

ARTÍCULO DE REVISIÓN

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Alfonso J. Rodríguez-Morales*

RESUMEN

Desde hace un par de décadas y más aun en los últimos cinco años, se ha desarrollado un gran número de estudios que demuestran la actividad tripanocida de diversas drogas, algunas nuevas, muchas viejas, lo cual aunado al conocimiento acerca de la persistencia parasitaria de *Trypanosoma cruzi* en tejido miocárdico, entre otros, durante las fases crónicas de la enfermedad, permiten hacer patente que existe un nuevo paradigma, nuevas aproximaciones al manejo terapéutico del paciente con enfermedad de Chagas. En el presente artículo se revisan las principales bases que sustentan dichas perspectivas terapéuticas en la tripanosomiasis americana.

Palabras clave: *Enfermedad de Chagas; Terapéutica, Miocardiopatía Chagásica; Trypanosoma cruzi; Revisión (fuente: DeCS BIREME).*

ABSTRACT

For the last couple of decades and particularly during the last five years, it has been reported a significant number of studies demonstrating the trypanocide activity of a large number of drugs, some of them news, others older; which jointly with the knowledge, also of recent date, about parasitary persistence of *Trypanosoma cruzi* at myocardial tissues, and others, in chronic phase of disease, are letting to do patent that exist a new paradigm, new approaches of the therapeutic management of Chagas' disease patient. In current article main basis sustaining those therapeutic perspectives in American trypanosomiasis are reviewed.

Key words: *Chagas Disease; Therapeutics, Chagas Miocardiopathy; Trypanosoma cruzi; Review (source: DeCS BIREME).*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas continúa siendo un problema de salud pública en las Américas. Es una enfermedad distribuida en al menos 18 países del continente, en dos zonas ecológicas, de acuerdo a su comportamiento: en el Cono Sur, donde el vector se encuentra dentro de las casas del hombre, y en el resto de Latinoamérica, donde el vector vive tanto adentro como fuera de las viviendas¹. Causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi* y transmitida en Venezuela por los triatomínos: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma maculata* y *Panstrongylus geniculatus*; la enfermedad de Chagas requiere un verdadero entendimiento de muchos aspectos, como la geoepidemiología. En este sentido, adicionalmente podríamos dividir a Latinoamérica, en cinco zonas geoepidemiológicas donde operan o potencialmente se pudieran desarro-

llar Iniciativas subregionales de control de la enfermedad de Chagas (Figura 1).

Lamentablemente, las cifras en torno a la enfermedad de Chagas muestran que aun estamos muy distantes en decir que esta patología tropical está controlada (Tabla 1). Probablemente la enfermedad de Chagas afecta a más personas de las que sabemos, pero de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, esta cifra está alrededor de los 20 millones².

A pesar de esto, la reducción en las tasas de seroprevalencia en población infantil en los países del Cono Sur en los últimos años, ha demostrado que estrategias de control integrado puede conllevar a una mejoría de la enfermedad, y ahora con nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad y nuevas estrategias terapéuticas disponibles a corto, me-

* Centro Trujillano de Investigaciones Parasitológicas José Witremundo Torrealba, Universidad de Los Andes. Trujillo, Venezuela.

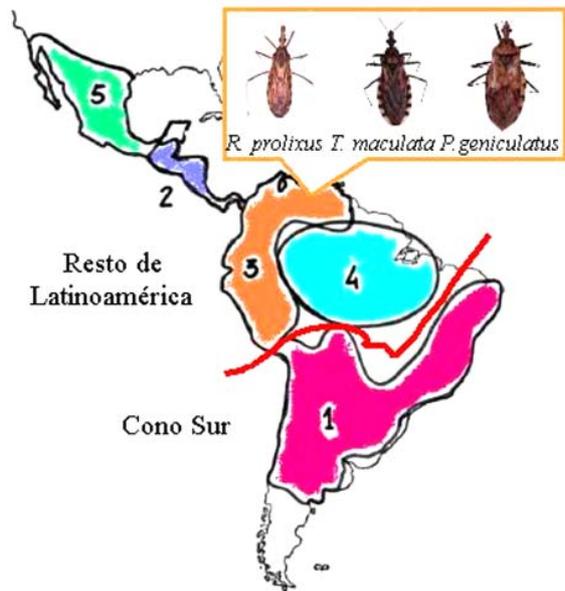


Figura 1. Zonas geoepidemiológicas de la enfermedad de Chagas, adaptada de: *Salvatella R.* Chagas en las Américas: Espacios geoepidemiológicos de vigilancia y control. Una serie de cuatro mapas. Montevideo: OPS; 2002.

diano y largo plazo, pueden hacer una realidad el lograr un verdadero control de la enfermedad en las Américas.

En Venezuela, los datos oficiales obtenidos a partir de un programa que sólo funciona en algunos estados de las regiones Central, Centro-Occidental y Andina; reflejan una relativa baja seroprevalencia en grupos etarios <15 años (menor a 1% para los años 2001 y 2002)³.

De acuerdo con algunos autores, estas cifras son subreales, reflejan el gran subregistro existente en torno a la enfermedad. En un estudio recientemente publicado por el grupo de Añez *et al.*, se observa una seroprevalencia de 18,4% en menores de 10 años que fueron referidos para evaluación al laboratorio del Grupo de Investigaciones Parasitológicas José Francisco Torrealba de la Facultad de Ciencias, ULA, entre 1988 y 2003; en tanto que en un estudio donde se realizó

Tabla 1. Morbilidad, riesgo, mortalidad y carga que representa la enfermedad de Chagas en las Américas.²

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LAS AMÉRICAS	
-	18 a 20 millones de personas infectadas
-	40 millones en riesgo de adquirirla
-	200 mil nuevos casos por año
-	21 mil muertes por año
-	676 mil AVAD por año

búsqueda activa en 11 estados del país, se observó una seroprevalencia de 8,5% en el mismo grupo etario.

Estas cifras demuestran la necesidad de profundizar en diversos estudios, sobre todo ahora que podemos contar con un gran número de herramientas epidemiológicas y diagnósticas, así como nuevas posibilidades terapéuticas por mencionar, para lo cual hay algunos puntos importantes que antes debemos considerar.

ASPECTOS CLÍNICOS POR EVALUAR ANTES DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Ante un paciente con una posible infección por *Trypanosoma cruzi*, se debe hacer una serie compleja de evaluaciones epidemiológicas, clínicas y laboratoriales para determinar efectivamente que el paciente tiene la enfermedad y además poder conocer en qué estado o fase de ella se encuentra.

En primera instancia, se deben conocer con detalle los antecedentes epidemiológicos; es importante conocer de cual área proviene el paciente, su residencia habitual o esporádica, si esta es por trabajo o recreación, si es en una zona endémica. Es también importante conocer las características de la vivienda, la posible presencia de triatomíneos, así como si hay algún caso probable o confirmado de enfermedad de Chagas en miembros de la familia cohabitante.

Desde el punto de vista clínico es importante conocer antecedentes personales de transfusión sanguínea en los 90 días previos a la consulta, transplante de órganos con donantes procedentes de áreas endémicas, cirugía, infección accidental, antecedente de madre seropositiva y si el paciente se encuentra o no inmunosuprimido.

Es necesario conocer en cual fase de la enfermedad de Chagas se encuentra el paciente (fase aguda, fase inaparente o fase crónica), para ello es necesario conocer los títulos de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* IgG e IgM⁵ (Tabla 2) y si presenta o no síntomas (asintomático o sintomático).

Tabla 2. Clasificación por fases de la enfermedad de Chagas de acuerdo con los títulos de IgG e IgM anti-*T. cruzi*⁶.

Fase	Títulos de IgG	Títulos de IgM
Aguda	< 1:256	> 1:512
Crónica	> 1:512	< 1:256
Indeterminada	< 1:256	< 1:256

DEFINICIONES CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICAS

Existen algunas definiciones que deben tenerse en cuenta, desde el punto de vista clínico-epidemiológico⁶.

Caso probable agudo. Paciente con antecedentes epidemiológicos y ecológicos, antecedente personal de transfusión sanguínea en los 90 días previos a la consulta, transplante de órganos con donante procedente de área endémica, cirugía, infección accidental, antecedente de madre seropositiva, inmunosuprimido, presencia de vectores positivos, hemodiálisis; acompañado de dos o más de los siguientes signos o síntomas: síndrome febril prolongado, linfadenopatías, taquicardia, hepatoesplenomegalia en recién nacidos, convulsiones, signos de compromiso neurológico, ictericia, anorexia o edemas.

Caso probable infectado. Paciente con antecedentes epidemiológicos y ecológicos individuales o familiares. Asintomático y con serología positiva realizada por tamizaje en bancos de sangre, encuestas serológicas o por diagnóstico ocasional.

Caso probable crónico. Paciente con antecedentes epidemiológicos, ecológicos y clínicos, evidentes o no, con compromiso orgánico de los sistemas cardiovascular, digestivo y neurológico.

Caso confirmado. Todo caso probable confirmado directa o indirectamente por demostración del parásito o serológica por dos reacciones estandarizadas reactivas de tres realizadas^{5,6}.

CLASIFICACIÓN DE LA MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA

Otro aspecto importante radica en determinar, en particular en pacientes con cierto tiempo de evolución, el posible daño cardíaco. Esto es posible a través de la llamada Clasificación de la Miocardiopatía Chagásica (ChM) – Clasificación de Los Andes^{7,8}, la cual estratifica el daño cardíaco en cuatro estadios:

Sin daño cardíaco (ChM/ IA). Asintomáticos seropositivos. Sin evidencia clínica o electrocardiográfica de daño miocárdico. Ecocardiograma normal.

Enfermedad miocárdica incipiente (ChM/ IB). Asintomáticos seropositivos. Clínica y electrocardiograma normales. Cineventriculogramas o ecocardiogramas con anormalidades.

Enfermedad miocárdica avanzada (ChM/ II). Sintomáticos. Anormalidades electrocardiográficas.

Enfermedad miocárdica severa (ChM/ III). Pacientes en insuficiencia cardíaca, anormalidades radiográficas y en el electrocardiograma (EKG).

CLASIFICACIÓN DE LA FASE CRÓNICA

Finalmente, en la fase crónica, también es importante definirla en forma específica, es decir, subestratificarla en fase crónica reciente y en fase crónica tardía⁹.

Fase crónica reciente. Infección adquirida en los últimos 10 años, puede incluir niños hasta de 12 años.

Fase crónica tardía. Infección adquirida hace más de 10 años.

Una vez tomados estos aspectos en cuenta, se deben considerar las opciones terapéuticas con las diversas drogas con actividad tripanocida.

DROGAS ANTICHAGÁSICAS

Poco tiempo después del descubrimiento de la enfermedad de Chagas en 1909 por Carlos Ribeiro Chagas, algunos investigadores como Mayer y Rocha Lima (1912, 1914), probaron la posible actividad de ciertas drogas contra *T. cruzi* [atoxyl (arsenical), fucsin (rosanilin dye), tartar emetic (or antimony potassium tartarate, un antimonial pentavalente) mercury chloride, bisquinidine], lamentablemente sin tener buenos resultados. Años más tarde en Alemania, Laboratorios Bayer y otros laboratorios encuentran las primeras drogas con actividad como Bayer 7602, phenatridine carbidium sulfate, aminoquinolines, trivalent arsenicals, stylomycin, y sobre todo los nitrofuranos⁹.

Es con las investigaciones de Packchanian (1952, 1957), en nitrofuranos (nitrofurazona) (5-nitro-2-furaldehyde-semicarbazone) que se ve la importancia de este grupo de drogas en la enfermedad de Chagas. Esta droga fue probada siendo administrada por vía oral por 53 días a una dosis de 100 mg/kg/d en ratones experimentalmente infectados con *Trypanosoma cruzi*, obteniéndose una cura en 95,4% de los animales (62/65)^{9,10}.

Como consecuencia de años de estudio se llegó entre la década de 1960 y 1970 a tener las dos drogas clásicas en el tratamiento antichagásico: el nirfurtimox y el benznidazol.

El nifurtimox (Bayer 2502, Lampit®) [5-nitrofurano (3-methyl-4-(5'-nitrofurfurylideneamino) tetrahydro-4H-1,4-tiazina-1,1-dioxido (Bayer 2502)]¹¹ fue aprobado para su uso en 1965, en tanto que el benznidazol (RO7-1051, Rochagam®, Radanil®) [2-nitroimidazole (N-benzil-2-nitroimidazole acetamido (RO7-1051)]¹¹ fue lanzado al mercado en 1971. Estas dos drogas son a la fecha las únicas internacionalmente aprobadas como indicación en la infección por *T. cruzi* por las instituciones reguladoras de drogas farmacéuticas nacionales¹².

En relación a estas drogas, de acuerdo con la *Food and Drug Administration* (FDA) y los *Centers for Disease Control* (CDC) de los EEUU, hay algunas consideraciones sobre estas drogas. El CDC sólo recomienda nifurtimox en los EUA para casos agudos, el cual está sólo disponible en el Servicio de Drogas del CDC, en cambio, el uso del benznidazol está restringido y no está disponible en los EUA. Por otra parte, el nifurtimox está poco disponible en Latinoamérica, además se considera que su uso no da mayor beneficio en la fase crónica de la enfermedad¹².

DOSIFICACIÓN^{12,13}

Nifurtimox (Nif) (Bayer 2502, Lampit®)

8-10 mg/kg/d VO dividido en 4 dosis (qid) después de los alimentos por 120 días.

11-16 años: 12,5-15 mg/kg/d qid c/6h VO por 90 días.

<11 años: 15-20 mg/kg/d qid c/6h VO por 90 días.

Benznidazol (Bz) (Rochagam®, Radanil®)

5-7 mg/kg/d VO dividido en 2 dosis (bid) por 30-90 días.

<40kg: 10 mg/kg repartido en 2 dosis c/12h por 30-60 días.

>40kg: 7 mg/kg repartido en 2 dosis c/12h por 30-60 días.

En algunos contextos clínicos estos esquemas pueden variar.

Para fase aguda y casos congénitos^{9,13}

8-10 mg/kg/d Nif ó 5-7,5 mg/kg/d Bz,

30-60 días consecutivamente (dividido en 2 ó 3 dosis diarias)

<40 kg hasta 12 mg/kg/d Nif o hasta 7,5 mg/kg/d Bz, 30-60 d (dividido en 2 ó 3 dosis diarias).

Para infección accidental^{9,13}

Tratamiento inmediato, sólo por 10-15 días consecutivos.

8 mg/kg/d Nif ó 5 mg/kg/d Bz (dividido en 2 ó 3 dosis diarias).

Para infección crónica reciente^{9,13}

8 mg/kg/d Nif ó 5 mg/kg/d Bz.

30-60 días (dividido en 2 o 3 dosis diarias).

Para fase crónica tardía^{9,13}

Sin manifestaciones clínicas, o con manifestaciones cardíacas/digestivas incipientes

Tratamiento durante 60-90 días, de acuerdo con la tolerancia

Se asume que el tratamiento reduciría la probabilidad de evolucionar a formas graves. Aún quedan muchos aspectos por definirse.

MECANISMOS DE ACCIÓN – FARMACODINAMIA¹¹

Nifurtimox (Bayer 2502, Lampit®). Mecanismo de acción por la vía de la reducción del grupo nitro a radicales aniónicos inestables, lo cual produce una reacción que conlleva a la producción de metabolitos de oxígeno reducido altamente tóxicos (ej: anión superóxido, peróxido de hidrógeno). *T. cruzi* es deficiente en mecanismos de detoxificación para metabolitos de oxígenos, particularmente peróxido de hidrógeno, muy sensible al estrés oxidativo.

Benznidazol (Rochagam®, Radanil®). Mecanismo que involucra la modificación covalente de macromoléculas por intermediarios de la nitrorreducción.

Eficacia del Nifurtimox/Benznidazol (Nif/Bz). La eficacia de estas drogas varía de acuerdo con diversos factores. Ellas tienen una significativa actividad en fase aguda (hasta 80% de cura parasitológica en los pacientes tratados) (resultado negativo en todas las pruebas parasitológicas y serológicas)¹⁵. En fase crónica hay resultados controversiales de acuerdo con la serie estudiada, algunos autores afirman que >80% de los pacientes tratados en la fase crónica no son parasitológicamente curados^{16,17}. Existen controversias en los resultados que se encuentran publicados. Llama la atención que no se ha publicado a la fecha (marzo de 2005) un meta-análisis sobre la efectividad de la terapia antichagásica (de un total 10889 meta-análisis publicados en el *Medline/Index Medicus* 1950-2005)¹⁸.

