

**ALTERACIÓN DE TRANSAMINASAS EN
PACIENTES ADULTOS CON CHAGAS
TRATADOS CON BENZNIDAZOL EN LA
PLATAFORMA CHAGAS CERCADO
COCHABAMBA 2016**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA JUAN MISAEL SARACHO
SECRETARIA DE EDUCACIÓN CONTINUA
DIRECCION DE POS GRADO
POS GRADO EN SALUD**



Tesis de maestría

**ALTERACIÓN DE TRANSAMINASAS EN PACIENTES ADULTOS CON
CHAGAS TRATADOS CON BENZNIDAZOL EN LA PLATAFORMA
CHAGAS CERCADO COCHABAMBA 2016**

Por:

Lic. Elena Mery Arteaga Terrazas

**Tesis presentada a consideración de la Universidad Autónoma Juan
Misael Saracho, como requisito para la obtención del título de
Maestría en Bioquímica clínica y microbiología**

Cochabamba – Estado Plurinacional de Bolivia

2019

El tribunal calificador de este trabajo no se solidariza con la forma, términos, modos y expresiones, vertidas en el mismo, siendo esta responsabilidad del autor (a)

APROBADO:

SECRETARIO EDUCACIÓN CONTINUA

TRIBUNAL:

Msc. Jeanneth María Escobar Zuasnabar

Ph.D. Cossette Sanches Canedo

Msc. Evelin Edith Aquino Rojas

DEDICATORIA:

Primero a Dios por todas las bendiciones que me regala día a día y por permitirme llegar hasta aquí, por su infinita bondad. A mis queridos padres Marcelino Arteaga Romero, Emilia Terrazas Balderrama, por todo el esfuerzo que hicieron en darme una profesión, por su amor, por estar conmigo en todo momento y por confiar en mí. A mi esposo Percibal Garrón por su amor, paciencia, colaboración y por estar conmigo en los buenos y malos momentos. A mis Niñas Dasha y Thais Garrón Arteaga por ser el motor de mi vida, por ellas es que busco superarme como profesional. A mis queridas hermanas Jimena, Sonia, Mirtha y Mónica Arteaga Terrazas, por todo su cariño, colaboración y paciencia.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos:

- ✚ A Dios por bendecirme y darme sabiduría para llegar hasta donde he llegado y por hacer realidad este reto más de mi vida profesional.
- ✚ A mi docente-tutor Dr. Jorge Coro, por impartirme sus conocimientos y ser el pilar fundamental para la elaboración de este trabajo.
- ✚ A Dr. Faustino Torrico (Presidente de la FUNDACION CEADES) y Dr. Daniel Lozano Beltrán (Responsable de Asuntos Administrativos FUNDACION CEADES) por permitirme trabajar en la institución CEADES, por su valiosa colaboración y guiarme con sus conocimientos.
- ✚ A Dra. Wilma Chambi y Goretti Rojas por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia, por su apoyo incondicional y motivación han logrado que este trabajo se concrete.
- ✚ A Dr. Jimmy Pinto, Lic. Sheyla Gamboa, por compartir conmigo sus conocimientos, por su apoyo incondicional y motivación.
- ✚ Al Ing. Mario Castellón por su contribución en la presente tesis.

✚ A Dra. Ruth Saravia por su colaboración.

✚ A todo el personal de la Fundación CEADES: Lic. Félix Marca, Sr. Santiago Zelada, Dra. Goretti Rojas, Dra. Karen Toledo, Dra. Lilian Pinto, Dra. Roxana Challapa, Dr. Mirko Rojas, Dra. Ruth Saravia, Ing. Mario Castellón, Lic. Karina Jaillita, Lic. José Parra y Sra. Martha Prado

✚ A mis queridos amigos (as): Goretti Rojas, Karen Toledo Lilian Pinto, Alejandra Pérez, Mary Cruz Torrico, Marco A. Solano, Felix Marca, Santiago Zelada, Libio Numbela, Sheyla Gamboa, Yurly Escobar, Wilma Chambi, Jimy Pinto, Gimena Rojas, Nilse Mendoza, Rose Marie Arze, Fabiola Butrón, Lucia Barra, Juana Montaña, Jheaneth Vallejos, Jimena Del Callejo.

Son muchas las personas que formaron parte de mi vida profesional, a las que quiero agradecerles su amistad, consejos, apoyo y motivación; algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar donde estén, quiero darles las gracias por formar parte de mi vida.

INDICE GENERAL

<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	<u>1</u>
<u>1. CAPÍTULO: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</u>	<u>3</u>
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	4
1.3. OBJETIVOS	5
1.3.1. OBJETIVO GENERAL	5
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
<u>2. CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO.....</u>	<u>7</u>
2.1 MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	7
2.1.1 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	7
2.1.1.1 FASE AGUDA.....	8
2.1.1.2 FASE CRÓNICA.....	8
2.1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN	9
2.1.1.4 SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	9
2.1.1.5 TRANSMISIÓN	10
2.1.1.6 CONTROL Y PREVENCIÓN	10
2.1.1.7 TRATAMIENTO	11
2.1.2 EL BENZNIDAZOL.....	13
2.1.2.1 PRESENTACIÓN:.....	14
2.1.2.2 DOSIFICACIÓN:.....	15
2.1.2.3 EFECTOS ADVERSOS DEL BENZNIDAZOL.....	15
2.1.2.4 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DÉRMICA.	16
2.1.2.5 POLINEUROPATÍA.....	16
2.1.2.6 ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS	16
2.1.2.7 TRASTORNOS DIGESTIVOS Y HEPÁTICOS	17

2.1.3	INDICACIÓN DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES	17
2.1.4	INDICACIONES PARA EFECTUAR TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS.....	18
2.1.5	LOS FÁRMACOS Y EL HÍGADO.....	20
2.1.6	PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA (PFH)	22
2.1.6.1	ENZIMAS EN EL PLASMA.....	23
2.2	MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	25
2.3	ALCANCE DEL ESTUDIO	28
2.4	HIPÓTESIS	28
<u>3.</u>	<u>CAPÍTULO: DISEÑO METODOLÓGICO.....</u>	<u>29</u>
3.1.	TIPO DE ESTUDIO	29
3.2.	UNIVERSO.....	30
3.3.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
3.3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
3.3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	30
3.4.	UNIDAD DE ANÁLISIS.....	31
3.5.	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	31
3.6.	MUESTRA:	31
3.7.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	32
3.7.1.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL OBJETIVO 1.....	32
3.7.2.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL OBJETIVO 2.....	33
3.7.3.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL OBJETIVO 3.....	34
3.8.	RECOLECCIÓN DE DATOS, FUENTES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	36
3.9.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
3.10.	ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	40
<u>4.</u>	<u>CAPÍTULO: RESULTADOS ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....</u>	<u>42</u>
4.1.	EDAD, SEXO Y DOSIS DE BENZNIDAZOL EN PACIENTES ADULTOS CON CHAGAS	42
4.2.	CAMBIOS EN LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS ENTRE LOS CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO 46	
4.3.	ASOCIACIÓN DE LOS CAMBIOS EN LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS CON LA EDAD, EL SEXO Y LAS DOSIS DE BENZNIDAZOL.....	50

5.	<u>CAPÍTULO: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</u>	<u>52</u>
5.1.	CONCLUSIONES.....	52
5.2.	RECOMENDACIONES	52
	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>54</u>
6.	<u>ANEXO</u>	<u>58</u>

Índice de tablas

TABLA 1. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN EDAD, PLATAFORMA CERCADO 2016...	42
TABLA 2. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN SEXO, PLATAFORMA CERCADO 2016	43
TABLA 3. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN DOSIS DIARIA DE BENZNIDAZOL PLATAFORMA DE CERCADO 2016	44
TABLA 4. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN DOSIS TOTAL EN G. PLATAFORMA DE CERCADO 2016	45
TABLA 5. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE AST POR CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016	46
TABLA 6. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE AST EN EL 1ER Y 3ER CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016	47
TABLA 7. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE ALT POR CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016	48
TABLA 8. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE ALT EN EL 1ER Y 3ER CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016.....	48
TABLA 9. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE AST EN EL 1ER Y 3ER CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016.....	50
TABLA 10. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE ALT EN EL 1ER Y 3ER CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016.....	51

Índice de gráficos

GRÁFICO 1. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN EDAD, PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343).....	42
GRÁFICO 2. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN SEXO, PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343).....	43
GRÁFICO 3. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN DOSIS DIARIA EN MG. PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343)	44
GRÁFICO 4. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN DOSIS TOTAL EN G. PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343)	45
GRÁFICO 5. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE AST POR CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343)	46
GRÁFICO 6. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHAGAS SEGÚN VALORES DE ALT POR CONTROL PLATAFORMA DE CERCADO 2016 (N=343)	48

Glosario.

AST/GOT: Aspartato Aminotransferasa

ALT/GPT: Alanina Aminotransferasa

BNZ: Benznidazol.

EC: Enfermedad de Chagas

GGT: Gamaglutamil transferasa

ALP: Fosfatasa alcalina

LSN: Límite superior de la normalidad

LDH: Deshidrogenasa láctica

EA: Eventos adversos

UNICAMP: Universidad Estatal de Campinas

mg: Miligramos

g: Gramos

U/L: Unidades internacionales/Litro

RESUMEN

Objetivo: Determinar alteraciones de transaminasas en pacientes adultos con diagnóstico de Chagas, tratados con benznidazol en la Plataforma Chagas Cercado Cochabamba durante la gestión 2016.

Material y Métodos: Estudio descriptivo correlacional, transversal, retrospectivo y no experimental en el que se aplicó un instrumento de recolección de datos que incluye variables sobre los pacientes, el tratamiento de la enfermedad de Chagas y las alteraciones en las transaminasas.

Resultados: En promedio la edad fue de 36 años, el 63 % fueron menores de 40 años, el 66 % fueron del sexo femenino.

La media de dosis diaria de benznidazol fue de 324 mg/día, y el promedio de dosis total fue de 21,5 gramos con un coeficiente de variabilidad de 34 %.

Existe un incremento de las concentraciones de AST/GOT por encima de 37 U/L: En el primer control se tiene 11 %, en el segundo se incrementa al 17 % y en el tercero hasta un 20 %. Del mismo modo, se observa un incremento de las concentraciones de ALT/GPT por encima de 40 U/L: En el primer control se tiene 23 %, en el segundo se incrementa a 26 % y en el tercero se alcanza hasta un 32 %. Estas diferencias para la AST/GOT y ALT/GPT han sido estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

No existe asociación significativa entre los valores de AST/GOT con la edad, el sexo, la dosis diaria, y la dosis total ($p > 0,05$).

No existe asociación significativa entre los valores de ALT/GPT con la edad y el sexo de los pacientes ($p > 0,05$).

Existe asociación significativa entre los valores de ALT/GPT con la dosis diaria y la dosis total ($p < 0,05$).

Conclusión: Existe asociación significativa entre los valores de ALT/GPT con la dosis diaria, y la dosis total ($p < 0,05$).

Palabras clave: Chagas, Benznidazol, Transaminasas.

Introducción.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*. Se encuentra sobre todo en zonas endémicas de 21 países de América Latina, donde se transmite a los seres humanos principalmente por las heces de insectos triatomíneos conocidos como vinchucas, chinches o con otros nombres, según la zona geográfica. La infección también se puede adquirir mediante transfusión de sangre, transmisión congénita (de la madre infectada a su hijo) y órganos donados, aunque estos modos de transmisión son menos frecuentes.(1)

Los síntomas pueden ser fiebre, dolor de cabeza, agrandamiento de ganglios linfáticos, palidez, dolores musculares, dificultad para respirar, hinchazón y dolor abdominal o torácico en la fase aguda y trastornos cardíacos y alteraciones digestivas (típicamente, agrandamiento del esófago o del colon), neurológicas o mixtas en la fase crónica. Con el paso de los años, la infección puede causar muerte súbita o insuficiencia cardíaca por la destrucción progresiva del músculo cardíaco.

La infección por *Trypanosoma cruzi* se puede curar si el tratamiento se administra al poco tiempo de producirse la infección.

En el departamento de Cochabamba la enfermedad de chagas es un problema de salud pública importante con gran impacto socio económico, debido a que la prevalencia es del 14% de la población en general (Programa Chagas Cochabamba BoletínN°1 2018).

En la fase crónica de la enfermedad, un tratamiento antiparasitario puede frenar o prevenir la progresión de la enfermedad.

La enfermedad de Chagas causada por *Tripanosoma cruzi*, se trata con benznidazol, que tiene la desventaja de presentar eficacia parcial y alta toxicidad que van desde reacciones de hipersensibilidad a aplasia de la médula ósea. (1)

El benznidazol es un derivado nitroimidazólico tripanocida que se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. A las 2-4 horas se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas, que van disminuyendo luego con una semivida de 12 horas aproximadamente. El benznidazol se metaboliza parcialmente en el organismo y todos los metabolitos se eliminan rápidamente por la orina y las heces. A los pacientes con insuficiencia hepática, renal o hemática sólo se les deberá administrar el medicamento bajo estricta supervisión médica (2)

Ante la importancia del tratamiento de la enfermedad de Chagas en su fase crónica para mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes es importante conocer las características en nuestro medio respecto a las reacciones colaterales y adversas de uno de los pocos medicamentos para su tratamiento específico como es el benznidazol, en ese contexto en esta investigación se busca Identificar los cambios en los niveles de transaminasas en pacientes adultos con diagnóstico de Chagas tratados con benznidazol en la plataforma de Cercado en el año 2016.

1. CAPÍTULO: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La Plataforma de atención integral a pacientes adultos con enfermedad de Chagas Cercado es una Institución que cuenta con un equipo profesional conformado por médicos, bioquímicos y enfermeras para brindar una atención integral gratuita incluyendo consejería, consulta médica, diagnóstico, estudios complementarios (Electrocardiograma - Laboratorio), tratamiento específico para la enfermedad de Chagas, seguimiento durante el tratamiento, manejo de efectos adversos, orientación y control anual.

El BNZ es el principal medicamento usado en el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes adultos, este medicamento puede provocar alteraciones en las transaminasas, por lo cual es importante identificarlas para evitar riesgos en el paciente. (2)

La enfermedad de Chagas es la tercera enfermedad parasitaria más común que causa daños a la salud humana, incluso un siglo después de su descripción por Carlos Chagas y los avances en su control, sigue siendo una enfermedad desatendida.(3)

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por Trypanosoma cruzi, el parásito causante de la enfermedad de Chagas, la mayoría de ellas en América Latina,(1)ya que esta enfermedad es endémica en 21 países de Latinoamérica, donde unos 70 millones de personas viven en áreas de riesgo. No obstante, con el aumento de las migraciones y los viajes internacionales, también se están declarando casos en Estados Unidos, Europa, Australia y Japón. Aunque en los últimos 30 años se ha avanzado mucho gracias al control vectorial en los países endémicos, existe una gran brecha en la disponibilidad y acceso al diagnóstico y tratamiento; se

crea que más de 95% de los infectados desconocen su estado y por supuesto tampoco han recibido tratamiento.(4)

Para tratar la enfermedad de Chagas (EC), un problema de salud mundial actual, solo se ha aprobado el uso de benznidazol y nifurtimox. En ambos casos, se puede producir alteraciones hematológicas y bioquímicas que requieren ser cuantificadas a fin de tomar las precauciones necesarias y evitar riesgos para el paciente. Estas alteraciones pueden provocar una pausa en el tratamiento (reanudándolo y terminándolo después). Según los estudios, se ha evidenciado la aparición de efectos adversos hasta en el 50% de los pacientes que son manejados con benznidazol, siendo los más frecuentes la dermatitis asociada a hipersensibilidad (no relacionada con la dosis del medicamento ni con la erradicación del parásito), la intolerancia gastrointestinal y la polineuropatía. (5 - 6)

Por lo mencionado, en nuestro medio y particularmente en la Plataforma Chagas Cercado-Cbba es prioritario conocer las alteraciones hepáticas que produce el benznidazol durante el tratamiento a los pacientes por lo que se formula la siguiente pregunta de investigación.

1.2. Formulación del problema

¿Existen alteraciones en los valores de transaminasas en pacientes adultos con diagnóstico de Chagas, tratados con benznidazol en la Plataforma Chagas Cercado-Cbba en el año 2016?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar las alteraciones de transaminasas en pacientes adultos con diagnóstico de Chagas tratados con benznidazol en la Plataforma Chagas Cercado-Cbba durante la gestión 2016.

1.3.2. Objetivos específicos

- Describir a los pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según edad, sexo y dosis de benznidazol.
- Identificar los cambios en los niveles de transaminasas en el primer, segundo y tercer control efectuados durante el tratamiento de Chagas.
- Identificar la asociación de los cambios en los niveles de transaminasas con la edad, el sexo y las dosis de benznidazol.

1.4. Justificación de la investigación

Gran parte de la verdadera carga económica de la enfermedad de Chagas puede ocultarse durante años, debido a que muchos de los individuos infectados pueden permanecer asintomáticos durante más de una década.

Muchas de estas personas desconocen que están infectadas porque no han sido diagnosticadas, dado que las pruebas de diagnóstico no son habituales. Sin embargo, una vez que comienzan a ocurrir los problemas clínicos como la cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca o mega vísceras, todos los gastos asociados al cuidado de la salud, la discapacidad y la muerte son de alto costo. Por otra parte, estos síntomas clínicos son crónicos y progresivos, lo que genera costos que se acumulan durante muchos años.

En este contexto el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad de Chagas con un control adecuado de las probables reacciones adversas a los

antiparasitarios contribuirá a implementar acciones más eficaces en la población, particularmente en la adherencia al tratamiento, por ello una de las alteraciones más frecuentes pero menos estudiadas son las alteraciones hepáticas producto de la administración del benznidazol, esta investigación con sus resultados brindará mayor aporte teórico sobre este aspecto.

La elaboración y aplicación de los instrumentos de recolección, una vez que se apliquen y se obtengan los datos podrán ser utilizadas en otros trabajos de investigación similares en la misma institución y también en otras instituciones con programas afines.

2. CAPÍTULO: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco teórico conceptual

2.1.1 La enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi*.

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, el parásito causante de la enfermedad de Chagas. La enfermedad de Chagas se encuentra sobre todo en zonas endémicas de 21 países de América Latina.

El costo del tratamiento de esta enfermedad sigue siendo considerable; solo en Colombia, el costo anual estimado en 2008 de la atención médica a todos los pacientes fue de aproximadamente US\$ 267 millones. Por otra parte, la fumigación de insecticidas para controlar los vectores costaría cerca de US\$ 5 millones al año, es decir, menos de un 2% de los costos de la atención médica.

La enfermedad lleva el nombre de Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, médico e investigador brasileño que la descubrió en 1909. (1)

Se reconocen las siguientes formas clínicas de la enfermedad de Chagas:

- Aguda
- Crónica

2.1.1.1 Fase aguda

El 95% de los casos agudos son asintomáticos. Generalmente afecta a los niños. Se caracteriza por el hallazgo de trypomastigotes sanguíneos del parásito en el examen directo, gota fresca o microconcentración.

Se asocia con fiebre de duración variable, malestar, linfadenopatía, hepato esplenomegalia, dolor muscular y articular, somnolencia, calambres, diarrea, edema, disturbios respiratorios, cianosis y coma. En el sitio de la inoculación puede presentarse una reacción inflamatoria (chagoma), si es en la cara, se presenta el signo de Romaña (edema bpalpebral unilateral, ganglio pre auricular aumentado de volumen).

En esta forma clínica puede ocurrir invasión de tejidos profundos, prueba de ello son los reportes de casos de miocarditis aguda en el Hospital General de Arequipa.

Se ha demostrado (por biopsias de los músculos gemelos) la presencia de nidos de amastigotes en tejido muscular, explicable por el tropismo de *T. cruzi* por el músculo cardíaco y esquelético, abriendo una posibilidad para el diagnóstico histopatológico. Este hallazgo permitió conocer mejor la evolución de la enfermedad.

2.1.1.2 Fase crónica

Las manifestaciones crónicas más frecuentes de la enfermedad de Chagas son las megaformaciones y las lesiones cardíacas. Las megaformaciones como el megaesófago y el megacolon descritas en nuestro país son similares a las descritas en otros países endémicos.

En la zona andina peruana, por encima de los 3500 m de altitud, se ha descrito el dolicomegacolon andino cuyas características clínicas y epidemiológicas, anatómicas e histológicas son diferentes del megacolon chagásico. En el megacolon andino la hipertrofia neuronal fue estadísticamente significativa sin denervación evidente, mientras que en el

megacolon chagásico hubo hipertrofia neuronal, pero la denervación fue estadísticamente significativa.

Los compromisos cardíacos con trastornos de la conducción e insuficiencia cardíaca tienen mal pronóstico y generalmente de curso fatal.

2.1.1.3 Epidemiología y distribución

La enfermedad de Chagas se encuentra principalmente en la parte continental de América Latina (y no en las islas del Caribe), pero en las últimas décadas se ha observado con mayor frecuencia en los Estados Unidos de América, Canadá, muchos países europeos y algunos del Pacífico Occidental. Esto obedece sobre todo a la movilidad de la población entre América Latina y el resto del mundo. (1)

2.1.1.4 Signos y síntomas

La enfermedad de Chagas tiene dos fases claramente diferenciadas. Inicialmente, la fase aguda dura unos dos meses después de contraerse la infección. Durante esta fase aguda circulan por el torrente sanguíneo una gran cantidad de parásitos. En la mayoría de los casos no hay síntomas o estos son leves y no específicos.

En menos del 50% de las personas picadas por un triatomíneo, un signo inicial característico puede ser una lesión cutánea o una hinchazón amoratada de un párpado. Además, pueden presentar fiebre, dolor de cabeza, agrandamiento de ganglios linfáticos, palidez, dolores musculares, dificultad para respirar, hinchazón y dolor abdominal o torácico.

Durante la fase crónica, los parásitos permanecen ocultos principalmente en el músculo cardíaco y digestivo. Hasta un 30% de los pacientes sufren trastornos cardíacos y hasta un 10% presentan alteraciones digestivas (típicamente, agrandamiento del esófago o del colon), neurológicas o mixtas. Con el paso de los años, la infección puede causar muerte súbita por arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca progresiva por destrucción del músculo cardíaco y sus inervaciones. (1)

2.1.1.5 Transmisión

En América Latina, el parásito *T. cruzi* se transmite principalmente por contacto con las heces u orina infectadas de insectos triatomíneos que se alimentan de sangre. Por lo general, estos viven en las grietas y huecos de las paredes y los tejados de las casas mal construidas en las zonas rurales y suburbanas. Normalmente permanecen ocultos durante el día y por la noche entran en actividad alimentándose de sangre humana.

En general, pican en una zona expuesta de la piel, como la cara, y defecan cerca de la picadura. Los parásitos penetran en el organismo cuando la persona picada se frota instintivamente y empuja las heces o la orina hacia la picadura, los ojos, la boca o alguna lesión cutánea abierta.

T. cruzi también se puede transmitir:

- Consumo de alimentos contaminados por *T. cruzi*; por ejemplo, por contacto con heces u orina de triatominos o marsupiales;
- Transfusión de sangre infectada.
- Transmisión de la madre infectada a su hijo durante el embarazo o el parto.
- Trasplante de órganos provenientes de una persona infectada; y por accidentes de laboratorio. (1)

2.1.1.6 Control y prevención

No hay vacuna contra la enfermedad de Chagas. El método más eficaz para prevenirla en América Latina es el control vectorial. El cribado de la sangre donada es necesario para prevenir la infección por transfusiones sanguíneas y donación de órganos.

Originalmente (hace más de 9000 años), *T. cruzi* solo afectaba a los animales silvestres; fue después cuando se propagó a los animales domésticos y los seres humanos. A causa del gran número de animales silvestres que sirven de reservorio a este parásito en las Américas, no puede erradicarse.

En vez de ello, los objetivos de control consisten en eliminar la transmisión y lograr que la población infectada y enferma tenga acceso temprano a la asistencia sanitaria.

T. cruzi puede infectar a varias especies de triatomíneos, que en su gran mayoría viven en América. Según la zona geográfica, la OMS recomienda los siguientes métodos de prevención y control:

- Rociamiento de las casas y sus alrededores con insecticidas;
- Mejora de las viviendas y su limpieza para prevenir la infestación por el vector.
- Medidas preventivas personales, como el empleo de mosquiteros.
- Buenas prácticas higiénicas en la preparación, el transporte, el almacenamiento y el consumo de los alimentos.
- Cribado de la sangre donada.
- Pruebas de cribado en órganos, tejidos o células donados y en los receptores de estos.
- Cribado de los recién nacidos y otros niños de las madres infectadas, para diagnosticar y tratar tempranamente el problema. (1)

2.1.1.7 Tratamiento

Es importante la detección precoz de la fase crónica a fin de obtener mejor respuesta al tratamiento administrado según la patología manifiesta y así posibilitar una mejor sobrevida al chagásico crónico. Los trastornos cardiológicos y digestivos son variados y existen numerosos medicamentos y conductas médicas para enfrentar cada situación (insuficiencia cardíaca, arritmias, megas). Los mismos no son pasibles de generalización.

Las indicaciones de las drogas específicas son las siguientes:

- Forma aguda de cualquier naturaleza, incluyendo exacerbaciones en los inmunocomprometidos.
- Forma indeterminada en niños y adolescentes.

- Forma indeterminada en adultos y cardíaca incipiente asintomática;
- Transplantes de órganos.(8)

La enfermedad de Chagas puede tratarse con benznidazol, y también con nifurtimox, que matan al parásito. Ambos medicamentos son eficaces casi al 100% para curar la enfermedad si se administran al comienzo de la infección en la etapa aguda, incluso en los casos de transmisión congénita. Sin embargo, su eficacia disminuye a medida que transcurre más tiempo desde el inicio de la infección.

El tratamiento con estos medicamentos también está indicado en caso de reactivación de la infección (por ejemplo, por inmunodepresión) y en los pacientes al principio de la fase crónica.

Se debe ofrecer tratamiento a los adultos infectados, especialmente a los que no presentan síntomas, dado que el tratamiento antiparasitario puede evitar o frenar la progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión congénita en las embarazadas.

En esos casos, los posibles beneficios de la medicación para prevenir o retrasar el avance de la enfermedad de Chagas deben sopesarse contra la duración prolongada del tratamiento (hasta dos meses) y las posibles reacciones adversas (que se presentan hasta en un 40% de los pacientes tratados).

El benznidazol y el nifurtimox no deben administrarse a las embarazadas ni a las personas con insuficiencia renal o hepática. El nifurtimox también está contraindicado en personas con antecedentes de enfermedades del sistema nervioso neurológicas o trastornos psiquiátricos.

Además, puede ser necesario administrar un tratamiento específico para las manifestaciones cardíacas o digestivas. (1)

La Enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre, en su periodo agudo, o en el periodo crónico. Sólo se exceptúan del tratamiento los cardiopatas chagásicos con CoreBovis o insuficiencia cardíaca terminal. Existe consenso en aplicar terapia específica por la demostración de parásitos mediante la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *T. cruzi* en casos crónicos donde la microscopía óptica no los pesquise. El tratamiento en estos casos tiene rendimiento. En la actualidad se acepta que la terapia precoz es capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad. Debido a la cantidad de pacientes con enfermedad de Chagas, alrededor de 12 millones en el continente americano, su tratamiento es una solución a un problema de Salud Pública. (9)

2.1.2 El benznidazol

Es también un fármaco tripanomicida. Actúa uniéndose en forma covalente a los intermediarios de la nitrorreducción con los componentes del parásito, (ADN, lípidos y proteínas). Es eficaz en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica (10)

Existen evidencias claras de que la terapia antiparasitaria es efectiva en los casos agudos y crónicos. En etapa latente o indeterminada la prevención secundaria con fármacos antiparasitarios sería efectiva en algunos casos, por lo que se debe evaluar, caso a caso, de acuerdo a los antecedentes clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.(9)

La utilización del benznidazol, como el medicamento de primera línea para el tratamiento de Chagas en niños/as se justifica en base a los siguientes criterios:

- Este medicamento, hasta hace poco, era el único disponible en el mercado sudamericano.
- Existe una mayor experiencia publicada, en la utilización del benznidazol en el tratamiento de Chagas en pediatría.
- La toxicidad del medicamento, ha demostrado ser mínima, cuando se utiliza en niños de corta edad.

El benznidazol, producido por la ROCHE, comercialmente se presenta con diferentes nombres como "RADANIL", "RAGONIL" o "ROCHAGAN".

Es importante señalar que todos ellos, tienen como principio activo al benznidazol, y no existe ninguna diferencia (según el nombre) en su actividad biológica contra el parásito.

Se presenta en comprimidos de color blanco de 100 miligramos de sustancia activa cada uno y ranurados lo que permite que, con facilidad, se puede fragmentar en mitades o cuartos, para permitir una mejor dosificación y administración.

Los frascos que contienen los comprimidos son de color ámbar, para proteger al medicamento de la luz directa y en cada frasco vienen 100 comprimidos. El benznidazol debe ser protegido de la luz y de la humedad, por ello, los comprimidos que se entreguen a la madre o responsable del niño en tratamiento, deben estar dentro de un pequeño frasco opaco y bien cerrado.

El medicamento se puede disolver en algún líquido (agua, leche, jugo de frutas) para facilitar su administración al niño. En este caso se debe tener cuidado de re suspenderlo antes de administrar, pues puede quedar precipitado en el recipiente. El benznidazol se encuentra contraindicado en afecciones hepáticas, renales, neurológicas moderadas a severas, anemia, desnutrición y en pacientes inmunocomprometidos. La toxicidad del medicamento ha demostrado ser mínima, cuando se utiliza en niños de corta edad.

El benznidazol, es un medicamento que debe ser recetado por un médico que esté capacitado en su manejo y dosificación. (11)

2.1.2.1 Presentación:

- Comprimidos ranurados de 100mg. de producto activo.
- Viene en frascos con 100 o 500 comprimidos.
- Se debe conservar al abrigo de la luz de preferencia en un frasco opaco a la luz.

- Vida útil de 5 años (60 meses desde la fecha de su fabricación).(11)

2.1.2.2 Dosificación:

- 5mg./kg. /día durante 60 días distribuidos en dos tomas diarias.
- La dosis, puede variar hasta 7mg/kg/día, con el objeto de evitar el excesivo fraccionamiento del comprimido.
- Se debe tener especial cuidado en cumplir con la dosis prescrita y por ningún motivo juntar dosis de la mañana y de la noche en caso de olvido.
- Administrarlo de preferencia después de las comidas.(11)

2.1.2.3 Efectos adversos del benznidazol.

El personal de salud que sigue el tratamiento debe estar capacitado para detectar los efectos adversos del medicamento. Se deberá explicar a la madre o personas responsables sobre la posibilidad de estos efectos.

Para tratar la enfermedad de Chagas (EC), un problema de salud mundial actual, solo se ha aprobado el uso de benznidazol y nifurtimox. En ambos casos, los eventos adversos relacionados con los medicamentos no deseados (RAM) son frecuentes cuando estos medicamentos se usan en adultos en la etapa crónica. Las reacciones adversas producidas por el benznidazol cuando se utiliza en niños, son en general poco frecuentes y leves, sin embargo, todo el personal de salud y los padres o responsables del niño deben ser capaces de identificar estas reacciones para asumir las conductas recomendadas.(11)

Es fundamental la supervisión médica semanal durante el período de tratamiento. En caso de no contar con experiencia previa en el manejo de las drogas parasiticidas, buscar asesoramiento adecuado.

Se recomienda realizar un control de laboratorio pre tratamiento (hemograma, urea o creatinina y transaminasas). Durante el tratamiento se

debe mantener una abstención absoluta de bebidas alcohólicas aún en mínima cantidad.

Como indicador biológico, se debe notar la elevación de las transaminasas 3 veces el valor de parámetro normal y dos manifestaciones raras: leucopenia por debajo de 2500 (a expensas de neutropenia) y plaquetopenia.

Para disminuir el riesgo de aparición de efectos indeseables, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis graduales durante 4 días. El primer día administrar 1/4 de la dosis final. El segundo y tercer día 1/2 de la dosis óptima y en el cuarto día llegar a la dosis final. (8)

2.1.2.4 Reacciones de hipersensibilidad dérmica.

De intensidad variable (el efecto adverso más frecuente). Se observa alrededor del noveno día después de iniciado el tratamiento. Se caracteriza por lesiones cutáneas maculo papulares, rojizas, con descamación y prurito.

2.1.2.5 Polineuropatía

Caracterizada por parestesias, dificultades a la marcha, dolores en las extremidades, sensación de hormigueo, dolores musculares. Es muy probable que esta reacción adversa este en relación con la dosis de medicamento utilizado, por lo que nuevamente se recomienda respetar la dosis indicada por el médico y en ningún caso sobre pasar la misma o juntar las tomas.

2.1.2.6 Alteraciones hematológicas

Relacionada con un proceso de hipersensibilidad, se puede manifestar con fiebre sin foco aparente, petequias, palidez y mal estado general y a veces púrpura. En laboratorio se puede encontrar leucopenia, plaquetopenia, agranulocitosis y anemia. Afortunadamente la depresión intensa de la médula ósea es un acontecimiento muy raro y en todos los casos se indica la

suspensión inmediata del tratamiento y la referencia del caso a un centro hospitalario de tercer nivel.

2.1.2.7 Trastornos digestivos y hepáticos

En general a nivel digestivo se puede presentar náuseas, vómitos, epigastralgia, disminución del apetito o anorexia. (11)

2.1.3 Indicación de tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocompetentes

a. Chagas agudo:

Debe tratarse siempre, para prevenir complicaciones y la evolución a la fase crónica. Es en esta fase donde se ha demostrado la mayor eficacia de NFX y BNZ.

Nifurtimox se utiliza en dosis de 8 mg/kg/día, fraccionado cada 8 horas, durante 60 a 90 días. En niños se usa en dosis de 10 mg/kg/día, por el mismo período.

Benznidazol se usa en dosis de 5 mg/kg/día en dos dosis, durante 60 días en adultos. En niños bajo 40 kg de peso se utiliza 5-10 mg/kg/día, fraccionado en dos dosis, durante 30 días. En lactantes se utilizan dosis de 10 mg/kg/día, fraccionado cada 12 horas.

En la mujer embarazada: pesquisa serológica para la infección por T cruzi junto con el VDRL en el primer trimestre del embarazo y un seguimiento de los casos positivos, hasta confirmar o descartar el diagnóstico de infección congénita. Esta actividad debe realizarse en toda mujer en edad fértil o en mujeres gestantes de zonas endémicas y en mujeres con el antecedente de haber vivido en ellas.

b. Chagas crónico:

En una revisión sistemática de Cochrane se encontró que los derivados nitroimidazólicos modifican la evolución, comparándolos con población infectada que recibió placebo y otros agentes, por lo que se debe tratar en esta fase con fármacos antiparasitarios durante 2 a 3 meses, dependiendo del medicamento utilizado y el caso en particular. (10)

2.1.4 Indicaciones para efectuar tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos

Se debe iniciar el tratamiento antiparasitario en forma inmediata, ya sea en fase aguda o en reactivación, a fin de detener la multiplicación parasitaria y la diseminación tisular del parásito.

Se emplean los antiparasitarios clásicos, en dosis habituales, hasta que se logre reconstituir la respuesta inmune del hospedero (en algunos casos 60 días o más) Una vez normalizada la alteración del sistema inmune, entre ellos la relación CD4/CD8, se cambia el esquema antiparasitario de dosis terapéuticas a día por medio, balanceando los efectos parasiticidas con los efectos adversos. Los pacientes con SIDA, sin terapia anti-retroviral, son los más gravemente afectados. En ellos, una vez normalizados los niveles de CD4 con terapia específica antiviral, se puede emplear esquemas de mantención.

En el caso de pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, portadores de infección por T. cruzi, (los cuales recidivan hasta en 40% de los casos), el tratamiento se mantiene por dos años. En los receptores de órganos sólidos, debe tratarse por el período en que se utilicen los inmunosupresores y que tengan niveles de CD4 bajos para montar una adecuada respuesta inmune.

En estos pacientes, los fármacos más usados son los tradicionales, NFX y BNZ. De no responder al tratamiento habitual, se sugiere consultar a los expertos. En el modelo de pacientes expuestos a trasplante de órganos sólidos se pueden producir diversas situaciones, tales como primoinfecciones y reactivaciones, por lo cual es importante hacer un buen tamizaje donante-receptor, previo al trasplante.

Las manifestaciones clínicas de la reactivación difieren habitualmente de las de fase aguda (primoinfección), por lo cual es muy relevante el monitoreo de los pacientes post trasplante. En ambas situaciones, el receptor que recibe un órgano de donante chagásico o bien un receptor chagásico reactivado, se puede indicar terapia con NFX o BNZ.

Además, medicamentos como NFX, BNZ, son eficaces para negativizar parcialmente las parasitemias, en aproximadamente 70% de los casos. Con ello:

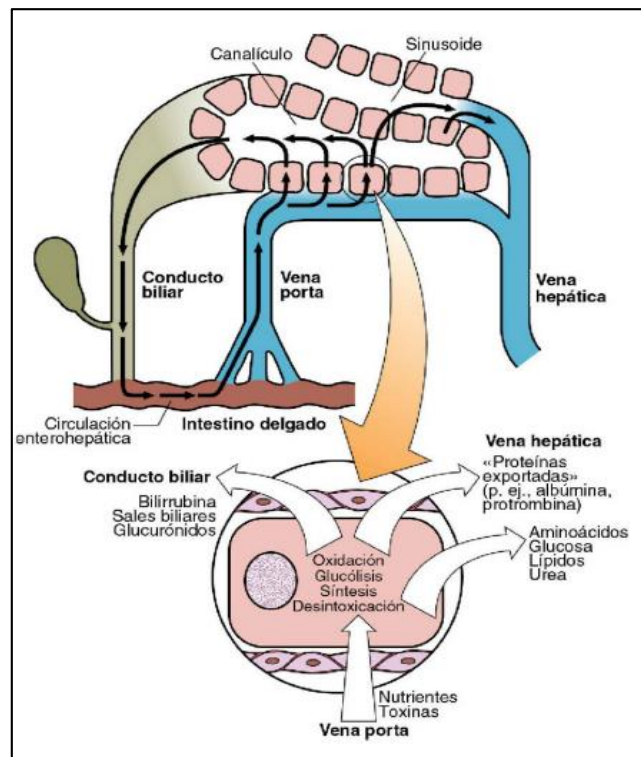
- Se previene la incidencia de cardiopatía o de alteraciones electrocardiográficas en aquellas personas infectadas. La incidencia encontrada es de 4,8%), los que presentan una mayor frecuencia de estas alteraciones.
- Se evita la progresión de la cardiopatía en pacientes con cardiopatías, leves y moderadas
- Disminuye la incidencia de complicaciones cardiológicas y se reduce la mortalidad atribuible a esta infección parasitaria.
- Todo lo anteriormente expuesto sería susceptible de ser obviado con la intervención terapéutica. (10)

2.1.5 Los fármacos y el hígado

El hígado desempeña funciones esenciales en la homeostasis de las proteínas, los hidratos de carbono y los lípidos. Las vías metabólicas del glucólisis, el ciclo de Krebs, la síntesis y degradación de aminoácidos, y los procesos de fosforilación oxidativa se llevan a cabo en los hepatocitos, células bien dotadas de mitocondrias.

El hígado posee un extenso sistema retículo endotelial en el que se sintetizan y se destruyen células sanguíneas. Las células hepáticas metabolizan, eliminan la toxicidad y excretan compuestos tanto endógenos como exógenos. Los productos hidrosolubles del metabolismo de nutrientes y toxinas se excretan hacia el árbol biliar, al igual que las sustancias que colaboran en el proceso de la digestión, como los ácidos biliares. .(12)

Funciones del hígado



El hígado tiene una importancia vital en el metabolismo intermediario y en la separación y eliminación de las sustancias tóxicas. Un daño leve no dará

señales de insuficiencia hepática, ya que tiene gran cantidad de reservas funcionales y, por tanto, las sencillas pruebas de la función hepática (p. ej., concentraciones de bilirrubina y de albúmina en el plasma) no indican casos de hepatopatía leve. (13)

Los fármacos son capaces de causar esteatosis primaria, necrosis o colestasis, de forma aguda o crónica. También se producen lesiones mixtas. La lesión hepática inducida por fármacos puede predecirse, y surge cuando se produce un metabolito tóxico por una reacción en fase 1 a una velocidad que supera la capacidad desintoxicante de la reacción en fase 2, como es el caso, por ejemplo, de una sobredosis de paracetamol.

Pero muchos fármacos también tienen efectos tóxicos cuando se usan a dosis terapéuticas; esta reacción (hepatotoxicidad idiosincrática) es impredecible e independiente de la dosis de fármaco administrada. Algunas reacciones idiosincráticas a los fármacos, como la lesión hepática inducida por halotano, tienen una base inmunológica: la fijación de un metabolito a una proteína de las células hepáticas altera sus características antigénicas y provoca una respuesta inmunitaria. Una sobredosis de paracetamol es causa importante de hepatopatía aguda grave.

Con relativa frecuencia, y como resultado de reacciones idiosincráticas, se producen grados leves de disfunción hepática, pero afortunadamente la hepatotoxicidad manifiesta es rara. Los análisis más sencillos de la función hepática son importantes para detectar la hepatotoxicidad cuando se llevan a cabo estudios de fármacos nuevos.

Otros efectos adversos de fármacos en el hígado son la fibrosis hepática o la cirrosis (especialmente con metotrexato), la formación de granulomas, la vasculopatía y la aparición de tumores. Al diagnosticar a pacientes que se presentan con ictericia o tienen pruebas anómalas de la función hepática, siempre se debe tener en cuenta la presencia de fármacos, incluyendo los productos de herboristería y otros remedios similares. (13)

2.1.6 Pruebas de función hepática (PFH)

El término «pruebas de función hepática» no es totalmente apropiado. Las PFH son determinaciones de componentes sanguíneos que proporcionan información sobre la existencia, la magnitud y el tipo de una lesión hepática. No sirven para valorar cuantitativamente la capacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones. Generalmente en las PFH se realizan las determinaciones en suero de bilirrubina, aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La concentración sérica de albúmina también puede ser útil para el estudio de la función hepática. .(12)

Estas pruebas bioquímicas sirven para diferenciar entre:

- Obstrucción del tracto biliar (Bilirrubina sérica total y fosfatasa alcalina)
- Lesiones hepato celulares agudas (Bilirrubina sérica, aminotransferasas AST y la ALT)
- Enfermedad hepática crónica.

La concentración de albúmina en suero mide de manera aproximada la capacidad sintética del hígado, aunque el tiempo de protrombina es mejor indicador de la misma. .(12)

Debe tenerse en cuenta que los rangos de normalidad de estas pruebas corresponden a los valores que tienen el 95% de las personas sanas.(14)

Además de las enfermedades hepáticas, las transaminasas pueden aumentar en otras situaciones. Aumentan un 40-50% en personas obesas y no varían habitualmente con las comidas. Con el ejercicio físico o el daño muscular, la AST aumenta de forma significativa y la ALT se eleva menos. Pueden aumentar cuando existe hemolisis, aunque menos que la deshidrogenasa láctica (LDH); la elevación de la AST en esta situación es mayor que la de la ALT.(14)

2.1.6.1 Enzimas en el plasma

Las enzimas que se emplean para la evaluación del hígado son la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa (anteriormente denominadas transaminasas y que se siguen abreviando AST y ALT, respectivamente), la fosfatasa alcalina (ALP) y la gamaglutamiltransferasa (GGT).

En general, estas enzimas no son indicadoras específicas de la disfunción hepática. La excepción es la isoforma hepática de la ALP, y la ALT es más propia del hígado que la AST. (13) En la ictericia obstructiva grave, la actividad plasmática de la ALP puede ser hasta de 10 veces el valor normal. (13)

La aspartato aminotransferasa (AST/GOT) y la alanina aminotransferasa (ALT/GPT) son unos indicadores sensibles de citólisis o daño celular hepático. La AST es una enzima citoplasmática y mitocondrial presente en los hepatocitos, pero también en células de otros tejidos (corazón, músculo esquelético y riñón). La ALT es exclusivamente citoplasmática y es más específica de la existencia de daño hepático o renal, ya que su concentración en el miocardio o en el músculo esquelético es menor. La vida media de la AST es de 17 h, y la de la ALT, de 47 h. Ambas enzimas puede variar ligeramente con la edad y con el sexo, aunque las variaciones suelen ser pequeñas entre los 25 y 60 años de edad. (14)

El aumento de la actividad de las aminotransferasas indica afectación celular; en los pacientes con hepatitis sus concentraciones en el plasma pueden estar 20 veces más altas que el límite superior de la normalidad (LSN).

Se aprecia un aumento de la actividad de la GGT tanto en la colestasis como en la lesión hepatocelular: esta enzima es un indicador sumamente sensible de enfermedad hepatobiliar, pero no es específica. Por eso, aunque en diversos tipos de hepatopatía se observan con frecuencia ciertos incrementos de actividad plasmática de la enzima, dichas actividades no son diagnósticas. Las enzimas AST y ALT suministran fundamentalmente la misma información, y muchos laboratorios determinan una sola de ellas, pero

a veces la AST está desproporcionadamente elevada en las hepatopatías de origen alcohólico.

Las actividades plasmáticas de las enzimas son muy útiles para seguir el avance de la hepatopatía una vez hecho el diagnóstico. Un descenso en la actividad de las aminotransferasas indica disminución del trastorno hepatocelular, y un descenso en la actividad de la ALP indica la resolución de la colestasis. No obstante, una disminución de la actividad de las aminotransferasas en la insuficiencia hepática grave puede inducir erróneamente a pensar en una mejoría, cuando en realidad se debe a la destrucción casi total de las células parenquimatosas. (13)

Además de las enfermedades hepáticas, las transaminasas pueden aumentar en otras situaciones. Aumentan un 40-50% en personas obesas y no varían habitualmente con las comidas. Con el ejercicio físico o el daño muscular, la AST aumenta de forma significativa y la ALT se eleva menos. Pueden aumentar cuando existe hemólisis, aunque menos que la deshidrogenasa láctica (LDH); la elevación de la AST en esta situación es mayor que la de la ALT.(14)

La utilidad en el análisis de enzimas es la siguiente:

a. Aminotransferasas (AST y ALT)

La actividad de dos aminotransferasas, la AST y la ALT, se utiliza mucho en la práctica clínica como indicador sensible, aunque no específico, de lesión hepatocelular aguda, independientemente de cuál sea su origen.

Entre las causas de lesión hepática se encuentran la hepatitis, sea cual sea el agente causal y la acción de sustancias tóxicas, incluida la sobredosis de fármacos. En algunas ocasiones estas lesiones también pueden ser debidas a shock, hipoxia grave o insuficiencia cardíaca aguda. .(12)

2.2 Marco teórico referencial

El año 2018 se publica un estudio realizado en la Universidad Estatal de Campinas (Unicamp) en São Paulo Brasil, con el propósito de informar los eventos adversos (EA) debidos al uso de BNZ como tratamiento específico para el Chagas, con un enfoque particular en los cambios hepáticos.

Este fue un estudio observacional de corte transversal que incluyó pacientes que fueron tratados con BNZ. Los registros médicos de los pacientes que se unieron al Grupo de estudio en la enfermedad de Chagas / UNICAMP / Brasil y se trataron con BNZ se revisaron para determinar los parámetros epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y de eventos adversos del medicamento.

Los 204 pacientes evaluados tenían una edad promedio de 40,6 años \pm 13,5 años, y 104 de ellos eran mujeres (50,98%). Catorce (6.86%) individuos estaban en la fase aguda de Chagas, y 190 (93.13%) estaban en su fase crónica. Eventos adversos se presentaron en 85 pacientes (41.66%), 35 (41.17%) de los cuales tenían eventos adversos relacionados con el hígado, caracterizados por una elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa. Otros eventos adversos observados incluyeron los siguientes: 48 casos de cambios cutáneos (56.47%), 8 casos de dolor epigástrico (9.41%), 7 casos de alteración sanguínea (8.23%) y 3 casos de neuropatía periférica (3.52%).

El tratamiento se interrumpió en 32 pacientes (37,64%) debido a eventos adversos. Los eventos adversos relacionados con el hígado secundario al uso de BNZ para el tratamiento específico de Chagas fueron frecuentes en este estudio y se caracterizaron por una elevación de las enzimas hepáticas. Por lo tanto, se sugiere que estas enzimas se controlen durante el tratamiento con benznidazol. (3)

Un estudio descriptivo prospectivo con 32 pacientes de Chagas crónica tratados con benznidazol entre enero de 2005 y abril de 2006 realizado en Brasil el año 2010 donde los datos que se recogieron fueron

sociodemográficos y clínicos a partir de cuestionarios, entrevistas y pruebas de laboratorio. Las muestras de sangre se recogieron antes, con 30 y 60 días de tratamiento.

En cuanto a los resultados hematológicos, se observaron alteraciones en el leucograma, donde el 60% de los pacientes presentaron un bajo conteo de leucocitos, con promedio 4.895 células por mm³ de sangre en el primer mes de tratamiento (30 días), recuperando los valores basales detectados antes del tratamiento en el final del tratamiento, después de 60 días (7.133 células por mm³ de sangre), debido al aumento del número de neutrófilos y linfocitos. Se observó un discreto aumento de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) durante el tratamiento, de 22,8 a 31,68U / L y de 15 a 30,5U / L, respectivamente.(15)

En España un estudio basado en reporte de un caso sobre reacción sistémica adversa al benznidazol. Relata que una mujer de 49 años, originaria de Bolivia (Santa Cruz), que vivió en España durante 9 años, se diagnosticó serológicamente en septiembre de 2014 con EC y en la fase crónica indeterminada sin compromiso digestivo o cardíaco, comenzó el tratamiento con benznidazol en abril de 2015. Su dosis diaria, que correspondió a su peso de 60 kg, fue de 300 mg (5 mg / kg / día). El paciente notó una placa eritematosa, dolorosa y con picazón, con un borde alto en la axila izquierda 4 días después de comenzar el tratamiento; esto aumentó gradualmente en tamaño. En el octavo día de tratamiento, informó dolor abdominal, náuseas y vómitos, malestar y distermia. En el examen físico, presentó fiebre de bajo grado (37.6°C), pápulas eritematosas con intenso picor en el abdomen y en la parte inferior de la espalda., y una adenopatía axilar izquierda palpable, móvil y dolorosa (4 cm de diámetro). El análisis de sangre mostró aumento de la proteína C reactiva (70.6 mg / L), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (92IU / L) y alanina aminotransferasa (ALT) (39IU / L), neutrofilia leve y eosinofilia.

El benznidazol puede inducir la elevación de los niveles de transaminasas y colesterol. Nuestro paciente mostró un aumento en los niveles de AST y ALT, que se normalizaron 7 días después de la interrupción del fármaco. (16)

Una investigación sobre el perfil tóxico del benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas crónica y factores de riesgo y comparación del producto de dos fabricantes diferentes donde se afirma que el benznidazol se considera la opción de tratamiento de primera línea contra la enfermedad de Chagas, el principal inconveniente es su perfil de toxicidad.

Los principales objetivos de este estudio fueron describir los eventos adversos (EA) en pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con benznidazol, determinar los factores de riesgo involucrados y comparar los perfiles tóxicos de dos preparaciones diferentes del medicamento de ELEA y Roche.

Un total de 746 pacientes fueron diagnosticados con la enfermedad de Chagas en un período de 5 años, y de estos 472 fueron tratados con benznidazol. Una alta proporción de pacientes ($n = 360$ [76%]) sufrió EA, siendo los más frecuentes los relacionados con hipersensibilidad (52,9% de los pacientes), cefalea (12,5%) y dolor epigástrico (10,4%). En 72 (12,7%) casos, el tratamiento se suspendió.

En general, las mujeres tuvieron una mayor incidencia de EA en comparación con los hombres (81,3% versus 66%, $P = 0.001$) y fueron sometidas a niveles más altos de eventos relacionados con la hipersensibilidad.

Los eventos dermatológicos, las manifestaciones del tracto digestivo y los síntomas generales tuvieron una mayor probabilidad de aparecer alrededor del día 10 y los EA neurológicos alrededor del día 40 después de comenzar el tratamiento.

Con respecto a la función hepática y las pruebas hematológicas, la mayoría de los pacientes no sufrieron perturbaciones significativas del hígado.

Enzimas o recuentos sanguíneos alterados. Sin embargo, 14 pacientes sufrían de neutropenia y 14 pacientes tenían niveles de aminotransferasa que eran más de cuatro veces el límite superior del rango normal. Los pacientes tratados con el producto de benznidazol ELEA experimentaron más artromialgia, neutropenia y trastornos neurológicos (principalmente parestesias) que los tratados con el producto de Roche. Ambos productos farmacéuticos dieron como resultado aproximadamente el mismo porcentaje de retiros permanentes.(17)

2.3 Alcance del estudio

El estudio es de nivel descriptivo, en el cual se realiza una caracterización de los pacientes con diagnóstico de Chagas en variables demográficas como la edad y el sexo, la dosis de benznidazol y los niveles de transaminasas y es correlacional por que se determinará el grado de asociación entre la alteración de las transaminasas hepáticas con la dosis de benznidazol

2.4 Hipótesis

H_0 = No Existe alteraciones de las transaminasas durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol

H_1 = Existe alteraciones de las transaminasas durante el tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol

3. CAPÍTULO: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio

- Por el alcance o nivel de investigación es descriptivo porque primeramente se analizan las variables en forma individualizada, sin buscar la asociación o relación entre ellas. Posteriormente se aplican medidas estadísticas con el fin de determinar si existe asociación significativa entre la dosis de benznidazol con la alteración de transaminasas.
- La tesis por el enfoque de investigación es cuantitativa, porque se incluyen variables que se pueden cuantificar (enumerar, contar, etc.) como la edad el sexo la dosis de benznidazol y los niveles de transaminasas.
- En cuanto al tiempo de recolección de datos es retrospectiva ya que la información se registró en un periodo anterior a la elaboración del proyecto de investigación
- Respecto al número de medidas realizadas, el estudio aplicó las medidas correspondientes sobre la variable en estudio en tres momentos diferentes por lo que el estudio es longitudinal.
- En cuanto al rol de la investigadora es una investigación no experimental la misma que puede definirse como la investigación que se realiza sin manipular deliberadamente variables. es decir, se trata de un estudio donde no hacemos variar en forma intencional algunas variables para ver su efecto en otras.

3.2. Universo

Son todos los pacientes con diagnóstico de Chagas registrados en la plataforma de atención integral de Cochabamba.

3.3. Criterios de Selección

Con frecuencia, no se puede obtener información de toda la población, sino tan sólo de unidades que cumplen una serie de características que son los criterios de inclusión/exclusión. La muestra se obtiene de la población de estudio, por lo que debe recordarse que las conclusiones extraídas de la muestra son generalizables a esta población y no al universo (18) y para delimitar esta población de estudio es necesario definir los criterios de selección de unidades de análisis.

3.3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes:
- Registrados en la plataforma Chagas Cochabamba-Cercado en el año 2016
- Con diagnóstico de Chagas positivo.
- Con registro de valoración de Transaminasas GOT/GPT en tres controles durante el tratamiento.
- Con registro de sexo y edad entre 18 y 60 años.
- Con registro de dosis diaria de benznidazol.
- Con registro de dosis total de benznidazol durante el tratamiento.

3.3.2. Criterios de exclusión.

- Registrados en un periodo distinto al del estudio.
- Sin registros de transaminasas ni de benznidazol.

3.4. Unidad de análisis.

En base a los criterios de inclusión y de exclusión, la unidad de análisis está conformada por pacientes con diagnóstico de Chagas con registro de Aspartatoaminotransferasa y Alaninaaminotransferasa (GOT/GPT) en tres controles durante el tratamiento, sexo, edad, dosis diaria y total de benznidazol en el año 2016

3.5. Población de estudio.

Tomando en cuenta que la población de estudio es aquella sobre la cual pretendemos que recaigan los resultados o conclusiones de la investigación (19), en nuestro caso de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión y a la unidad de análisis el tamaño de la población de estudio son 343 pacientes

Es necesario mencionar que en esta investigación se trabaja con la “población accesible” es decir la que acude y se registra. Como menciona Fathalla MF (OPS), esta población no necesariamente representa a la población de toda la comunidad ya que no todas las personas acuden al consultorio al laboratorio o al hospital en el tiempo de estudio. (20). Por esta razón es que los resultados serán generalizables solo a la población registrada en la institución.

3.6. Muestra:

Para la selección de pacientes se realizará un muestreo no probabilístico y consecutivo.

Es no probabilístico porque no todos los pacientes con enfermedad de Chagas registrados en la plataforma de atención integral tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados si n solo los que fueron registrados en el periodo de estudio que corresponde a la gestión 2016; y es consecutivo porque en este periodo de estudio se incluyen a todos los pacientes que

cumplan con los criterios de selección en forma consecutiva del primer paciente al último.(21)

En este tipo de muestreo si se siguen los criterios técnicos y los criterios de inclusión y exclusión, existe una aproximación aceptable a las características de la población de estudio, aunque es necesario remarcar que las pruebas estadísticas en muestras no probabilísticas tienen un valor limitado a la muestra en sí, mas no a la población (22)

3.7. Operacionalización de Variables

3.7.1. Operacionalización de variables del objetivo 1

Describir a los pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según edad, sexo y dosis de benznidazol

Variable	Dimensión	Indicador	Valores finales	Instrumento recolección de datos
Pacientes adultos con diagnóstico de Chagas según edad, sexo y dosis de benznidazol	Edad	Número y proporción según edad	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 19 • 20 a 29 • 30 a 39 • 40 a 49 • 50 a 59 • ≥ 60 	Ficha de recolección de datos
	Sexo	Número y proporción según sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Ficha de recolección de datos
	Dosis diaria de benznidazol en mg	Número y proporción según dosis diaria de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • < de 250 mg. • 250 a 299 mg. • 300 a 349 mg. • 350 a 399 mg. • ≥ 400 mg. 	Ficha de recolección de datos
	Dosis total de benznidazol en g.	Número y proporción según dosis total de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Menor a 10 • 10 a 19,9 • 20 a 29,9 • 30 a 39,9 • 40 y mas 	Ficha de recolección de datos

3.7.2. Operacionalización de variables del objetivo 2

Identificar los cambios en los niveles de transaminasas en el primer, segundo y tercer control efectuados durante el tratamiento de Chagas

Variable	Dimensión	Indicador	Valores finales	Instrumento recolección de datos
Niveles de AST en el primer, segundo y tercer control	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 1er control	Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 1er control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 37 U/L • > 37 U/L 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 2do	Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 2do control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 37 U/L • > 37 U/L 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 3er control	Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) en el 3er control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 37 U/L • > 37 U/L 	Ficha de recolección de datos
Niveles de ALT en el primer, segundo y tercer control	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 1er control	Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 1er control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 40 U/L • > 40 U/L 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 2do control	Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 2do control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 40 U/L • > 40 U/L 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 3er control	Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) en el 3er control	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 40 U/L • > 40 U/L 	Ficha de recolección de datos

3.7.3. Operacionalización de variables del objetivo 3

Identificar la asociación de los cambios en los niveles de transaminasas con la edad, el sexo y las dosis de benznidazol

Variable	Dimensión	Indicador	Valores finales	Instrumento recolección de datos
Asociación de los cambios en los niveles de AST con la edad, el sexo y las dosis de benznidazol	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según edad	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según edad	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 50 años • De 50 y más años 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según sexo	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según dosis diaria de benznidazol	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según dosis diaria de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 300 mg. • Más de 300 mg. 	Ficha de recolección de datos
	Niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según dosis total de benznidazol	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Aspartato amino transferasa (AST) según dosis total de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 25000 mg. • Más de 25000 mg. 	Ficha de recolección de datos
Asociación de los cambios en los niveles de ALT con la edad, el sexo y las dosis de	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según edad	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT)	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 50 años • De 50 y más años 	

Variable	Dimensión	Indicador	Valores finales	Instrumento recolección de datos
benznidazol		según edad		
	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según sexo	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según sexo	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	
	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según dosis diaria de benznidazol	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según dosis diaria de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 300 mg. • Más de 300 mg. 	
	Niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según dosis total de benznidazol	Chi2, p valor. Número y proporción según niveles de Alanino amino transferasa (ALT) según dosis total de benznidazol	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta 25000 mg. • Más de 25000 mg. 	

3.8. Recolección de datos, fuentes, técnicas e instrumentos

Para la recolección de datos se utilizaron las siguientes fuentes de información, técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Fuente de información	Técnica	Instrumento
Secundaria	Documental	Ficha de recolección de datos (Anexo 3)

3.9. Plan de análisis estadístico

Se solicitó permiso escrito para realizar la investigación y para tener acceso a la información requerida, obteniendo la autorización verbal y escrita se procedió a la obtención de datos de las fuentes mencionadas (Anexo 1).

Se procedió posteriormente a la aplicación de los instrumentos de recolección de datos. Los datos fueron tabulados en Excel los cuales se importaron al paquete estadístico SPSS (versión 22).

Se utilizó la estadística descriptiva, para la obtención de medidas de tendencia central que conllevan información respecto a valores en torno a los que tienden a agruparse. Las variables estudiadas y medidas de dispersión que hacen referencia a la variedad o dispersión que muestran los datos.

Igualmente, en el análisis se emplearon valores de probabilidad matemática, expresados como porcentaje que resulta de la multiplicación de las fracciones por cien. De esta forma se midió la probabilidad de ocurrencia de los hechos investigados mediante un número entre cero y uno multiplicado por 100. (Un hecho que no puede ocurrir tiene una probabilidad de cero, y un evento cuya ocurrencia es segura tiene probabilidad de cien).

Para la proporción se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de casos con incremento de ALT} = \frac{\text{Número total de pacientes con incremento de ALT}}{\text{Número total de pacientes valorados para AST}} \times 100$$

Una vez que se revisaron las principales medidas de frecuencia y distribución de los fenómenos, el siguiente paso fue la comparación de dichas medidas mediante el estadístico Chi² y el “p” valor. Esta comparación es la estrategia básica del análisis y el paso fundamental para transformar los datos en información relevante. El p valor obtenido generalmente correspondió a la distribución ji cuadrada que es la técnica estadística utilizada con mayor frecuencia para la comparación y el análisis de conteo de datos de frecuencias entre grupos, La situación más común en los servicios de salud es la comparación de dos proporciones mediante el Chi² cuyo algoritmo es el siguiente(23).

$$X^2 = \sum_{i=1}^K \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Donde:

O_i = Es la frecuencia de los eventos observados en los datos muestrales

E_i = Es la frecuencia de los eventos esperados si no hubiera diferencia entre las proporciones que se comparan

K = Es el número de categorías o clase

Las medidas de asociación estadística se basan en las llamadas pruebas de significancia y el propósito de estas pruebas es determinar si la presencia de un factor de riesgo evaluado está efectivamente relacionada con la frecuencia de la enfermedad. En dichas condiciones se espera que la prevalencia de exposición a dicho factor sea razonablemente más alta entre

los que han enfermado o sufrido un daño a la salud que en aquellos aparentemente sanos.

Esta asociación se la mide generalmente con el valor de chi cuadrado cuyo valor calculado se compara con un valor tabulado (esperado) tomado de la distribución de probabilidades teóricas. A este valor teórico se le llama valor crítico: si el valor observado es mayor que el valor crítico (del χ^2) se concluye que la diferencia observada no es debida al azar y se dice que es estadísticamente significativa.

El valor crítico del Chi Cuadrado (de acuerdo a una tabla de distribución teórica) es 3.84, que corresponde al llamado chi cuadrado con un grado de libertad, específico para tablas 2x2 (24).

Entonces el valor esperado depende del nivel de confianza y de los grados de libertad. Los grados de libertad para una tabla de contingencia dependerán del número de columnas y del número de filas ya que el cálculo se realiza mediante el siguiente algoritmo:

$$\text{Grados de libertad} = (r-1)(k-1)$$

Dónde:

r = N° de Filas

k = N° de columnas

Por ejemplo, para una tabla de 2 columnas y de 2 filas los grados de libertad serían:

$$\text{Grados de libertad} = (2-1) (2-1) = 1$$

A continuación, conociéndose estos dos datos el nivel de confianza y los grados de libertad se identifica el valor teórico del Chi 2 en una tabla de probabilidad

Distribución de chi-cuadrado

Grados de libertad	Probabilidad de un valor superior				
	0,1	0,05	0,025	0,01	0,005
1	2,71	3,84	5,02	6,63	7,88
2	4,61	5,99	7,38	9,21	10,60
3	6,25	7,81	9,35	11,34	12,84
4	7,78	9,49	11,14	13,28	14,86
5	9,24	11,07	12,83	15,09	16,75

Como el grado de libertad es solo uno y se decide trabajar a un 95 % de confiabilidad entonces el punto crítico o valor teórico (esperado) del Chi² es de 3,84

Prueba de Mc. Nemar

Tanto Chi cuadrado, con o sin corrección de Yates, o eventualmente la prueba exacta de Fisher, no pueden aplicarse cuando se tienen que evaluar muestras pareadas, o sea, muestras en las que cada observación tiene su homóloga en la otra muestra, o un mismo individuo se somete primero a un tratamiento, y luego a otro, y finalmente se comparan los resultados entre ambos. En estos casos, puede aplicarse la Prueba de Mc. Nemar.

La prueba de Mc. Nemar se utiliza para decidir si puede o no aceptarse que determinado "tratamiento" induce un cambio en la respuesta dicotómica o dicotomizada de los elementos sometidos al mismo, y es aplicable a los diseños del tipo "antes-después" en los que cada elemento actúa como su propio control. (18).

Chi2 de Mc. Nemar

$$X_{Mc\ Nemar}^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c}$$

Donde

b = N° de casos de la celda b (cambios en una dirección)

c = N° de casos de la celda c (cambios en la otra dirección)

		ALT Después		Total
		Elevado	Normal	
ALT Antes	Elevado	12	23	35
	Normal	3	2	5
Total		15	25	40

p valor

Usualmente esta probabilidad se fija en 5% y se denota como $p < 0,05$. El complemento de esta probabilidad se llama nivel de confianza, en general, 95%. El “p” valor indica el nivel de significancia de la prueba, que expresa la probabilidad de que la diferencia observada haya ocurrido por azar.

Cuando el p valor se encuentra en 0,05 o menos se puede afirmar que las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas.

3.10. Aspectos éticos de la investigación

El riesgo es el potencial de un resultado adverso (daño) por el nivel de estudio y por el tipo de diseño NO experimental no existen riesgos para los sujetos de estudio. La tesis es de nivel descriptivo correlacional, en la que no se manipularon intencionalmente variables de las unidades de investigación sino más bien el estudio se basó en datos registrados durante un periodo anterior. Además, debido a que se trata de un diseño retrospectivo, no existieron riesgos físicos y/o psicológicos, tampoco potencial invasión de la privacidad, riesgo de muerte y/o alteración de la calidad de vida ni daños a terceros

Como regla general, la información debe hacerse anónima y debe almacenarse y transmitirse en forma segura. Esto significa, entre otras cosas, que el médico debe estar preparado para recomendar que el paciente no tome parte en un proyecto de investigación si está bien con el tratamiento actual. No se da a conocer los nombres de los pacientes ni en el proceso de elaboración de la tesis ni en los resultados

Al ser el presente estudio retrospectivo, no se incluirá la participación directa de las pacientes, por tanto, no requerirá la firma de un consentimiento informado, además para salvaguardar la confidencialidad no figurará en la ficha de recolección de datos los nombres de las pacientes, lo que permitirá la no identificación del mismo.

Uno de los requisitos más polémicos de un proyecto de investigación médica es que contribuya al bienestar de la sociedad. Los resultados de la investigación contribuirán al conocimiento de las variables del problema y por lo tanto se contarán con mayores posibilidades de un abordaje más efectivo desde el sistema de salud. Al finalizar la investigación, ésta se pondrá a disposición del público en general y de la comunidad científica en particular.

4. CAPÍTULO: RESULTADOS ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación muestran un total de 343 pacientes que fueron incluidos al trabajo de investigación.

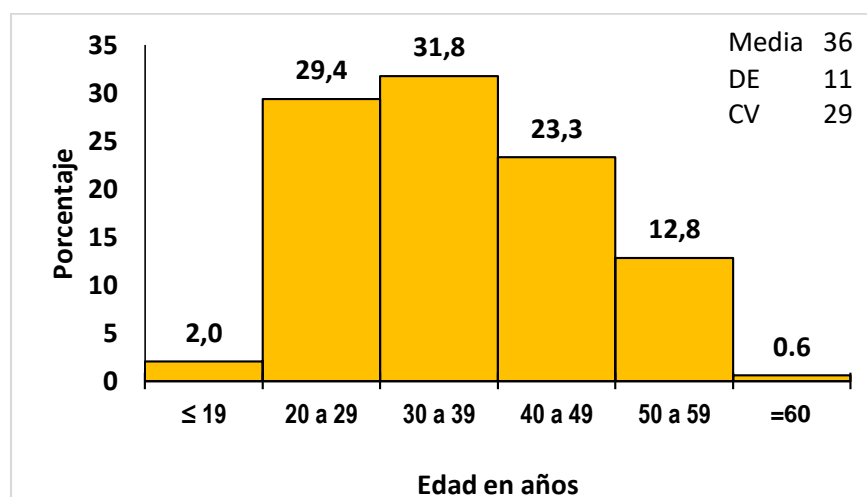
4.1. Edad, sexo y dosis de benznidazol en pacientes adultos con Chagas

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de Chagas según edad, Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).

Grupo etáreo	N°	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 19	7	2,0	2,0
20 a 29	101	29,4	31,4
30 a 39	109	31,8	63,2
40 a 49	80	23,3	86,5
50 a 59	44	12,8	99,3
= 60	2	0,6	100,0
Total	343	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 1. Pacientes con diagnóstico de Chagas según edad, Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

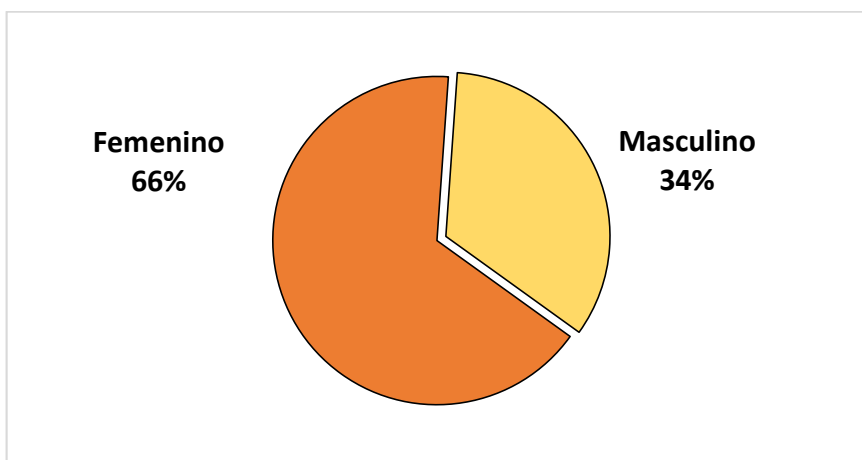
La tabla 1 y gráfico 1, muestran la distribución según grupos etáreos, con mayor asistencia de los pacientes comprendidos entre los 20 y 50 años, ocupando la mayor proporción el rango de 30 a 39 años, con un porcentaje de 31,8% (109/343), cuyo promedio fue de 36 años con una desviación estándar de 11 años y un coeficiente de variación de 29 %, lo cual indica que la dispersión de casos según edad es amplia, es decir que la enfermedad de Chagas afecta a todos los grupos etáreos.

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de Chagas según sexo, Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	116	33,8
Femenino	227	66,2
Total	343	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 2. Pacientes con diagnóstico de Chagas según sexo, Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343)



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

La tabla 2 y gráfico 2, muestran que en el año 2016 hubo una mayor afluencia de mujeres que acudieron a realizar tratamiento a la plataforma Chagas alcanzando así un el 66 % de la población.

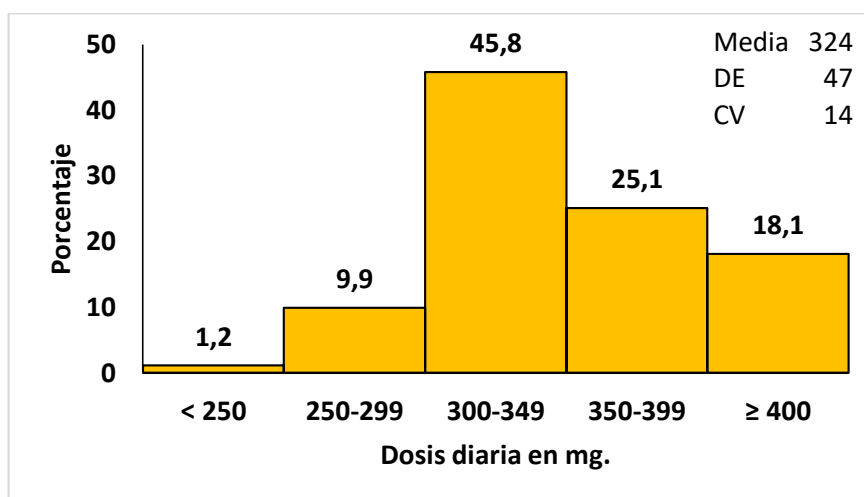
El año 2018 se publica un estudio realizado en la Universidad Estatal de Campinas en São Paulo Brasil, con el propósito de informar los eventos adversos (EA) debidos al uso de BNZ como tratamiento específico para el Chagas de 204 pacientes evaluados tenían una edad promedio de 40,6 años \pm 13,5 años, y 104 de ellos eran mujeres (50,98) en los resultados de la tesis las mujeres ocupan una proporción más alta.(3)

Tabla 3. Pacientes con diagnóstico de Chagas según dosis diaria de Benznidazol, Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).

Dosis diaria benznidazol	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< de 250 mg.	4	1,2	1,2
250 a 299 mg.	34	9,9	11,1
300 a 349 mg.	157	45,8	56,9
350 a 399 mg.	86	25,1	81,9
\geq 400 mg.	62	18,1	100,0
Total	343	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 3. Pacientes con diagnóstico de Chagas según dosis diaria en mg. Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

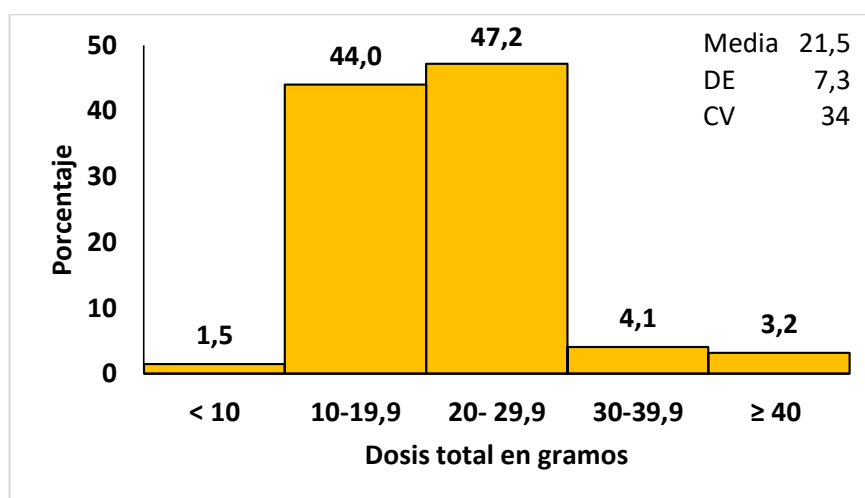
La tabla 3 y gráfico 3, muestran que la dosis media de benznidazol fue de 324 mg/día, con una desviación estándar de 47 mg/día y un coeficiente de variación del 14 % lo cual refleja que la dispersión en cuanto a la variable dosis no es muy amplia y depende del peso de los pacientes. Se observa una tendencia de los casos a concentrarse entre 300 y 349 mg/día con el 45,8 %

Tabla 4. Pacientes con diagnóstico de Chagas según dosis total en g. Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343)

Dosis Total en gramos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor a 10	5	1,5	1,5
10 a 19,9	151	44,0	45,5
20 a 29,9	162	47,2	92,7
30 a 39,9	14	4,1	96,8
40 y mas	11	3,2	100,0
Total	343	100,0	

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 4. Pacientes con diagnóstico de Chagas según dosis total en g. Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

La tabla 4 y gráfico 4, muestran se habría administrado dosis total en promedio 21,5 gramos en todo el tratamiento, el coeficiente de variabilidad de 34 % indica una gran dispersión de los casos en esta variable que probablemente se debe a un grado de adherencia y cumplimiento del tratamiento muy diferente de paciente a paciente.

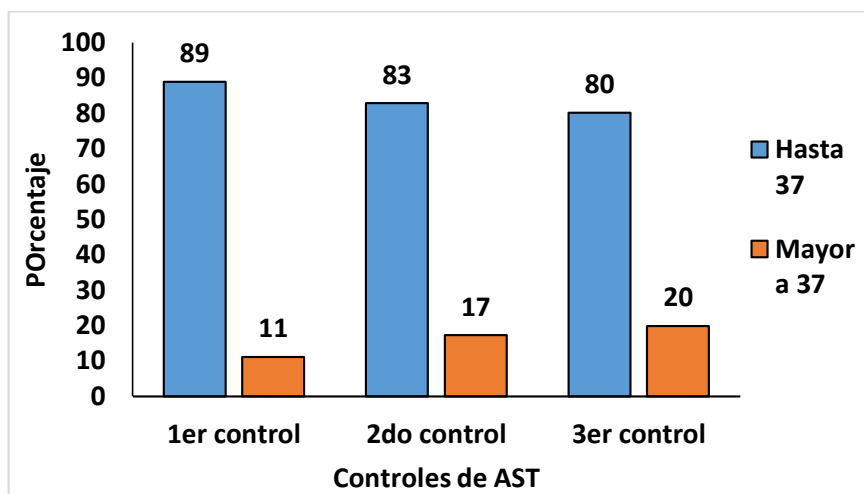
4.2. Cambios en los niveles de transaminasas entre los controles durante el tratamiento

Tabla 5. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de AST por control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).

Aspartato amino transferasa (AST)	≤ 37 U/L		> 37 U/L	
	N°	%	N°	%
Primer control	305	89	38	11
Segundo control	284	83	59	17
Tercer control	275	80	68	20

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 5. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de AST por control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

La tabla 5 y gráfico 5, muestran Los niveles de la Aspartato aminotransferasa entre los controles efectuados durante el tratamiento con benznidazol muestran una tendencia al incremento en las proporciones de pacientes que presentan valores por encima de 37 U/L, en el primer control se tiene 11 %, en el segundo se incrementa al 17 % y en el tercero hasta un 20 %.

Tabla 6. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de AST en el 1er y 3er control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343).

1er Control de AST	3er Control AST				Total	
	≤ 37 U/L		> 37 U/L		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%
≤ 37 U/L	252	73,5	53	15,5	305	88,9
> 37 U/L	23	6,7	15	4,4	38	11,1
Total	275	80,2	68	19,8	343	100,0

Mc Nemar = 0,000765

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

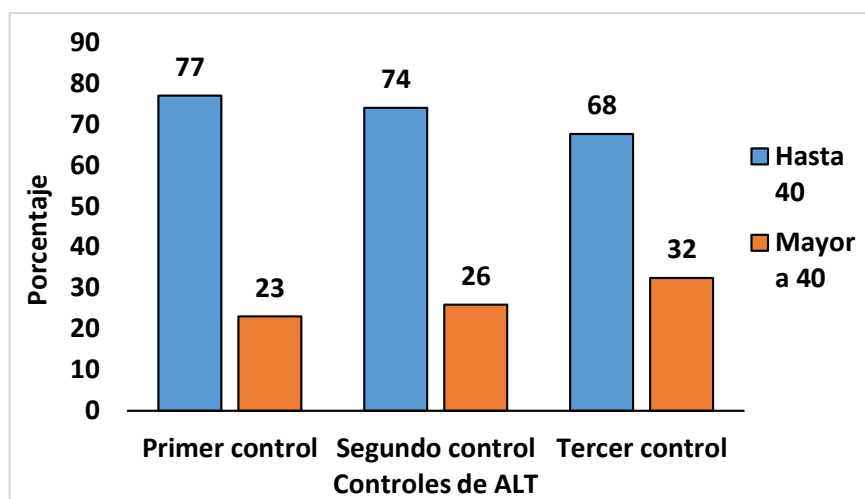
El análisis de los niveles de aspartato aminotransferasa entre el primer control y el tercer control muestran que la proporción de casos que mostraba valores de AST por encima de 37 U/L era de 11,1 %, en tanto que esta proporción en el tercer control luego de que el paciente terminaba su tratamiento en base a benznidazol subió a 19,8 %, estas diferencias han sido estadísticamente significativas ($p < 0,05$) es decir existe asociación entre los niveles de AST con la administración de Benznidazol

Tabla 7. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de ALT por control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343)

Alanino amino transferasa (ALT)	≤ 40 U/L		> 40 U/L	
	N°	%	N°	%
Primer control	264	77	79	23
Segundo control	254	74	89	26
Tercer control	232	68	111	32

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Gráfico 6. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de ALT por control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343)



Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Respecto a la Alanino aminotransferasa los niveles encontrados entre los controles efectuados durante el tratamiento con benznidazol también muestran una tendencia al incremento en las proporciones de pacientes que presentan valores por encima de 37 U/L, aunque las diferencias son más notorias entre el primer y el tercer control ya que se observa que en el primer control solo se tiene 23 %, en el segundo se incrementa a 26 % y en el tercero se alcanza hasta un 32 %.

El promedio en el primer control fue de 31,7 en el segundo 36,2 y en el tercero 39,1.

Tabla 8. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de ALT en el 1er y 3er control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016 (n=343)

1er Control ALT	3er Control ALT				Total	
	≤40 U/L		> a 40 U/L		N°	%
	N°	%	N°	%		
≤40 U/L	204	59,5	60	17,5	264	77,0
> a 40 U/L	28	8,2	51	14,9	79	23,0
Total	232	67,6	111	32,4	343	100,0

McNemar = 0,000846

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Los datos desagregados de los niveles de aspartato aminotransferasa en relación a los controles ponen en evidencia de que la proporción de pacientes con valores de ALT por encima de 40 U/L en el primero control fue de 23,0 %, posteriormente esta proporción en el tercer control luego del tratamiento con benznidazol se incrementa a 32,48 %, igualmente estas diferencias también han sido estadísticamente significativas ($p < 0,05$) es decir existe asociación entre los niveles de ALT con la administración de Benznidazol.

En el estudio mencionado de São Paulo Brasil, sobre eventos adversos debidos al uso de BNZ como tratamiento específico para el Chagas de 204 pacientes evaluados 85 presentaron eventos adversos (41%). De estos 85 pacientes, 35 (17%) tenían eventos adversos relacionados con el hígado, caracterizados por una elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa. (3)

Otro estudio de nivel descriptivo prospectivo con 32 pacientes de Chagas crónico tratados con benznidazol entre enero de 2005 y abril de 2006 realizado en Brasil el año 2010 donde los datos que se recogieron fueron sociodemográficos y clínicos a partir de cuestionarios, entrevistas y pruebas de laboratorio. Las muestras de sangre se recogieron antes, con 30 y 60 días de tratamiento. Se observó un discreto aumento de los niveles séricos de

aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) durante el tratamiento, de 22,8 a 31,68U / L y de 15 a 30,5U / L, respectivamente.(15)

4.3. Asociación de los cambios en los niveles de transaminasas con la edad, el sexo y las dosis de benznidazol

Tabla 9. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de AST en el 1er y 3er control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016.

Factores	% de valores superiores a 37 U/L de AST en el 3er Control	Chi ²	p
Edad	Menor de 50 años = 21% De 50 y más años = 11 %	2,681	0,102
Sexo	Masculino = 23 % Femenino = 18 %	1,313	0,252
Dosis Diaria	Hasta 300 mg. = 17 % Más de 300 mg. = 24 %	2,394	0,122
Dosis Total	Hasta 25000 mg. = 18 % Más de 25000 mg. = 27 %	2,746	0,097

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

El análisis del comportamiento de los valores de la Aspartato aminotransferasa en relación a la edad muestra que existe mayor proporción de casos con valores de AST incrementados en menores de 50 años que en mayores de esta edad con el 21 % y el 11 % respectivamente; en cuanto al sexo de los pacientes se observa una mayor proporción en el sexo masculino con el 23 % que en el sexo femenino con el 18 %; en cuanto a la dosis diaria los que habrían recibido menos de 300 mg/día presentan valores d AST incrementados en un 17 % en relación a los que recibieron más de 300 mg/día en los que esta proporción es del 24 %; finalmente respecto a la dosis total se observa que los que recibieron menos de 25 gramos presentaron valores de AST elevados en el 18 % en relación a los que recibieron más de 25 gramos de benznidazol esta proporción es del 27 %.

Aunque se observa diferencias en las variables estudiadas ninguna de ellas ha sido estadísticamente significativa ($p > 0,05$)

Tabla 10. Pacientes con diagnóstico de Chagas según valores de ALT en el 1er y 3er control Plataforma Chagas Cercado-Cbba 2016.

Factores	% de valores superiores a 40 U/L de ALT en el 3er Control	Chi²	p
Edad	Menor de 50 = 31 % De 50 y más = 39 %	1,112	0,292
Sexo	Masculino = 39 % Femenino = 29 %	3,312	0,069
Dosis Diaria	Hasta 300 = 28 % Más de 300 = 39 %	4,501	0,034
Dosis Total	Hasta 25000 mg. = 29 % Más de 25000 mg. 48 %	8,879	0,003

Fuente: Ficha de recolección de datos - Elaboración propia.

Respecto al análisis de los valores de la alanina aminotransferasa según la edad de los pacientes se observa que existe mayor proporción de casos con valores de AST incrementados en mayores de 50 años que en menores de esta edad con el 39 % y el 31 % respectivamente; en cuanto al sexo de los pacientes se observa una mayor proporción en el sexo masculino con el 39 % que en el sexo femenino con el 29 % estas diferencias NO han sido estadísticamente significativas

En cuanto a la dosis diaria los que habrían recibido menos de 300 mg/día presentan valores de ALT incrementados solo en un 28 % mientras que los que recibieron más de 300 mg/día en los que esta proporción alcanza el 39 %; y respecto a la dosis total se observa que los que recibieron menos de 25 gramos presentaron valores de ALT elevados en el 29 % en relación a los que recibieron más de 25 gramos de benznidazol esta proporción es del 48 %.

Estas diferencias en relación a la dosis diaria y ala dosis total ha sido estadísticamente significativas ($p < 0,05$)

5. CAPÍTULO: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- El Chagas afecta a toda la población, con mayor frecuencia en población más joven, menor de 40 años y mujeres
- La enfermedad de Chagas en la población estudiada afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres con una razón de 2:1
- La dispersión de los datos en función a la dosis total es muy amplia probablemente se debe a un grado de adherencia y cumplimiento del tratamiento muy diferente de paciente a paciente.
- Las alteraciones en los valores de AST y ALT entre el primer control y el último control durante el tratamiento con benznidazol es estadísticamente significativo ($p < 0,05$).
- Existe asociación significativa entre los valores de alanino aminotransferasa (ALT) con la dosis Diaria, y la dosis Total ($p < 0,05$)

5.2. Recomendaciones

- Aunque la susceptibilidad de la población a la enfermedad de Chagas es general de recién nacidos a los adultos mayores, se recomienda implementar estrategias de cobertura general a toda la población ya que la proporción de mujeres es más alta lo cual ocurre por la cobertura durante el embarazo
- Fortalecer los sistemas de vigilancia y monitoreo al grado de adherencia y cumplimiento del tratamiento ya que la dosis total es muy diferente de paciente a paciente.
- Implementar acciones de vigilancia sobre probables factores que contribuyan al incremento de transaminasas, como por ejemplo la dosis misma del benznidazol, la dieta del paciente y otros medicamentos.

- Diseñar y desarrollar investigaciones de nivel correlacional o explicativo sobre la relación entre la dosis de benznidazol con alteración de transaminasas

Bibliografía

1. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. World Health Organization. [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición: Protozoos: Tripanosomiasis americana: Benznidazol [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.11.1.html#Jh2924s.2.11.1>
3. Pavan TBS, Silva JW da, Martins LC, Costa SCB, Almeida EA de. Hepatic changes by benznidazole in a specific treatment for Chagas disease. PLOS ONE [Internet]. 20 de julio de 2018 [citado 28 de noviembre de 2018];13(7):e0200707. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200707>
4. Chagas [Internet]. Médicos Sin Fronteras. 2016 [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.msf.es/conocenos/que-hacemos/chagas>
5. Sartor P, Colaianni I, Cardinal MV, Bua J, Freilij H, Gürtler RE. Improving access to Chagas disease diagnosis and etiologic treatment in remote rural communities of the Argentine Chaco through strengthened primary health care and broad social participation. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 13 de febrero de 2017 [citado 28 de noviembre de 2018];11(2):e0005336. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005336>
6. Choque Bejarano AM, Choque Gómez RK, Condori Guzmán R, Contreras Padilla IT, Sarmiento Delgado JM, Vásquez Herrera J, et al. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ABANDONO DE TRATAMIENTO CON BENZNIDAZOL EN PACIENTES CON CHAGAS CRÓNICO Y QUE INICIARON TRATAMIENTO. HOSPITAL SAN ANTONIO DE LOS SAUCES. MUNICIPIO DE MONTEAGUDO. ENERO - AGOSTO. GESTIÓN 2016. Arch Boliv Med [Internet]. / [citado 3 de diciembre de 2018];34. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=&lng=es&nrm=iso&tlng=

7. Náquira C, Cabrera R. Breve reseña histórica de la enfermedad de chagas, a cien años de su descubrimiento y situación actual en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. octubre de 2009 [citado 4 de diciembre de 2018];26(4):494-504. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342009000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Alfred Cassab JR, Noireau F, Guillén G. la enfermedad de Chagas en Bolivia. 1.^a ed. Vol. 1. La Paz Bolivia: Ediciones Gráficas «E.G.»; 2002. 60-80 p.
9. Apt B W, Zulantay A I. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Rev Médica Chile [Internet]. febrero de 2011 [citado 4 de diciembre de 2018];139(2):247-57. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872011000200016&lng=es&nrm=iso&tlng=en
10. Apt B W, Heitmann G I, Jercic L MI, Jofré M L, Muñoz C. del V P, Noemí H I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. Rev Chil Infectol [Internet]. octubre de 2008 [citado 4 de diciembre de 2018];25(5):384-9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182008000500013&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
11. Colectivo de Autores MSD. Manual de normas técnicas y operativas para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica reciente infantil. 2.^a ed. Vol. 1. La Paz Bolivia: Programa Nacional de Chagas - Unidad de Epidemiología - Dirección General de Salud - Comité de Identidad Institucional - Ministerio de Salud y Deportes; 2007. 33-40 p.
12. Gaw A, Cowan R, Murphy M. BIOQUIMICA CLINICA. 5.^a ed. Vol. 1. España: ELSEVIER MOSBY; 2015. 56-59 p.
13. Marshall WJ, Bangert SK, Lapsley M. Bioquímica clínica. 7.^a ed. Vol. 1. España: ELSEVIER MOSBY; 2012. 85-103 p.
14. Prieto Valtueña JM, Yuste JR. Balcells La clínica y el laboratorio - Interpretación de análisis y pruebas funcionales exploración de los síndromes cuadro biológico de las enfermedades. 22.^a ed. Vol. 1. España: Elsevier Masson; 2015. 159-194 p.

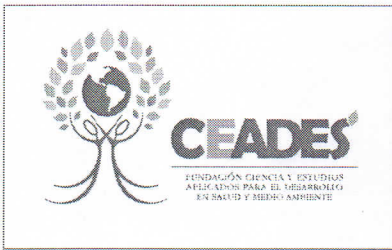
15. Pontes VMO de, Souza Júnior AS de, Cruz FMT da, Coelho HLL, Dias ATN, Coêlho ICB, et al. Adverse reactions in Chagas disease patients treated with benznidazole, in the State of Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. abril de 2010 [citado 28 de noviembre de 2018];43(2):182-7. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822010000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
16. Coronel MVP, Frutos LO, Muñoz EC, Valle DK, Rojas DHF de, Coronel MVP, et al. Adverse systemic reaction to benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. febrero de 2017 [citado 28 de noviembre de 2018];50(1):145-7. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822017000100145&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Sao Avilés A, et al. Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother*. octubre de 2015;59(10):6125-31.
18. Pastor-Barriuso R. *Bioestadística*. Vol. 1. Madrid, España: CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA – Instituto de Salud Carlos III; 2012. 41-2 p.
19. Jimenes Paneque R. *Metodología de la investigación, elementos básicos para la investigación clínica*. Vol. 1. Habana Cuba: Representación en Cuba de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud; 1998. 43-50 p.
20. Fathalla MF, Fathalla MMF. *Guía práctica de investigación en salud*. 1.^a ed. Washington DC E.U.A.: Organización Panamericana de la Salud; 2008. 45-8 p. (Publicación Científica y Técnica; vol. 1).
21. Elena Sinobas p, García Padilla F, García Piqueras L, Gómez González J, González de Aro MD, González Pisano AC, et al. *Manual de investigación cuantitativa para enfermería*. 1.^a ed. Vol. 1. España: Cízero Digital; 2011. 44-8 p.
22. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MDP. *Metodología de la investigación*. 6.^a ed. Vol. 1. México: Mc Graw Hill; 2014. 118-169 p.
23. Daniel Wayne W. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud*. 5.^a ed. Vol. 1. México: Limusa; 2002. 3-390 p.

24. Castillo Salgado C, Mujica OJ, Loyoloa E, Canela J. Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE). 2.^a ed. Washington D.C. E.U.A.; 59-77 p. (Organización Panamericana de la Salud CONTROL - Enfermedades; vol. 3 Medición de las condiciones de salud y enfermedad en la población).

6. Anexo

Anexo 1.

**Cartas de solicitud y aprobación para recolección de
datos**



CONSEJO TÉCNICO FUNDACIÓN CEADES

El Dr. Faustino Torrico, presidente de la Fundación CEADES y presidente del Consejo Técnico de la Fundación CEADES

CERTIFICA:

Que el consejo Técnico de la Fundación CEADES, integrado por :

- Dr. Faustino Torrico: Presidente de la Fundación CEADES
- Dr. Max Enriquez : Miembro fundador Fundación CEADES
- Dr. Raúl Delgado Miembro fundador Fundación CEADES
- Ing. Sergio Torrico: Miembro fundador Fundación CEADES
- Dr. Joaquim Gascón Brustenga, Coordinador de Convenio de AECID en sede. IS-Global (miembro invitado)
- Dra. María Jesús Pinazo Delgado, coordinadora técnica de Convenio AECID en sede. IS-Global
- Dr. Jimy Pinto Rocha, Fundación CEADES (miembro invitado)

Han analizado el estudio de investigación : Alteraciones de las transaminasas en pacientes adultos tratados con benznidazol en la plataforma de atención integral a pacientes con Chagas cercado en diferentes grupos etarios durante la gestión 2016".

Cuyo Investigador principal es:

E. Mery Arteaga Terrazas.

Considerando que el estudio se ajusta a los objetivos de investigación de la Fundación CEADES y presenta un diseño adecuado para su implementación y los resultados del mismo son congruentes con el planteamiento propuesto, se decide la APROBACIÓN para su implementación.

Lo que firmo en Cochabamba 16 de Noviembre del 2018

Dr. Faustino Torrico
Presidente Fundación CEADES

Anexo 2.

Instrucciones y códigos para tabulación de datos

ITEMS	INSTRUCCIONES / CODIGOS
Código	Anotar el número correlativo de cada paciente
Mes de inicio de tratamiento	Anotar el mes de inicio de tratamiento específico
Edad	Anotar la edad en años cumplidos
Sexo	1 Masculino 2 Femenino
Dosis al día	Anotar la dosis diaria en mg.
Dosis total administrada (mg)	Anotar la dosis total en mg
Control 1 GOT	Anotar los valores de GOT en U/L
Control 2 GOT	Anotar los valores de GOT en U/L
Control 3 GOT	Anotar los valores de GOT en U/L
Control 1 GPT	Anotar los valores de GPT en U/L
Control 2 GPT	Anotar los valores de GPT en U/L
Control 3 GPT	Anotar los valores de GPT en U/L

Anexo 3.

Base de datos

Base de datos

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
1	2	23	2	300	17000	19,0	25,0	29,0	18,0	19,0	32,0
2	5	33	2	300	20300	26,0	24,0	35,0	39,0	47,0	57,0
3	4	26	2	300	25100	21,0	27,0	35,0	36,0	35,0	41,0
4	8	23	2	350	21300	22,0	28,0	24,0	30,0	34,0	31,0
5	1	34	2	350	21200	24,0	29,0	40,0	48,0	37,0	62,0
6	2	38	2	350	21800	32,0	43,0	67,0	35,0	55,0	89,0
7	2	34	2	350	15300	19,0	59,0	23,0	19,0	86,0	19,0
8	3	41	2	400	21400	22,0	23,0	33,0	19,0	24,0	20,0
9	4	21	2	350	20700	20,0	23,0	31,0	13,0	18,0	19,0
10	4	37	2	350	21500	23,0	36,0	21,0	23,0	19,0	19,0
11	5	32	2	300	17100	26,0	37,0	33,0	25,0	48,0	62,0
12	5	32	2	300	18400	21,0	24,0	26,0	15,0	18,0	26,0
13	5	53	2	300	17400	26,0	23,0	24,0	22,0	26,0	29,0
14	6	56	2	350	22300	23,0	22,0	23,0	24,0	22,0	36,0
15	7	39	2	300	19200	21,0	21,0	22,0	16,0	17,0	17,0
16	7	37	2	300	18200	21,0	23,0	25,0	22,0	23,0	23,0
17	7	50	2	400	25100	15,0	24,0	31,0	38,0	58,0	69,0
18	8	39	2	400	25400	29,0	30,0	23,0	48,0	44,0	30,0
19	8	51	2	300	19000	15,0	22,0	16,0	22,0	25,0	18,0
20	8	41	2	350	20700	25,0	35,0	42,0	42,0	49,0	61,0
21	8	26	2	300	17000	24,0	32,0	22,0	39,0	54,0	40,0
22	2	25	2	350	22000	24,0	18,0	16,0	37,0	21,0	20,0
23	5	50	2	300	18900	23,0	27,0	21,0	16,0	18,0	21,0
24	5	37	2	350	22400	28,0	28,0	31,0	17,0	26,0	33,0
25	8	35	2	400	26200	18,0	16,0	18,0	30,0	23,0	27,0
26	8	28	2	300	17600	30,0	13,0	18,0	21,0	13,0	15,0
27	9	53	2	400	25000	27,0	28,0	27,0	26,0	28,0	31,0
28	7	32	2	250	16400	21,0	26,0	25,0	20,0	31,0	25,0
29	6	42	2	250	31200	21,0	22,0	40,0	19,0	19,0	54,0
30	9	37	2	350	24700	43,0	31,0	68,0	62,0	34,0	103,0
31	3	45	2	350	15900	24,0	36,0	41,0	19,0	81,0	64,0
32	2	27	2	250	14500	19,0	18,0	19,0	23,0	17,0	21,0
33	2	38	2	350	20700	23,0	23,0	22,0	34,0	30,0	28,0
34	6	28	2	300	18600	29,0	15,0	30,0	24,0	25,0	91,0
35	4	35	2	300	18600	24,0	23,0	32,0	19,0	19,0	26,0
36	2	39	2	300	26400	15,0	20,0	23,0	31,0	28,0	44,0
37	1	34	2	400	10800	27,0	24,0	24,0	28,0	19,0	24,0
38	2	47	2	400	28700	33,0	39,0	30,0	56,0	76,0	57,0
39	2	32	2	300	17700	24,0	33,0	49,0	24,0	38,0	39,0
40	2	24	2	250	15600	17,0	19,0	17,0	16,0	26,0	22,0
41	2	33	2	300	32200	21,0	53,0	66,0	38,0	84,0	124,0
42	3	15	2	250	15000	20,0	27,0	27,0	16,0	22,0	18,0
43	3	35	2	400	25200	57,0	42,0	44,0	58,0	34,0	37,0
44	3	43	2	350	22000	20,0	18,0	42,0	15,0	12,0	22,0
45	3	39	2	200	7400	23,0	25,0	63,0	17,0	19,0	48,0
46	4	43	2	300	17100	22,0	36,0	25,0	16,0	42,0	29,0
47	4	28	2	250	16900	24,0	31,0	24,0	21,0	38,0	21,0
48	4	24	2	200	12800	23,0	33,0	22,0	16,0	18,0	18,0
49	4	24	2	300	19000	32,0	38,0	19,0	39,0	23,0	19,0
50	5	48	2	350	20200	16,0	28,0	24,0	18,0	34,0	31,0
51	6	37	2	350	24000	28,0	27,0	42,0	35,0	34,0	68,0
52	5	29	2	300	17000	32,0	21,0	19,0	14,0	17,0	14,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
53	6	40	2	300	10000	24,0	19,0	24,0	20,0	19,0	20,0
54	6	46	2	300	18400	20,0	23,0	17,0	14,0	19,0	14,0
55	6	45	2	300	11000	30,0	29,0	23,0	49,0	63,0	41,0
56	6	52	2	300	32000	32,0	27,0	22,0	35,0	33,0	19,0
57	7	28	2	250	7200	18,0	22,0	26,0	17,0	29,0	35,0
58	7	31	2	300	19500	19,0	34,0	21,0	23,0	44,0	27,0
59	7	44	2	250	27000	16,0	13,0	12,0	16,0	17,0	11,0
60	8	32	2	250	12100	29,0	25,0	26,0	21,0	24,0	23,0
61	8	20	2	300	12500	20,0	23,0	18,0	26,0	27,0	17,0
62	8	24	2	300	19300	26,0	43,0	21,0	25,0	68,0	28,0
63	8	40	2	300	21000	21,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
64	8	42	2	300	37400	35,0	46,0	33,0	34,0	46,0	33,0
65	8	31	2	300	15600	23,0	24,0	21,0	26,0	27,0	23,0
66	8	58	2	400	24800	53,0	51,0	37,0	40,0	31,0	22,0
67	8	30	2	300	35200	18,0	16,0	16,0	16,0	15,0	18,0
68	8	24	2	250	14400	19,0	18,0	19,0	19,0	19,0	22,0
69	8	28	2	300	17800	31,0	29,0	54,0	51,0	39,0	76,0
70	3	35	2	400	23800	60,0	48,0	34,0	101,0	79,0	62,0
71	5	42	2	400	33600	31,0	28,0	20,0	33,0	45,0	37,0
72	3	34	2	300	20000	19,0	26,0	22,0	20,0	29,0	22,0
73	3	24	2	200	11300	21,0	10,0	30,0	18,0	14,0	33,0
74	9	43	2	350	22600	25,0	31,0	39,0	28,0	36,0	47,0
75	2	33	2	300	24500	25,0	29,0	27,0	38,0	47,0	46,0
76	6	42	2	300	24400	27,0	15,0	13,0	17,0	17,0	12,0
77	4	25	2	300	21800	28,0	22,0	84,0	27,0	17,0	151,0
78	5	40	2	300	17800	23,0	21,0	17,0	22,0	22,0	23,0
79	6	22	2	300	21600	31,0	22,0	20,0	14,0	21,0	14,0
80	7	48	2	300	20900	29,0	24,0	24,0	28,0	19,0	25,0
81	7	56	2	300	13500	21,0	31,0	20,0	19,0	47,0	51,0
82	8	42	2	350	22700	34,0	30,0	29,0	56,0	51,0	40,0
83	8	26	2	300	16800	20,0	19,0	21,0	21,0	17,0	26,0
84	9	46	2	300	18900	28,0	31,0	23,0	32,0	40,0	26,0
85	1	47	2	300	20400	22,0	51,0	37,0	63,0	90,0	62,0
86	2	36	2	300	21600	20,0	23,0	20,0	45,0	59,0	47,0
87	2	46	2	350	15000	19,0	23,0	42,0	18,0	25,0	36,0
88	2	31	2	250	12400	26,0	20,0	38,0	24,0	14,0	40,0
89	3	23	2	300	13400	27,0	22,0	20,0	39,0	23,0	14,0
90	7	45	2	300	22800	47,0	40,0	32,0	91,0	62,0	49,0
91	5	50	2	300	27600	28,0	24,0	40,0	26,0	69,0	86,0
92	9	34	2	300	25700	23,0	28,0	40,0	23,0	45,0	52,0
93	7	23	2	400	25400	30,0	45,0	36,0	44,0	84,0	54,0
94	7	28	2	250	15800	25,0	33,0	39,0	19,0	35,0	39,0
95	7	26	2	300	20800	21,0	12,0	21,0	38,0	22,0	22,0
96	8	46	2	300	17700	22,0	24,0	26,0	21,0	22,0	33,0
97	3	21	2	300	18600	23,0	23,0	27,0	18,0	23,0	25,0
98	4	41	2	350	10800	26,0	33,0	25,0	25,0	39,0	29,0
99	1	46	2	400	22600	33,0	31,0	30,0	46,0	34,0	39,0
100	3	25	2	350	23900	46,0	50,0	52,0	72,0	79,0	86,0
101	3	46	2	350	21900	23,0	35,0	47,0	25,0	59,0	54,0
102	5	40	2	400	26600	14,0	25,0	18,0	15,0	30,0	21,0
103	4	24	2	300	18000	22,0	28,0	49,0	15,0	21,0	38,0
104	5	33	2	300	17800	23,0	25,0	24,0	14,0	13,0	14,0
105	6	29	2	350	22500	28,0	24,0	22,0	16,0	19,0	18,0
106	8	38	2	300	18900	25,0	23,0	22,0	27,0	20,0	16,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
107	8	28	2	250	14900	21,0	24,0	22,0	15,0	22,0	26,0
108	8	27	2	300	18500	18,0	19,0	22,0	18,0	21,0	18,0
109	8	58	2	400	27600	36,0	52,0	35,0	55,0	61,0	71,0
110	8	61	2	300	16600	25,0	33,0	32,0	29,0	37,0	34,0
111	5	24	2	250	16600	25,0	19,0	24,0	12,0	17,0	25,0
112	2	33	2	400	22300	20,0	36,0	58,0	21,0	53,0	107,0
113	5	24	2	250	16400	22,0	26,0	25,0	19,0	17,0	17,0
114	5	25	2	300	18900	37,0	29,0	26,0	34,0	24,0	27,0
115	7	31	2	250	16300	17,0	23,0	34,0	14,0	16,0	35,0
116	9	29	2	300	20700	28,0	28,0	30,0	46,0	35,0	49,0
117	5	20	2	300	17000	19,0	25,0	30,0	17,0	17,0	21,0
118	3	22	2	250	15200	20,0	18,0	27,0	15,0	12,0	19,0
119	2	29	2	250	16700	20,0	20,0	21,0	19,0	14,0	14,0
120	9	21	2	300	17600	22,0	25,0	23,0	21,0	26,0	22,0
121	9	48	2	200	36600	22,0	20,0	38,0	21,0	19,0	42,0
122	7	31	2	300	17100	27,0	32,0	28,0	20,0	36,0	34,0
123	3	25	2	400	22300	12,0	17,0	19,0	20,0	26,0	20,0
124	3	28	2	250	12700	30,0	33,0	44,0	22,0	29,0	29,0
125	2	48	2	400	18800	17,0	24,0	27,0	18,0	38,0	35,0
126	7	30	2	300	18900	22,0	20,0	23,0	29,0	19,0	21,0
127	1	18	2	350	20800	18,0	26,0	22,0	28,0	30,0	26,0
128	2	30	2	300	18000	26,0	27,0	29,0	28,0	22,0	27,0
129	3	42	2	300	14400	23,0	22,0	30,0	22,0	23,0	31,0
130	3	54	2	350	44400	24,0	22,0	24,0	17,0	13,0	16,0
131	4	24	2	300	17800	46,0	81,0	33,0	82,0	236,0	44,0
132	5	39	2	300	36200	27,0	25,0	66,0	38,0	45,0	147,0
133	6	38	2	300	17000	22,0	23,0	21,0	12,0	23,0	8,0
134	7	52	2	400	18500	48,0	53,0	37,0	73,0	87,0	60,0
135	8	37	2	300	17700	19,0	21,0	37,0	20,0	20,0	48,0
136	7	37	2	300	17000	20,0	18,0	22,0	18,0	16,0	17,0
137	7	28	2	250	13800	21,0	32,0	33,0	30,0	51,0	68,0
138	8	40	2	300	17400	28,0	41,0	87,0	14,0	23,0	64,0
139	8	33	2	250	14400	20,0	19,0	22,0	27,0	43,0	34,0
140	8	49	2	300	26000	57,0	23,0	25,0	75,0	26,0	29,0
141	8	22	2	350	20600	26,0	29,0	78,0	24,0	22,0	45,0
142	9	58	2	300	19900	21,0	24,0	26,0	24,0	24,0	31,0
143	9	25	2	300	16300	17,0	22,0	20,0	17,0	20,0	20,0
144	4	41	2	400	35800	31,0	50,0	32,0	42,0	45,0	38,0
145	5	43	2	300	16400	26,0	27,0	29,0	22,0	20,0	21,0
146	8	37	2	350	19600	19,0	63,0	37,0	18,0	94,0	52,0
147	3	48	2	350	24700	30,0	36,0	34,0	41,0	35,0	21,0
148	3	25	2	350	20900	16,0	18,0	17,0	18,0	16,0	16,0
149	4	30	2	300	15500	28,0	32,0	53,0	25,0	27,0	31,0
150	7	21	2	350	23600	20,0	33,0	28,0	35,0	58,0	42,0
151	7	38	2	400	25800	19,0	30,0	51,0	19,0	30,0	51,0
152	5	24	2	350	21300	28,0	38,0	25,0	25,0	59,0	48,0
153	3	34	2	300	27800	23,0	27,0	12,0	34,0	24,0	17,0
154	5	26	2	300	21100	18,0	22,0	22,0	21,0	35,0	34,0
155	5	55	2	300	18200	38,0	41,0	36,0	44,0	58,0	52,0
156	5	53	2	300	26200	45,0	27,0	28,0	48,0	49,0	49,0
157	6	24	2	350	24200	26,0	21,0	26,0	16,0	18,0	20,0
158	7	29	2	350	22200	21,0	19,0	23,0	19,0	19,0	25,0
159	7	27	2	350	22100	17,0	21,0	23,0	12,0	25,0	24,0
160	7	40	2	350	22500	17,0	26,0	25,0	8,0	14,0	13,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
161	7	56	2	300	18900	27,0	29,0	33,0	21,0	25,0	34,0
162	9	55	2	350	21600	30,0	41,0	28,0	45,0	90,0	55,0
163	8	37	2	350	24100	24,0	20,0	23,0	42,0	19,0	20,0
164	8	39	2	300	23400	17,0	17,0	15,0	26,0	23,0	18,0
165	2	48	2	400	32200	52,0	42,0	33,0	62,0	54,0	39,0
166	4	48	2	250	14000	23,0	29,0	30,0	22,0	24,0	30,0
167	4	34	2	250	15200	23,0	16,0	17,0	19,0	22,0	30,0
168	7	49	2	350	23400	20,0	21,0	15,0	23,0	19,0	15,0
169	8	26	2	300	20300	32,0	48,0	32,0	48,0	109,0	65,0
170	8	24	2	400	17100	50,0	57,0	35,0	61,0	119,0	26,0
171	1	23	2	300	9800	18,0	22,0	19,0	17,0	23,0	17,0
172	7	31	2	300	9800	19,0	23,0	34,0	22,0	25,0	45,0
173	3	26	2	250	25000	19,0	5,0	22,0	14,0	16,0	15,0
174	1	47	2	400	35400	25,0	26,0	34,0	40,0	35,0	38,0
175	2	53	2	250	14700	32,0	24,0	25,0	27,0	18,0	18,0
176	2	25	2	300	11200	25,0	32,0	37,0	51,0	63,0	88,0
177	2	48	2	400	53200	21,0	27,0	23,0	21,0	21,0	25,0
178	3	50	2	350	21600	26,0	23,0	49,0	30,0	24,0	60,0
179	4	24	2	250	15100	20,0	25,0	28,0	20,0	24,0	30,0
180	5	40	2	400	25800	17,0	20,0	34,0	19,0	30,0	67,0
181	6	40	2	400	25200	43,0	33,0	40,0	43,0	42,0	34,0
182	6	27	2	250	15600	29,0	40,0	15,0	22,0	19,0	16,0
183	6	54	2	300	25000	45,0	32,0	64,0	60,0	47,0	120,0
184	6	51	2	300	72000	22,0	23,0	20,0	28,0	26,0	26,0
185	7	16	2	350	24200	22,0	25,0	23,0	19,0	23,0	21,0
186	7	39	2	350	24200	31,0	25,0	42,0	24,0	34,0	55,0
187	9	33	2	300	19400	20,0	22,0	29,0	20,0	17,0	31,0
188	8	22	2	350	22600	22,0	34,0	26,0	33,0	59,0	28,0
189	2	23	2	350	26900	21,0	25,0	29,0	18,0	21,0	28,0
190	1	33	2	300	17400	29,0	28,0	35,0	42,0	37,0	47,0
191	4	23	2	300	17400	20,0	22,0	30,0	13,0	16,0	24,0
192	2	40	2	350	23400	24,0	24,0	28,0	20,0	32,0	37,0
193	2	42	2	250	16800	27,0	25,0	36,0	21,0	18,0	30,0
194	1	26	2	250	16000	17,0	18,0	15,0	15,0	15,0	9,0
195	3	38	2	400	25000	25,0	23,0	46,0	34,0	26,0	45,0
196	4	23	2	300	6600	19,0	18,0	15,0	17,0	15,0	13,0
197	5	33	2	250	15200	21,0	25,0	28,0	23,0	29,0	34,0
198	6	32	2	300	15500	24,0	26,0	38,0	32,0	30,0	51,0
199	7	49	2	350	22300	54,0	41,0	35,0	84,0	67,0	42,0
200	8	26	2	400	24000	16,0	20,0	22,0	12,0	20,0	23,0
201	8	37	2	300	20000	24,0	24,0	18,0	24,0	18,0	17,0
202	8	52	2	250	14000	24,0	38,0	31,0	26,0	48,0	34,0
203	5	34	2	400	28000	41,0	66,0	30,0	54,0	74,0	57,0
204	2	37	2	350	21500	57,0	34,0	31,0	49,0	40,0	38,0
205	7	35	2	300	18300	11,0	42,0	35,0	27,0	78,0	69,0
206	8	30	2	300	16000	20,0	18,0	23,0	24,0	21,0	28,0
207	2	21	2	350	22900	36,0	31,0	41,0	49,0	37,0	58,0
208	4	42	2	300	16600	46,0	24,0	43,0	35,0	34,0	36,0
209	1	55	2	400	28000	27,0	71,0	23,0	18,0	40,0	28,0
210	2	31	2	300	22800	20,0	27,0	19,0	32,0	41,0	24,0
211	3	39	2	300	17500	20,0	26,0	23,0	18,0	19,0	30,0
212	5	50	2	300	18900	27,0	30,0	29,0	15,0	25,0	21,0
213	5	20	2	300	15900	29,0	18,0	21,0	15,0	15,0	22,0
214	6	44	2	350	22400	24,0	45,0	28,0	26,0	46,0	28,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
215	6	40	2	350	23300	19,0	17,0	23,0	20,0	14,0	32,0
216	7	35	2	350	22200	17,0	18,0	20,0	16,0	17,0	21,0
217	7	29	2	300	49200	23,0	26,0	28,0	23,0	21,0	25,0
218	7	56	2	300	17700	31,0	46,0	28,0	35,0	60,0	35,0
219	4	23	2	300	18600	19,0	20,0	21,0	34,0	22,0	20,0
220	4	29	2	300	17600	17,0	22,0	19,0	21,0	30,0	19,0
221	1	21	2	300	18200	41,0	27,0	59,0	40,0	32,0	67,0
222	1	44	2	350	44800	24,0	24,0	33,0	33,0	23,0	57,0
223	4	23	2	400	26400	21,0	18,0	29,0	22,0	17,0	16,0
224	3	32	2	300	17500	19,0	19,0	18,0	13,0	20,0	17,0
225	4	40	2	300	26800	18,0	15,0	18,0	31,0	13,0	16,0
226	7	43	2	300	25000	20,0	22,0	19,0	24,0	26,0	24,0
227	7	46	2	300	18700	26,0	24,0	51,0	38,0	32,0	75,0
228	7	38	1	300	25900	30,0	28,0	33,0	50,0	40,0	67,0
229	4	38	1	400	27500	29,0	28,0	30,0	29,0	35,0	30,0
230	6	40	1	300	24800	25,0	20,0	27,0	28,0	21,0	26,0
231	2	38	1	300	19000	51,0	47,0	42,0	120,0	104,0	108,0
232	1	28	1	350	21200	32,0	34,0	31,0	41,0	44,0	42,0
233	2	56	1	300	15600	26,0	29,0	34,0	22,0	26,0	39,0
234	4	34	1	350	28000	38,0	38,0	40,0	46,0	41,0	74,0
235	8	34	1	350	46200	42,0	68,0	62,0	72,0	125,0	133,0
236	7	26	1	350	23400	36,0	25,0	30,0	71,0	25,0	29,0
237	7	35	1	250	16000	54,0	59,0	50,0	64,0	88,0	61,0
238	7	34	1	300	43600	27,0	37,0	36,0	24,0	45,0	35,0
239	8	30	1	300	19800	22,0	26,0	20,0	19,0	19,0	19,0
240	9	32	1	300	13400	16,0	21,0	28,0	19,0	23,0	35,0
241	10	25	1	400	26500	20,0	21,0	21,0	19,0	15,0	20,0
242	3	18	1	400	25000	21,0	23,0	29,0	20,0	15,0	21,0
243	3	29	1	400	24000	24,0	22,0	21,0	26,0	19,0	22,0
244	4	58	1	350	25000	30,0	43,0	83,0	35,0	33,0	53,0
245	6	52	1	300	20600	28,0	31,0	33,0	53,0	29,0	32,0
246	7	57	1	300	21100	20,0	23,0	25,0	39,0	24,0	24,0
247	1	30	1	300	22600	33,0	29,0	28,0	24,0	38,0	24,0
248	6	59	1	350	26600	35,0	45,0	44,0	57,0	70,0	69,0
249	3	44	1	400	13200	30,0	35,0	79,0	38,0	41,0	127,0
250	2	38	1	300	18700	31,0	26,0	24,0	20,0	22,0	19,0
251	2	23	1	300	22600	43,0	36,0	48,0	63,0	33,0	72,0
252	2	50	1	300	24400	27,0	52,0	30,0	24,0	80,0	36,0
253	2	22	1	350	19500	18,0	16,0	20,0	18,0	15,0	19,0
254	5	39	1	400	23200	30,0	28,0	46,0	37,0	32,0	93,0
255	5	37	1	300	20400	38,0	21,0	17,0	54,0	30,0	26,0
256	5	37	1	300	17700	43,0	25,0	33,0	35,0	26,0	35,0
257	5	49	1	400	30000	52,0	56,0	47,0	46,0	55,0	41,0
258	6	47	1	350	15800	34,0	27,0	26,0	45,0	37,0	34,0
259	7	36	1	350	16300	25,0	34,0	34,0	47,0	54,0	61,0
260	7	35	1	300	21100	30,0	27,0	34,0	38,0	38,0	27,0
261	7	34	1	400	21500	30,0	29,0	27,0	42,0	37,0	34,0
262	8	40	1	350	22000	26,0	24,0	20,0	43,0	35,0	29,0
263	8	32	1	300	19000	34,0	39,0	37,0	39,0	52,0	42,0
264	9	35	1	300	19000	22,0	26,0	35,0	22,0	21,0	38,0
265	9	39	1	300	18000	38,0	28,0	35,0	63,0	49,0	83,0
266	4	27	1	350	19300	27,0	24,0	28,0	33,0	31,0	39,0
267	5	45	1	350	22000	38,0	70,0	36,0	71,0	47,0	46,0
268	7	37	1	400	24200	28,0	42,0	25,0	38,0	38,0	36,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
269	8	47	1	350	20800	33,0	26,0	23,0	45,0	26,0	29,0
270	1	49	1	400	32000	21,0	21,0	26,0	19,0	35,0	46,0
271	8	47	1	300	18700	27,0	27,0	30,0	28,0	24,0	32,0
272	2	29	1	350	22800	44,0	25,0	29,0	66,0	30,0	38,0
273	3	29	1	300	19300	24,0	28,0	28,0	20,0	14,0	21,0
274	3	33	1	400	17400	19,0	25,0	21,0	24,0	37,0	28,0
275	8	39	1	350	21400	36,0	27,0	32,0	55,0	28,0	31,0
276	2	42	1	350	17400	37,0	40,0	43,0	84,0	72,0	77,0
277	4	24	1	300	19200	33,0	66,0	53,0	29,0	50,0	36,0
278	5	34	1	300	17500	24,0	24,0	48,0	29,0	96,0	92,0
279	7	32	1	300	20300	46,0	33,0	30,0	51,0	26,0	25,0
280	7	50	1	350	32000	36,0	16,0	20,0	76,0	29,0	35,0
281	7	53	1	400	22000	26,0	39,0	37,0	26,0	41,0	52,0
282	8	34	1	300	22900	23,0	202,0	28,0	31,0	94,0	45,0
283	10	50	1	300	22700	24,0	36,0	28,0	56,0	87,0	78,0
284	7	25	1	350	64800	28,0	24,0	22,0	29,0	33,0	38,0
285	8	57	1	400	25000	27,0	27,0	22,0	42,0	34,0	32,0
286	1	50	1	400	42400	24,0	56,0	27,0	35,0	124,0	57,0
287	3	57	1	350	16400	27,0	27,0	33,0	24,0	24,0	19,0
288	8	53	1	350	21100	28,0	25,0	25,0	35,0	34,0	34,0
289	5	35	1	250	16500	26,0	46,0	76,0	24,0	32,0	111,0
290	8	37	1	350	21000	15,0	21,0	22,0	40,0	24,0	35,0
291	1	26	1	350	42000	31,0	20,0	22,0	32,0	36,0	20,0
292	2	27	1	300	21900	33,0	73,0	46,0	39,0	146,0	90,0
293	4	44	1	350	44600	28,0	23,0	60,0	21,0	13,0	55,0
294	1	32	1	400	19400	25,0	29,0	23,0	47,0	27,0	39,0
295	4	29	1	300	18900	21,0	22,0	25,0	25,0	22,0	25,0
296	4	48	1	300	24200	23,0	23,0	26,0	40,0	44,0	45,0
297	5	24	1	300	16800	22,0	28,0	28,0	25,0	37,0	29,0
298	5	49	1	400	24700	32,0	32,0	47,0	31,0	41,0	59,0
299	6	20	1	300	19400	54,0	28,0	49,0	79,0	27,0	46,0
300	7	22	1	350	20000	22,0	20,0	20,0	16,0	17,0	18,0
301	8	35	1	300	24000	24,0	10,0	23,0	25,0	12,0	27,0
302	8	47	1	350	22000	29,0	29,0	22,0	39,0	36,0	30,0
303	8	36	1	350	21200	28,0	26,0	40,0	41,0	40,0	80,0
304	2	25	1	350	15400	17,0	19,0	18,0	21,0	22,0	21,0
305	5	38	1	400	29000	23,0	31,0	31,0	18,0	42,0	80,0
306	2	38	1	300	16800	24,0	29,0	40,0	49,0	64,0	67,0
307	2	46	1	300	22200	23,0	32,0	25,0	27,0	37,0	27,0
308	8	39	1	350	20000	38,0	31,0	34,0	42,0	34,0	42,0
309	3	29	1	300	17000	22,0	21,0	33,0	13,0	33,0	38,0
310	4	56	1	400	18800	26,0	27,0	35,0	49,0	34,0	54,0
311	2	16	1	400	18800	21,0	23,0	25,0	21,0	19,0	20,0
312	3	24	1	400	25900	32,0	24,0	27,0	40,0	29,0	28,0
313	9	46	1	350	24000	23,0	27,0	23,0	47,0	38,0	30,0
314	8	60	1	300	16600	23,0	31,0	26,0	33,0	48,0	37,0
315	2	30	1	350	20400	25,0	22,0	28,0	40,0	24,0	29,0
316	3	32	1	300	27200	27,0	29,0	25,0	29,0	34,0	26,0
317	2	39	1	400	24700	31,0	51,0	30,0	44,0	103,0	46,0
318	3	47	1	400	27900	29,0	41,0	432,0	58,0	99,0	122,0
319	3	49	1	400	27000	23,0	31,0	42,0	27,0	36,0	58,0
320	6	56	1	300	17400	24,0	31,0	30,0	26,0	23,0	30,0
321	8	25	1	400	25000	29,0	29,0	28,0	34,0	37,0	35,0
322	8	49	1	300	28200	28,0	29,0	92,0	34,0	29,0	68,0

N°	Mes inicio tratamiento	Edad	Sexo	Dosis día (mg)	Dosis total (mg)	Control 1 GOT	Control 2 GOT	Control 3 GOT	Control 1 GPT	Control 2 GPT	Control 3 GPT
323	8	31	1	300	18000	24,0	26,0	23,0	21,0	22,0	23,0
324	8	16	1	300	18000	21,0	22,0	21,0	13,0	19,0	18,0
325	3	25	1	350	19000	33,0	20,0	27,0	28,0	22,0	31,0
326	5	45	1	350	21000	21,0	35,0	26,0	22,0	19,0	21,0
327	5	43	1	300	20000	16,0	29,0	19,0	17,0	18,0	18,0
328	6	48	1	300	24400	21,0	24,0	23,0	23,0	28,0	25,0
329	7	25	1	300	18800	22,0	56,0	35,0	26,0	28,0	38,0
330	2	57	1	400	29400	51,0	31,0	37,0	54,0	39,0	26,0
331	5	21	1	250	13800	33,0	41,0	32,0	43,0	27,0	43,0
332	3	43	1	300	15600	31,0	49,0	64,0	42,0	87,0	110,0
333	3	28	1	350	22100	27,0	27,0	39,0	31,0	25,0	22,0
334	4	49	1	400	24600	20,0	38,0	23,0	22,0	71,0	43,0
335	7	19	1	400	22900	54,0	54,0	53,0	25,0	24,0	26,0
336	7	53	1	400	24000	30,0	35,0	29,0	60,0	73,0	59,0
337	2	49	1	350	23100	26,0	21,0	20,0	28,0	21,0	18,0
338	4	34	1	300	20800	21,0	27,0	54,0	32,0	25,0	109,0
339	6	55	1	350	23800	47,0	26,0	29,0	55,0	35,0	51,0
340	5	35	1	400	26100	21,0	35,0	31,0	33,0	37,0	66,0
341	8	27	1	400	17900	26,0	27,0	26,0	28,0	34,0	36,0
342	5	34	1	300	17000	49,0	27,0	25,0	58,0	33,0	31,0
343	9	23	1	300	20400	32,0	33,0	33,0	33,0	34,0	37,0

Anexo 4.

Datos desagregados

Datos sobre los 3 controles de transaminasas durante el tratamiento

1er Control GOT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 37	305	88,9
Mayor a 37	38	11,1
Total	343	100,0

2do Control GOT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 37	284	82,8
Mayor a 37	59	17,2
Total	343	100,0

3er Control GOT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 37	275	80,2
Mayor a 37	68	19,8
Total	343	100,0

1er Control GPT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 40	264	77,0
Mayor a 40	79	23,0
Total	343	100,0

2do Control GPT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 40	254	74,1
Mayor a 40	89	25,9
Total	343	100,0

3er Control GPT	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 40	232	67,6
Mayor a 40	111	32,4
Total	343	100,0

Tablas 2 x2 sobre transaminasas y variables en estudio

Dosis Total	3er control AST		Total	Total	Chi2 p	2,745994 0,097498
	Mayor a 37	Hasta 37				
Hasta 25000	51	230	281	18		
Más de 25000	17	45	62	27		
	68	275	343	20		

Edad	3er control ALT		Total	Total	Chi2 p	1,112017 0,291644
	Mayor a 40	Hasta 40				
Menor de 50	93	204	297	31		
De 50 y más	18	28	46	39		
	111	232	343	32		

Sexo	3er control ALT		Total	Total	Chi2 p	3,312378 0,06876
	Mayor a 40	Hasta 40				
Masculino	45	71	116	39		
Femenino	66	161	227	29		
	111	232	343	32		

Dosis Diaria	3er control ALT		Total	Total	Chi2 p	4,501226 0,033871
	Mayor a 40	Hasta 40				
Hasta 300	54	141	195	28		
Mas de 300	57	91	148	39		
	111	232	343	32		

Dosis Total	3er control ALT		Total	Total	Chi2 p	8,879414 0,002884
	Mayor a 40	Hasta 40				
Hasta 25000	81	200	281	29		
Más de 25000	30	32	62	48		
	111	232	343	32		

Estadística descriptiva

<i>Edad</i>	
Media	36,42
Error típico	0,57
Mediana	35
Moda	24
Desviación estándar	10,64
Varianza de la muestra	113,24
Curtosis	-0,85
Coefficiente de asimetría	0,27
Rango	46
Mínimo	15
Máximo	61
Suma	12493
Cuenta	343

<i>Dosis diaria de benznidazol</i>	
Media	324,5
Error típico	2,5
Mediana	300
Moda	300
Desviación estándar	47,0
Varianza de la muestra	2205,5
Curtosis	-0,5
Coefficiente de asimetría	0,1
Rango	200
Mínimo	200
Máximo	400
Suma	111300
Cuenta	343

Dosis total

Media	21545,8
Error típico	395,4
Mediana	20700
Moda	25000
Desviación estándar	7323,2
Varianza de la muestra	53629857,8
Curtosis	11,6
Coefficiente de asimetría	2,5
Rango	65400
Mínimo	6600
Máximo	72000
Suma	7390200
Cuenta	343

Anexo 5.

Cuadros sobre reacciones adversas al benznidazol

3. Cuadro de signos y síntomas de reacciones adversas por BNZ, según gravedad y localización:

CUADRO DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO - BNZ DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS				
CLASIFICACIÓN	DERMATOLÓGICA *	DIGESTIVA	NEUROLÓGICA	HEMATOLÓGICA
GRAVE	<p>Síndrome de Stevens Johnson (mortalidad <5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre, estomatitis, conjuntivitis, erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduzcas y purpúricas, tamaño y forma irregular, signo de Nikolsky (+) localizadas en el tronco. Algunos casos de SSJ pueden evolucionar a NET. Afecta menos del 10% de superficie corporal. <p>Necrólisis Epidérmica Tóxica (mortalidad 30%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Pródromo catarral febril. Lesiones eritematosas dolorosas en cara y tronco, luego se pueden extender a extremidades. Máculas eritematosas luego necrosis y desprendimiento de la piel, con ampollas y signo de Nikolsky (+) con despegamiento de amplias zonas de piel que dejan erosiones exudativas. Lesiones en mucosas faríngea, ocular y genital. Lesión de epitelios digestivo y respiratorio. Afecta más del 30% de la superficie corporal. 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal intenso y continuo. Vómitos incoercibles. Pérdida de peso más del 10%. Coluria, Hepatomegalia, Ictericia. 	<ul style="list-style-type: none"> Impotencia funcional invalidante. Dolor en extremidades superiores y/o inferiores permanente e intenso. Acompañada o no con cefalea. Sensación de hormigueo. Alteración de la sensibilidad (hiperestesia, hipoestesia, ausencia). 	<ul style="list-style-type: none"> Petequias. Hematomas espontáneos. Sangrado de mucosas. Fiebre sin foco aparente.
MODERADA	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre. Prurito o escozor intenso generalizado. Máculas, pápulas, ronchas, y eritema, en tronco y/o extremidades superiores e inferiores. Erosión cutánea por rascado y/o signos de sobre infección. 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal de mayor intensidad episódico. Disminución y/o pérdida del apetito. Náuseas. Vómitos. Pérdida de peso, menor al 5%. 	<ul style="list-style-type: none"> Artralgias y mialgias en extremidades superiores y/o inferiores localizadas e intermitentes con impotencia funcional. Acompañada o no con cefalea. Sensación de hormigueo. 	
LEVE	<ul style="list-style-type: none"> Prurito localizado. Máculas y pápulas localizadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal esporádico localizado en epigastrio o difuso de intensidad leve. 	<ul style="list-style-type: none"> Dolor en extremidades superiores y/o inferiores, mialgias localizadas y esporádicas sin impotencia funcional. Acompañada o no con cefalea. Sensación de hormigueo. 	

2. MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS DIGESTIVAS

2. MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS DIGESTIVAS		
<p>Definición.- Son manifestaciones digestivas que aparecen durante el tratamiento, por lo general los primeros 10 días, con el uso del benznidazol y que no tiene otra causa aparente (transgresión alimenticia, parasitosis, etc.). Del total de pacientes con reacciones adversas, la cuarta parte corresponden a reacciones digestivas.</p>		
SIGNOS Y SÍNTOMAS	CLASIFICAR	CONDUCTA
<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal intenso y continuo. Vómitos incoercibles. Pérdida de peso más del 10%. Coluria, hepatomegalia, ictericia. 	GRAVE	<ul style="list-style-type: none"> SUSPENDER TRATAMIENTO INMEDIATAMENTE. REFERIR URGENTEMENTE A TERCER NIVEL. Verificar estado de hidratación e iniciar hidratación de acuerdo a planes de rehidratación. Aplicar normas de estabilización y transporte. En el tercer nivel descartar otras patologías (hepatitis).
<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal de mayor intensidad episódico. Disminución y/o pérdida del apetito. Náuseas. Vómitos. Pérdida de peso menor al 5%. 	MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> Suspender tratamiento por 3 - 5 días, o hasta que desaparezca la sintomatología. Verificar la dosificación del BNZ recibida, ha sido la adecuada de acuerdo al peso actual del paciente, no más de 300 mg/día y dividido cada 12 horas. Verificar si se relaciona con la toma del medicamento y descartar otras patologías. Dar hidróxido de aluminio. (ver ANEXO N° 3). Ranitidina en caso de no remitir el dolor abdominal. (ver ANEXO N° 3). Domperidona VO o IM si los vómitos no ceden a dieta fraccionada, (ver ANEXO N° 3). Si la pérdida de peso es menor al 5%, hidratación según planes de rehidratación. Reforzar consejería a la familia sobre alimentación (fraccionar dieta). Control clínico por personal médico cada 2 días, hasta la desaparición de los síntomas o su agravación. Si remite la sintomatología, continuar a dosis mínima terapéutica de BNZ hasta completar el esquema terapéutico.
<ul style="list-style-type: none"> Dolor abdominal esporádico localizado en epigastrio o difuso de intensidad leve. 	LEVE	<ul style="list-style-type: none"> Continuar tratamiento. Revisar la dosificación BNZ de acuerdo al peso actual del paciente y ver que esté tomando la dosis adecuada, no más de 300 mg/día y dividido cada 12 horas. Verificar si se relaciona con la toma del medicamento y descartar otras patologías. Dar hidróxido de aluminio (ver ANEXO N° 3) por tres días. Reforzar consejería a la familia sobre alimentación, recomendar que la administración del BNZ sea después de las comidas. Control y seguimiento diario por los familiares o personas adecuadas. Control clínico por personal médico cada 3 días, hasta la desaparición de los síntomas o su agravación. Si en tres días no remite el cuadro enviar a segundo nivel.
<p>Nivel de atención: En cuanto aparezca alguna reacción adversa, debe ser necesariamente valorado por el médico. Los casos leves y moderados deben ser manejados en Centros de Salud con médico y/o en el II nivel y los casos graves en el III nivel, y la medicación será administrada por el médico del nivel correspondiente. En caso de no acudir a un control clínico por médico, cuando esta cursando con una reacción adversa leve o moderada, el rescate debe realizarse antes de las 24 horas. En caso de abandono terapéutico informar e identificar la causa.</p>		