doença de Chagas. "Experiências na forma indeterminada". *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; 20 (Suppl II): M-24.
13. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. Primer simposio virtual de Cardiología. 2001. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2574/tnn2574.htm> Último acceso: Enero 2011.
14. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, y col. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 111-18.
15. Storino R, Auger S, Wojdyla D y col. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2.260 pacientes. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66:17-39.
16. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP y col. 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; 30: 139-44.
17. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S y col. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2002; 1: CD003463.

18. Reyes PA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD004102.

19. Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Moreno S, y col. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 1139-47.

20. Schapachnik E, Freilij H, Altcheh J. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. En: Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología II. Buenos Aires: Ed GEDIC; 2001. Cap 12, p 274-289.

21. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, y col. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med 2006; 144: 724-34.

22. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research. Houghton Mifflin, Boston, 1963.

23. Pereira-Chiocola VL, Fragata-Filho AA, Levy AM, y col. Enzyme-linked immunoassay using recombinant trans-sialidase of *Trypanosoma cruzi* can be employed for monitoring of patients with Chagas' disease after drug treatment. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 826-30.

24. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: Experiences in Argentina. Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 583-7.

25. De Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, y col. Detection of parasitemia profiles by blood culture after treatment of chronic *Trypanosoma cruzi* infection. Parasitol. Res 2006; 99: 379-83.

26. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, y col. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. JAMA 2007; 298: 2171-81.

27. Estani SS, Segura EL. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infection in the undetermined phase: experience and current guidelines of treatment in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94 (Suppl 1): 363-5.

28. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease). In: Tyler KM, Miles MA, eds. American Trypanosomiasis. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers; 2003:117-25.

29. WHO. Control of Chagas disease. World Health Organ. Brasilia, Brazil. Tech Rep Ser 2002; 905: 1-109.

30. Marin-Neto JA, Rassi A, Morillo CA, y col. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). Am Heart J 2008; 156: 37-43.

31. Prado N, Hernández Y, De Rissio AM, Esteva M, Riarte A. Efectos adversos por la acción del benznidazol en pacientes adultos con Enfermedad e Chagas crónica incluidos en un ensayo cerrado aleatorizado. VIII Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias; 2-5 de noviembre 2008. Revista Médica de Rosario 74 (Supl). S15, 2008.

32. Rassi A Jr, Dias JC, Marin-Neto JA y col. Challenges and opportunities for primary secondary and tertiary prevention of Chagas disease. Heart 2009; 95: 524-34.

33. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, y col. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther 2009; 7: 157-63.

34. Wincker P, Bosseno MF, Britto C, y col. High correlation between Chagas' disease serology and PCR-based detection of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA in Bolivian children living in an endemic area. FEMS Microbiol Lett 1994; 124: 419-23.

35. Salomone OA, Basquiera AL, Sembaj A, y col. *Trypanosoma cruzi* in persons without serologic evidence of disease, Argentina. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1558-62.

36. Gutierrez R, Angulo VM, Tarazona Z, y col. Comparison of four serological tests for the diagnosis of Chagas disease in a Colombian endemic area. Parasitology 2004; 129: 439-44.

37. Medecins Sans Frontieres. International meeting: new diagnostic tests are urgently needed to treat patients with Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41: 315-9.

38. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, y col. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. PloS Neglected Trop Dis 2011; 5: e931.

39. Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ y col. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. BMJ 2000; 320: 954-5.

40. Atkins D, Eccles M, Flottorp S y col. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004; 4: 38.

41. Guyatt GH, Oxman AD, Schönemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011; 64: 380-2.

42. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis 1967; 20: 637-48.

43. Freemantle N, Strack T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. J Clin Epidemiol 2010; 63:1053-8.

44. Feinstein A. The role of observational studies in the evaluation of therapy. Stat Med 1984; 3: 341-5.

45. Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. J Clin Epidemiol 2008; 61: 207-8.

## Curriculum del Dr. Oscar A. Bottasso

- Médico, egresado el 13 de Diciembre de 1977, título expedido por la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR.
- Tesis Doctoral: Título: Alteraciones de la respuesta inmune inducida por el *Mycobacterium leprae* en humanos y en la rata. Facultad de Ciencias Médicas de Rosario, 1990.
- Estudios post-doctorales: Unite 196 INSERM "Interférons et Cytokines" del Institut Curie de Paris, 1991 y Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases UNDP/World Bank/WHO. Ginebra, Octubre de 1992.
- Profesor Asociado del Área Instrumental Metodología de la Investigación Científica de la Carrera de Medicina.
- Co-Responsable Académico del Área Instrumental Metodología de la Investigación Científica.
- Experto en la Asignatura Defensa (3er año de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de Rosario, desde 2004.
- Director del Curso de Inmunología Básica (Materia optativa del ciclo clínico), comprendida en el Reglamento de Docencia Libre (Res.CD 593/95), desde 1997-2003.
- Participación en el dictado de las Materias de la oferta curricular del Doctorado en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas: Inmunopatología (Director), desde 1998 y metodología de la Investigación Científica, co-responsable del módulo "Tópicos sobre metodología y ética para la conducción de ensayos clínicos", desde 1998.
- Curso de Inmunología Clínica. Escuela de Graduados de la Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR (Co-

Director), desde 1998.

- Miembro de la Carrera del Investigador, Categoría "B" (equivalente a Principal, del Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Rosario.
- Miembro de la Carrera del Investigador Clínico del CONICET, categoría principal.
- Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Inmunología.
- Miembro Titular de la Sociedad de Biología de Rosario.
- Secretario de la Sociedad Argentina de Inmunología. Período Junio 1984/Junio 1986.
- Vocal Titular de la Sociedad Argentina de Inmunología. Junio 1986/Junio 1988 Junio 1996/Junio 1998.
- Presidente de la Sociedad Argentina de Inmunología Nov.2002-Nov 2004.
- Vice-Presidente de la Sociedad Argentina de Protozoología, 2008-2010.
- Mas de 100 trabajos completos publicados en revistas internacionales de circulación primaria.
- Mas de 28 resúmenes publicados en revistas científicas de circulación periódica (presentaciones en reuniones científicas, en los últimos 5 años.
- Mas de 75 publicaciones en actas de comunicaciones presentadas en congresos, reuniones y simposios.
- Mas de 5 libros o capítulos de libros.

### Publicación: Octubre 2011

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el conferencista o por expertos en el tema a través de la lista de **Enfermedad de Chagas**.  
Llene los campos del formulario y oprima el botón "Enviar".

Ver mensajes: [Septiembre](#) - [Octubre](#)

Preguntas, aportes o comentarios:

Nombre y apellido:

Pais:

Dirección de E-Mail:

Confirmación Dirección de E-Mail: