

ENFERMEDAD DE CHAGAS AGUDA: REPORTE DE TRES CASOS TRATADOS CON NIFURTIMOX

Dr. FRANCISCO PEREZ*

Dr. LUIS G. VARGAS

Dr. ORLANDO FERNANDEZ***

Dr. ROBERTO VELAZQUEZ****

RESUMEN

Se revisan los casos conocidos de Enfermedad de Chagas y los estudios seroepidemiológicos hechos en Costa Rica.

*Se presentan tres nuevos casos agudos en niños de 3, 9 y 11 años: dos de ellos ingresaron al Servicio de Pediatría del Hospital San Rafael de Alajuela y uno al Hospital Nacional de Niños; dos tenían signo de Romana y uno edema podálico; todos presentaron tripanosomas en examen directo al fresco y alteraciones electrocardiográficas compatibles con una miocarditis moderada. El estudio epidemiológico reveló la existencia de *Triatoma dimidiata* en las casas de los niños. El tratamiento con Nifurtimox resultó exitoso en todos los casos negativizándose tanto parasitológicamente como serológicamente en un período de 3 a 4 meses después del inicio del tratamiento en dos de los niños, el tercer niño se negativizó después de un segundo tratamiento.*

SUMMARY

*In review of known cases of chagas' disease and serumepidemiologic studies in Costa Rica. Three acute cases in Children 3, 9, 11 years old are described. Two of these children showed the Romana sign, and the other podalic edemas. All three cases presented periferic Trypanosomes, in direct blood examination, and also electrocardiogram alternations. Posterior epidemiological findings revealed the occurrence of *Triatoma dimidiata* in children houses. A treatment with Nifurtimox showed a parasitologic and serologic negativization, after 3 or 4 months in two children. The third case reached negativization after a second treatment.*

Introducción

La enfermedad de Chagas en Costa Rica se conoce desde 1941, cuando Büllow (7,8) encuentra los triatómidos vectores de la enfermedad en las casas y describe los dos primeros casos. A partir de estos reportes se han hecho una serie de trabajos y publicaciones relacionadas con la enfermedad en nuestro país.

* Servicio de Pediatría Hospital San Rafael de Alajuela.

** Unidad Ecología Médica. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. INCIENSA. Vicerrectoría de Investigación UNA.

*** Servicio Medicina 1, Hospital Nacional de Niños

**** Servicio de Cardiología, Hospital San Rafael de Alajuela.

Posteriormente al hallazgo publicado por Von Büllow se ha realizado una serie de trabajos asociados con esa enfermedad en Costa Rica (Zeledón 26, 27, 28 y 31, Chinchilla 15, 16) aclarándose en mucho los diversos factores epidemiológicos que participan en el mantenimiento endémico de esta enfermedad neotropical en nuestro país. Es ahora claro que el principal agente vector en Costa Rica es *Triatoma dimidiata*, aunque existan otras especies de triatómidos hasta el momento silvestres y con poca posibilidad de contacto con el hombre.

Los casos de enfermedad de Chagas confirmados parasitológicamente y reportados en el país en orden cronológico son: Büllow (8) informa los 2 primeros casos agudos, Chen (14) 3 casos agudos, Céspedes (12) 13 casos agudos,

Céspedes y Montero-Padilla 1 caso agudo según Zeledón (26), Zeledón (27) 2 casos agudos, Zeledón y Arguedas (29) 1 caso subagudo, Zeledón y Mena (30) 1 caso agudo, Céspedes y Aguilar (13) 1 caso de Miocarditis aguda mortal, Chinchilla y Montero-Gei (16) 7 casos crónicos, 1 caso agudo, 14 asintomáticos y 1 caso crónico mortal Zeledón et al. (31), un caso agudo mortal González et al. (18). De los 48 casos informados 5 de ellos resultaron mortales. Sólo en dos fue demostrada una miocarditis chagásica aguda como causa de muerte (13, 18) y un caso crónico mortal Zeledón (31).

Hasta la fecha, se han realizado 5 estudios serológicos sobre la enfermedad de Chagas que ofrecen los siguientes resultados: En 1952 Zeledón (27) analiza con la prueba de fijación de complemento, 407 sueros que en su gran mayoría pertenecían a niños de edad escolar y unos pocos a adultos. De 317 sueros provenientes de una zona endémica 5.8 % fueron positivos y de 90 de una zona no endémica sólo 1.1 %. En 1960 Berríos (3), usando la misma técnica, encuentra 6.5 % positivos en 1000 sueros de personas adultas entre donadores de sangre y pacientes del Hospital San Juan de Dios. En 1968 Chinchilla et al. (16) encontraron 9.5 % positivos, también por fijación de complemento, de una muestra de 200 sueros de personas de diferentes edades, provenientes de tres zonas endémicas. En 1975 Zeledón et al. (31) utilizando esta misma técnica, encontraron 11.5 % positivos en 1420 sueros de personas de diferentes edades de una zona endémica y en 1980 Alfaro et al. (1) encontraron 14 % positivos en 142 sueros de personas de todas las edades de otra zona endémica, usando la técnica de hemaglutinación indirecta de la casa Behring. Como puede observarse la enfermedad de Chagas alcanza porcentajes importantes revelados serológicamente en algunos lugares del país, por lo que es un problema que se debe tratar de analizar y resolver.

Uno de los propósitos de este trabajo es presentar una revisión cronológica de estos casos y de los estudios serológicos llevados a cabo. También describiremos tres nuevos casos: dos que ingresaron al servicio de pediatría del Hospital San Rafael de Alajuela y uno al Hospital Nacional de Niños, con el fin de reavivar en el cuerpo médico costarricense el interés por esta patología que, por las características propias de la enfermedad y su relativa poca frecuencia en nuestro país, la mayoría de las veces pasa inadvertida; su sintomatología es confundida con otras afecciones banales y la enfermedad entra en un curso crónico y asintomático o lleva a la muerte del paciente. Esto último podría ser debido a un diagnóstico y tratamiento inadecuado. Por último se valorará la respuesta terapéutica y la tolerancia del Nifurtimox, por ser los primeros casos tratados con este medicamento en nuestro país.

CASOS OBSERVADOS

Caso Clínico 1

A.M.Z.M., niña de 9 años de edad, residente en el Roble de Alajuela. Ingresó al Servicio de Pediatría del Hospital San Rafael el 28-7-80, por presentar 15 días antes de su ingreso, enrojecimiento del ojo derecho, que posteriormente se puso edematoso; presentó fiebre elevada de 39 a 40 °C, motivo por el cual llegó a la consulta y se le indicaron varios tratamientos. La niña continuó en las mismas condiciones por lo que es internada en este Hospital. El 29-7-80 se encuentran tripanosomas en sangre circulante.

A la exploración física presenta una temperatura de 38°C, edema bupalpebral, zona equimótica en ojo derecho y adenopatías cervicales. Fondo de ojo normal, corazón rítmico con una frecuencia de 100 x', se ausculta soplo sistólico grado 1 en foco mitral sin irradiaciones, abdomen blando, depresible, sin visceromegalias.

Evolución Clínica y tratamiento:

Durante los 7 primeros días cursó febril haciendo picos que llegaron hasta 40°C. A los 3 días de su ingreso se palpa adenopatía pre-auricular derecha, dura y no dolorosa, que posteriormente fue disminuyendo de tamaño hasta llegar a desaparecer 22 días después. El edema palpebral persistió durante los 26 días siguientes a su hospitalización.

Al día siguiente de su ingreso se inicia tratamiento con Nifurtimox (Lampit Bayer) a la dosis de 120 mg c/8 horas por vía oral, durante 90 días, para una dosis de 15 mg/kg de peso al día.

Evolución electrocardiográfica

Durante la evolución de la enfermedad fue controlada con ECG mensuales. El primero practicado a su ingreso, el día 29-7-80, presentó ritmo sinusal 82 x' P.R. 0.18, Q.R.S.: 0.04, QT.: 0.28, A . QRS: + 90°. onda T. negativa en VI a V3 con QRS. isodifásico y onda T. mellada en V3 (la onda T por encima de la línea base) y onda U relativamente alta en V2 y V3. Alteraciones de repolarización primarias en cara anteroseptal, compatibles con miocarditis. El 25-6-81 se presenta mejoría de la repolarización del ventrículo izquierdo. A partir del 17-9-81 se presentan ECG normales.

Exámenes de laboratorio

La niña presentó al principio una leucopenia moderada que se corrigió 15 días después del ingreso al Hospital, para luego presentar linfocitosis que se mantuvo por 30 días. Se hicieron también exámenes seriados de colinesterasa, creatinina, urea, transaminasas y orina durante el tratamiento y siempre se obtuvieron valores normales.

Los resultados de los exámenes serológicos y parasitológicos son mostrados en el cuadro 1 y figura 1.

Caso Clínico 2

L.H.H., niña de 11 años de edad, residente en Santiago Oeste de la Provincia de Alajuela, que ingresó al Hospital Nacional de Niños el 27-6-80. La niña contaba con 30 días de fiebre moderada y 15 días de edema podálico y palpebral con signo de Godet negativo, con función renal normal. Había recibido atención médica sin que pudiera determinarse la causa de la enfermedad, motivo por el cual fue referida al laboratorio de Ecología Médica del INCIENSA, donde se realizaron pruebas parasitológicas y serológicas específicas para enfermedad de Chagas. Se encontraron formas de *T. cruzi* en sangre periférica, por lo cual fue referida al Hospital Nacional de Niños para su internamiento.

A la exploración física se mostró afebril, con edema podálico bilateral. Corazón rítmico sin soplos con frecuencias cardíacas de 120 x'. El hígado se palpó inmediatamente por debajo del reborde costal derecho. Presentó pequeña adenopatía inguinal derecha.

Evolución clínica y tratamiento

Durante su estancia en el Hospital cursó afebril y con buen estado general. El 4-7-80 se inició el tratamiento con Nifurtimox (Lampit) en la dosis de 60 mg cada 6 horas por 180 días, para una dosis de 9 mg/kg al día.

Evolución electrocardiográfica

Se llevaron a cabo controles mensuales. El 2-7-80 presenta ritmo sinusal 100 x' P.R. 0.20, QRS: 0.10, Q.T. 0.30, A QRS: + 30 normal. Onda T. negativa de V1 a V3 y aplanadas de V4 a V5, hallazgos en relación a trastornos de repolarización primaria sobre cara anteroseptal y tercio inferior del septum compatibles con miocarditis. El 5-1-81 hay mejoría de la repolarización en el tercio inferior del septum. El 19-10-81 presenta ondas T. negativas en V1, V2, V3, hallazgos que sugieren alteraciones primarias de repolarización compatibles con miocarditis en región anteroseptal. A partir de junio de 1982 presenta electrocardiogramas normales.

Exámenes de laboratorio

La niña presentó exámenes hematológicos y orina normales, a excepción de una ligera linfocitosis. Se le hicieron exámenes seriados de colinesterasa, creatinina, urea, transaminasas y hemogramas durante el tratamiento y siempre se obtuvieron valores normales. Las pruebas serológicas y parasitológicas se observan en el cuadro 1 y figura 1.

Caso clínico 3

R.E.Q., niño de 3 años de edad, que ingresa al Hospital San Rafael de Alajuela por presentar desde hacía 22 días decaimiento y pérdida de apetito; 12 días de fiebre elevada y edema periorbitario. A la exploración física, en el momento de su ingreso, se encontró con 37.5 °C de temperatura, decaído, sin edema palpebral y con adenopatías en región lateral izquierda de cuello, móviles y no dolorosas. No presenta visceromegalias. El 3-4-81 se envía muestra de sangre total al Laboratorio de Ecología Médica de INCIENSA para examen parasitológico y serológico para la enfermedad de Chagas, con resultados positivos.

Evolución clínica y tratamiento

Un día después de su ingreso desapareció la fiebre y continúa asintomático. El día 4-4-81 se inicia tratamiento con Nifurtimox 75 mg tres veces al día por 90 días, para una dosis de 15 mg/kg al día. El 17-12-81 se inicia un segundo tratamiento con Nifurtimox 75 mg al día por 90 días.

Evolución electrocardiográfica

El 9-4-81 se encuentra ritmo sinusal 100, PR: 0.18, QRS: 0.10, Q.T.: 0.28, A QRS: + 30. Ondas T. aplanadas en cara postero-inferior y T. negativa simétricas en región anteroseptal, hallazgos en que muestran trastornos de repolarización primarios compatibles con miocarditis.

El 15-4-81 hay mayor alteración de repolarización sobre cara anteroseptal que se extiende a tercio inferior del septum.

El 19-10-81 hay mejoría de la repolarización del ventrículo izquierdo, pero aún persisten alteraciones primarias en la onda T. A partir de junio de 1982 los controles han sido normales.

Exámenes de Laboratorio

El niño presentó una linfocitosis de 70 a 80 0/o durante 60 días. Los exámenes de orina estaban normales. Se realizaron exámenes de urea, creatinina en sangre que fueron normales y sólo la colinesterasa estaba ligeramente aumentada. Al contrario de los otros dos casos este niño tuvo un xenodiagnóstico positivo después del primer tratamiento y los exámenes serológicos presentaron títulos positivos para *T. cruzi*. Los resultados de los exámenes serológicos y parasitológicos se observan en el cuadro 1 y figura 1.

Cuadro 1

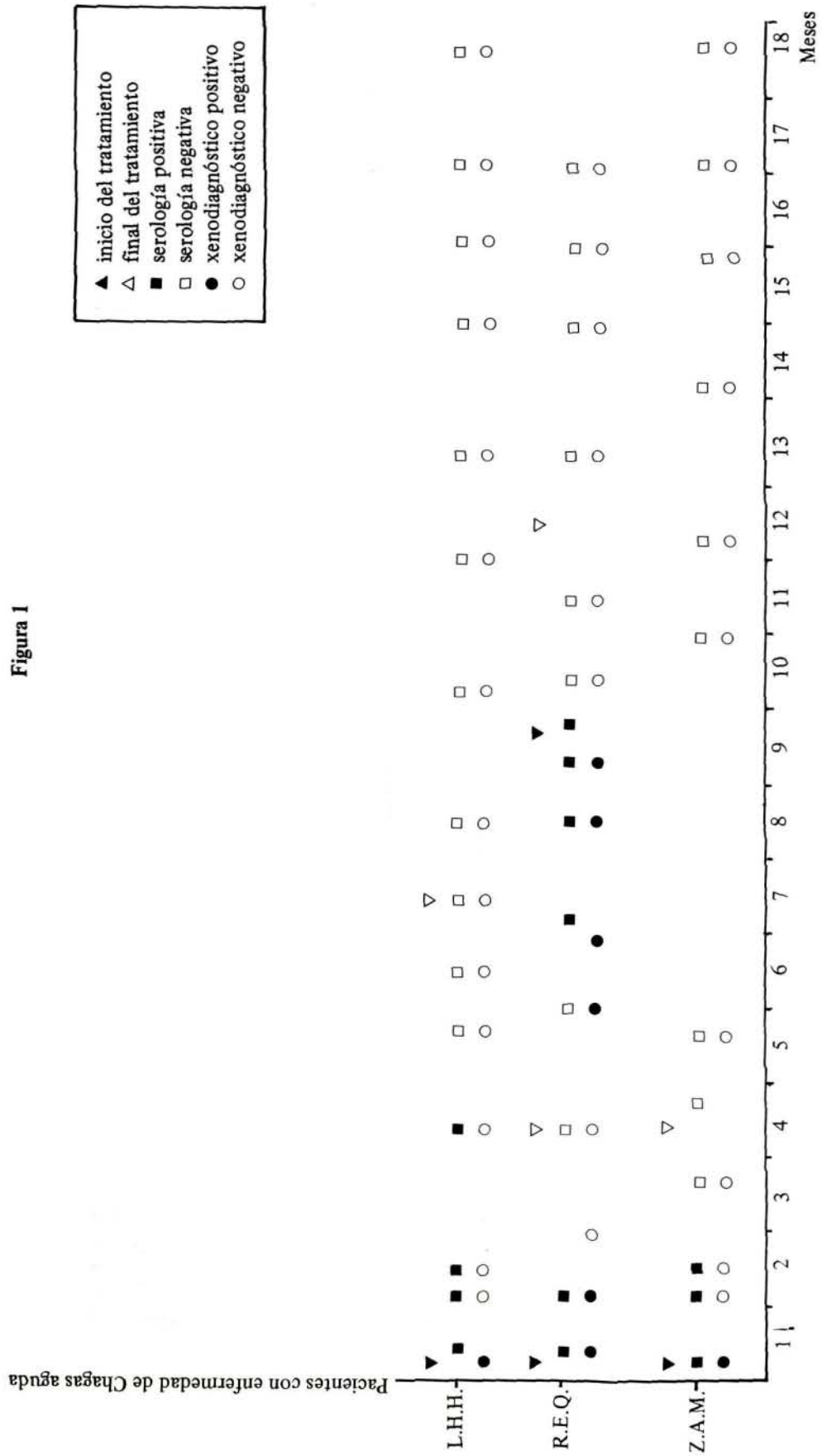
Casos Chagas Agudo	Fecha Diagnós- tico	Método Diagnós- tico	Fecha Inicio trata- miento	Fecha Final tra- tamiento	Tiempo Tratamien- tos	Droga Dosis	SEROLOGIA				Tiempo Negativiza- ción Sero- logía	Xenodiagnóstico	
							F.C. 1/8*	I.F. 1/32*	Título mayor	Título menor		Título mayor	Título menor
L.H.H. 11 años	26-6-80	Examen directo (Parasito- lógico)	4-7-80	14-1-80	180 días	Lampit 9 mg/kg día	512**	64	256	32	13-11-80 (140 días)	11-7-80 (7 días tratam.)	7-8-80 (30 días tratam.)
A.Z.M. 9 años	29-7-80	Examen directo (Parasito- lógico)	29-7-80	28-10-81	90 días	Lampit 15 mg/kg	512	64	128	64	9-10-80 (72 días)	29-7-80 (0 días tratam.)	29-9-80 (30 días tratam.)
R.E. 3 años	3-4-81	Examen directo (Parasito- lógico)	4-4-81 17-12-81***	4-7-81 17-3-82	90 días	Lampit 15 mg/kg	128	8	32	32	3-7-81 (90 días) 29-1-82**** (30 días)	30-4-81 (26 días tratam.) 27-8-81 (144 días tratam.)	28-5-81 (54 días tratam.) 29-1-82 (21 días tratam.)

* Título positivo

** Inverso del título

*** Se le administra un nuevo tratamiento con Lampit (15 mg/kg peso) por 90 días

**** Serología positiva a los 145 días (27-8-81)



Aspectos epidemiológicos

La paciente del cuadro 1 vive en compañía de sus padres y un hermano de siete años en el Roble de Alajuela, localidad aledaña a San Rafael de Ojo de Agua y que ha sido descrita como una zona endémica para el mal de Chagas, por Zeledón et al. (31).

La casa de la paciente es pequeña, de paredes de madera, techo de zinc y piso de tierra; consta de cuatro habitaciones, dos de las cuales sirven de dormitorio.

Los padres de la niña habían encontrado 10 ejemplares de *Triatoma dimidiata* en los dormitorios, los cuales fueron llevados al Hospital San Rafael de Alajuela. Nosotros encontramos 24 triatomas más, distribuidos en las camas y en las paredes de los cuartos, 15 de ellos positivos a *Trypanosoma cruzi*.

Alrededor de la casa se encuentran estibas de leña que sirven de nido no sólo para los triatómidos sino para ratones, marsupiales, gatos, perros y otros animales, fuente de alimento para los insectos y reservorios del agente etiológico de la Enfermedad de Chagas según Zeledón et al. (31). En estas estibas fueron encontrados otros 40 triatómidos, 20 de los cuales fueron positivos. Creemos que estas estibas constituyen una fuente de infección por *T. dimidiata* hacia la casa y por lo tanto un gran peligro para la salud de sus habitantes (31).

La paciente del caso 2 vive en compañía de sus abuelos maternos, dos tíos, tres hermanos y tres primos en Santiago Oeste de Alajuela. La casa es de adobe, techo de zinc y teja y piso de cemento. Consta de cinco habitaciones, tres de ellas sirven de dormitorio.

Realizamos una visita a la casa de la paciente donde encontramos cuatro *T. dimidiata* dentro de la habitación y 15 en una bodega y un gallinero. Tres de los insectos presentaron *T. cruzi* en sus heces. En una segunda visita encontramos 27 insectos fuera de la casa y 3 en una habitación de los cuales 3 estaban positivos.

Cerca de la casa se encuentra una galera con leña estibada donde duermen gatos y perros, donde aparecieron 10 de los insectos mencionados.

El paciente del caso 3 vive en compañía de sus padres y de 9 personas más en Ciruelas de Alajuela, localidad aledaña al Roble y a Santiago Oeste, donde se han presentado los otros casos de Chagas agudos. La casa es grande, de madera, con pisos de mosaico en los cuartos y comedor y de tierra en la cocina. El paciente dormía en un cuarto con piso de cemento donde encontramos *T. dimidiata*. Los padres capturaron 5 ejemplares en el dormitorio del niño. Nosotros encontramos en la galera y en las estibas de leña alrededor del cuarto 9 insectos más, 2 de ellos positivos por *T. cruzi*.

Conclusiones

Desde que Büllow (7,8) describió los primeros *T. dimidiata*, se han realizado una serie de trabajos sobre la epidemiología de la Enfermedad de Chagas en Costa Rica (15, 27, 31). Zeledón et al. (31) describen un nuevo cuadro epidemiológico para la enfermedad, asociado principalmente con los pisos de tierra de las casas, explicando la razón de este fenómeno. En base a lo dicho por estos autores, trataremos de describir los aspectos relacionados con la epidemiología de estos nuevos casos de Enfermedad de Chagas.

Después de una revisión de la literatura sobre la Enfermedad de Chagas en Costa Rica, hemos llegado a la conclusión de que este no es un padecimiento tan poco frecuente como se ha creído, no obstante que algunos autores (28), desde hace muchos años, han venido insistiendo acerca de la importancia de esta enfermedad. Lo que probablemente ha sucedido es que muchos pacientes no son diagnosticados correctamente, evolucionando en su mayoría a una fase crónica y otros han fallecido sin llegarse a un diagnóstico. Los casos aquí referidos proceden de una zona endémica de Costa Rica (31). Presentaron un cuadro febril importante, edema podálico en un caso y complejo oftalmo-ganglionar o signo de Romaña (2) en los otros dos casos. Durante su evolución estos pacientes mostraron manifestaciones electrocardiográficas compatibles con una miocarditis (2). Estos hallazgos se caracterizan por trastornos de la repolarización, que se manifestaron a nivel anteroseptal básicamente. Así mismo se documentó la presencia de un soplo holosistólico en foco mitral en uno de los casos, el cual en el transcurso del seguimiento ha llegado a desaparecer, y que indica un proceso de valvulitis sin secuelas.

Al año de evolución dos de los niños presentaron electrocardiogramas normales. En el otro niño persistieron las alteraciones de la repolarización del ventrículo izquierdo por 20 meses. A partir de los dos años presentó electrocardiogramas normales. Creemos que el hecho de mantener estos signos anormales se puede explicar con base en los trabajos de Wegner et al (24, 25) quienes aseguran que puede ser ocasionado por un tratamiento tardío o por una dosis baja como en el caso de L.H.H. Además Laranja et al (21) describen que algunos pacientes con enfermedad de Chagas aguda pueden mostrar anomalías electrocardiográficas residuales. El Nifurtimox ha sido ampliamente utilizado en el tratamiento de esta dolencia en otros países latinoamericanos, como lo podemos observar en la vasta cantidad de referencias sobre este tópico (4, 5, 6, 9, 10, 19, 20, 22, 23, 24, 25). La experiencia con esta droga ha demostrado que es eficaz para la enfermedad de Chagas aguda, donde se ha visto que acorta el curso de la infección y previene la muerte causada por meningoencefalitis y miocarditis (2, 5). Se ha informado cura parasitológica y serológica en un 81 % y un 91 % de los casos según algunos autores (11,25) y, según otros, en un 53.8 % (25). Estos últimos resultados se han explicado al inferir que los pacientes son ambulatorios.

rios y que no ingieren la dosis adecuada, esto último de acuerdo a controles de pacientes hospitalizados y a la posibilidad de reinfecciones por vivir en zonas endémicas. En el Salvador se obtuvo un 79 % de cura parasitológica y serológica en 18 pacientes (17). La dosis recomendada en niños es de 15 mg/kg/día y de 8 ó 10 mg/kg/día en adultos. La duración del tratamiento es de 90 días. En nuestros casos, dos de los niños recibieron 15 mg/kg/día por 90 días y el otro 9 mg/kg/día por 180 días.

En cuanto a la tolerancia de la droga se ha descrito una serie de trastornos sobre todo en adultos. Los trastornos gastrointestinales más frecuentes provocados por la ingestión de esta droga son: anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómito. Los trastornos nerviosos consisten en excitación, insomnio, cefalea, astenia, parestesias y raras veces convulsiones.

Estos trastornos ceden al disminuir la dosis y pocas veces requieren la supresión total del tratamiento, (24, 25).

Nuestros pacientes mostraron una buena tolerancia al Nifurtimox. No presentaron malestares generales ni alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, renal y hematológico. Su eficacia fue buena como lo demostró la

mejoría del cuadro clínico de los tres pacientes y por la negativización de las pruebas parasitológicas (Strot y xenodiagnóstico). El tercer niño (R.E.) presentó resultados muy contradictorios, lo que nos obligó a un segundo tratamiento. Con este paciente en particular, creemos en la posibilidad de que el primer tratamiento no se le diera completo por haber sido en parte ambulatorio, o que este niño presente una respuesta inmunológica alterada o disminuida, que también vendría a explicar en parte los resultados de títulos bajos o negativos en las pruebas serológicas, en contraposición a pruebas parasitológicas positivas.

A pesar de lo anterior, y de que la muestra, desde el punto de vista estadístico no es representativa, pensamos que la efectividad de esta droga es buena y que todos los pacientes están curados parasitológicamente, serológicamente y desde el punto de vista clínico. Por lo tanto recomendamos el Nifurtimox como la droga de elección en casos agudos. No obstante, consideramos que un diagnóstico a tiempo de esta enfermedad ayudaría a una terapia más eficaz.

Los pacientes deben ser controlados por un tiempo no menor de 2 años para tener una visión más completa de su evolución.

BIBLIOGRAFIA

1. Alfaro, C.E., Vargas, D.M.T., Bien-aime, P.G., Quijano, C.R., Arroyo, M.R. Aspectos clínicos, serológicos y epidemiológicos de la Enfermedad de Chagas en una comunidad rural (Sabana Grande de Nicoya, Guanacaste). *Rev. Cost. Cienc. Méd.*, 1980. 1:47-55.
2. Andrade, Z. & Andrade, S. Patología. En Brener, Z. & Andrade, Z. (Eds.), *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*, Editora Guanabara Koogan S.A., 1979. p. 199-248.
3. Berrios, G.A. Investigación sobre Enfermedad de Chagas en Costa Rica por la reacción de fijación del complemento. *Rev. Biol. Trop.* 1960. 8:203-217.
4. Brener, Z. Chemotherapy of *Trypanosoma cruzi* infections. *Advances in pharmacology and chemotherapy*. 13:1-44. Academic Press, New York, London 1975.
5. Brener, Z. Present status of chemotherapy and chemoprophylaxis of human *Trypanosomiasis* in the Western Hemisphere. *Pharmac. Ther.* 1979, 7:71-90.
6. Bock, M., Haberkon, A., Herlinge, Mayer, K.H., and Petersen, S. The structure activity relationship of 4-(5-nitrofurfurylidene-amino)-tetrahydro-4 H-1,4-thiazine-1, dioxides active against *trypanosoma cruzi*. *Arzneim-Forsch.*, 1972. 22: 1564-1569.
7. Büllow, T. von. Existe en Costa Rica la *Tripanosomiasis* humana? *Rev. Med. Costa Rica*, 1941. 4:410-414.
8. Büllow, T. von. *Tripanosomiasis* americana. Primeros casos en Costa Rica. *Rev. Med. Costa Rica*. 1941. 4:497-520.
9. Cançado, J.R. & Brener, Z. Terapéutica. En: Brener, Z. & Andrade, Z. (Eds.), *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Editora Guanabara Koogan S.A., 1979. p. 362-424.
10. Cançado, J.R., Salgado, A.A., Batista, S.M. and Chiari, C. Segundo ensaio terapéutico con o Nifurtimox na doença de Chagas *Rev. Goiana Med.*, 1976. 22:203-233.
11. Cerisola, J.A., Alvares, M. and Di Rissio, A.M. Inmunodiagnóstico de doença de Chagas: evolução serologica de pacientes con doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 1970. 12:403-411.
12. Céspedes, R. Enfermedad de Chagas. *Prensa Med. Mexicana*, 1949. 14:9-13.
13. Céspedes, R. & Aguilar, A. Miocarditis Chagásica Aguda Mortal. *Rev. Biol. Trop.*, 1955. 3:31-42.
14. Chen, B. Enfermedad de Chagas. Tesis Profesional, 103 pp. Universidad de México 1948.

15. Chinchilla, M., Montero-Gei, F. Observaciones sobre las condiciones de la vivienda en relación con la presencia de los transmisores de *Trypanosoma cruzi* en el Cantón de Santa Ana. *Acta Médica Cost.* 1967. 10:19-30.
16. Chinchilla, M., Montero-Gei, F. Enfermedad de Chagas en Santa Ana, Costa Rica, estudio Parasitológico y serológico en 200 personas. *Acta Méd. Cost.*, 1968. 11:211-217.
17. Fernández, J.J., Cedillos, R.A., Godoy, G.A. Tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda con Bay - 250. *Bol. Chil. Parasit.* 1969. 24:51-53.
18. González, S.G., De Franco, M.D., Gómez, Ch. A. Primer caso de enfermedad de Chagas en San Isidro del General. *Acta Méd. Cost.* (En Prensa)
19. Haberkorn, A. Quimioterapia Experimental. Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Buenos Aires. pp. 245-248.
20. Haberkorn, A., Cerisola, J.A. *Trypanosoma cruzi*. Quimioterapia Experimental en perros. Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. 1972. pp. 249-253.
21. Laranja, F.S., Días, E., Nobrega, G. and Mirandas, A. Chagas' Disease. A Clinical, Epidemiologic and Pathological study. *Circulation*, V. 14, Dec. 1956.
22. Lugones, H. Tratamiento de la enfermedad aguda. Experiencia en Santiago del Estero (Argentina). Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. 1972. pp: 255-259.
23. Oliviera, H., Rassi, A. Tratamiento de fase aguda da doença de Chagas. Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. 1972. pp. 261-269.
24. Wegner, D.H.G. and Rohwedder, R.W. The effect of nifurtimox in acute chagas infection. *Arzneimittel-Forsch*, 1972. 22, 1624.
25. Segner, D.H.G. and Rohwedder, R.W. Experience with nifurtimox in chronic chagas' infection. Preliminary report. *Arzneim-Forsch*, 1972. 22: 1635-1641.
26. Zeledón, R. Estado actual de los estudios epidemiológicos sobre enfermedad de Chagas en Costa Rica. *Rev. Med. Cost.* 1952. 11(221): 169-179.
27. Zeledón, R. El problema de la Tripanosomiasis Americana o Enfermedad de Chagas en Costa Rica. Tesis de Grado, 109 pp, Ministerio de Salubridad, San José 1952
28. Zeledón, R. La Enfermedad de Chagas en Costa Rica. *Rev. Goiana Med.*, 1959. 5: 439-449.
29. Zeledón, R., Arguedas, G. Un caso sub-agudo, benigno, no edematoso de Enfermedad de Chagas. *Rev. Med. de Costa Rica*, 1952. 11: 145-152.
30. Zeledón, R., Mena, C. Primer caso de Enfermedad de Chagas en la Provincia de Alajuela. *Rev. Biol. Trop.*, 1953. 1(1): 55-62.
31. Zeledón, R., Solano, G., Burstin, L., Swartzwelder, J.C. Epidemiological pattern of Chagas Disease in an endemic area of Costa Rica. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1975. 24: 214-255.