Efectos Adversos (Nif/Bz). En las primeras semanas: Anorexia, intolerancia digestiva, exantema (incluso dermatitis exfoliativa) y fotodermatitis. En casos de

déficit enzimático de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, podría producirse inducción de anemia hemolítica. Al final del tratamiento: Puede aparecer afectación del SNC: insomnio, alucinaciones y psicosis¹¹.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICHAGÁSICO

En muchos países latinoamericanos⁶, sólo se indica y se garantiza el tratamiento antichagásico con benznidazol para las siguientes indicaciones:

- Formas agudas, infección aguda, infección congénita, infección accidental, reactivación en inmunosuprimidos, infección postransfusional.
- Formas inaparentes en niños y adolescentes (infección crónica reciente); todo niño menor de 15 años.
- Formas inaparentes en adultos y cardiaca incipiente asintomática.
- Transplante de órganos.
- Fase inaparente, indicado en los casos de infección reciente; en la práctica: niños con serología positiva y adultos jóvenes, con la forma indeterminada.
- En términos de asistencia individual y con carácter de investigación, dentro de normas éticas, es válido el intento de tratamiento de la forma indeterminada, de la forma cardiaca asintomática con corazón normal o con compromiso incipiente.

Ahora bien, en abril de 1998 se reunió un comité de expertos en Río de Janeiro, Brasil, bajo los auspicios de la Organización Panamericana de la Salud y la Fundación Oswaldo Cruz, con el fin de formular recomendaciones sobre el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas¹⁴.

De acuerdo con éste comité el tratamiento debe realizarse de la siguiente forma:

Fase aguda. Independientemente del mecanismo de transmisión (vectorial, por transfusión, como accidente de laboratorio, o como reactivación en inmunosuprimidos) se debe tratar a todos los individuos en fase aguda. Es posible curar hasta 100% de ellos, ya sea desde el punto de vista clínico o de laboratorio (parasitológico y serológico).

Fase crónica reciente. Mientras que en la fase aguda o en la infección congénita se puede tratar a los pa-

cientes con cualquiera de los dos medicamentos clásicos, en la fase crónica reciente sólo existe experiencia que indica el éxito del tratamiento cuando se usa benznidazol.

Infección congénita. El tratamiento de la infección congénita se hace con: nifurtimox, 10-15 mg/kg/día, o benznidazol 10 mg/kg/día. En caso de pretérmino o bajo peso, el tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis. Si a las 72 horas no se evidencia leucopenia o plaquetopenia, se debe pasar a la dosis definitiva por los próximos 60 días.

Fase crónica tardía. Los objetivos del tratamiento son: 1) erradicar el parásito; 2) evitar la aparición o progresión de lesiones viscerales; 3) interrumpir la cadena de transmisión. El tratamiento se basa en: a) Demostración de la relación entre el parásito y la inflamación a nivel miocárdico; b) Regresión experimental de la fibrosis miocárdica con el tratamiento específico; c) Demostración de que el tratamiento puede reducir la aparición o la evolución de lesiones cardíacas evaluadas por medio del EKG. No existe límite de edad para indicar el tratamiento. Este límite queda a criterio del médico tratante.

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento se recomienda la evaluación clínica, EKG y serológica del paciente por lo menos una vez al año, considerando que la serología puede disminuir sus títulos y aún volverse negativa tras 10 años o más.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS ANTE LA PERSISTENCIA DE FORMAS TISULARES DE TRYPANOSOMA CRUZI

Trabajos realizados en los últimos 10 años han demostrado una serie de nuevos hallazgos en relación con la patogenia de la enfermedad, evidenciando el papel del parásito en formas crónicas de la enfermedad¹⁹⁻²², conociendo un poco más en profundidad sobre ciertos aspectos de la inmunopatogénesis que ahora difieren de acuerdo con estas consideraciones.

En este sentido, los hallazgos más significativos que debieran mencionarse son:

- Demostración de la persistencia parasitaria en fases crónicas.
- Desbalance en la respuesta inmunitaria.
- Nuevas teorías sobre la patología en fase aguda y crónica.

Por estas razones prevalecería el concepto de que la enfermedad de Chagas debe ser tratada más como una enfermedad parasitaria que como una enfermedad autoinmune¹⁵.

ETIOLOGÍA PARASITARIA FRENTE A ETIOLOGÍA AUTOINMUNE

Se puede afirmar que ahora se conoce más del componente de patología parasitaria por la demostración de la presencia de *T. cruzi* en lesiones inflamatorias (a través de tinciones inmunohistoquímicas y métodos basados en PCR). Además es importante mencionar que la naturaleza heterofílica de los autoanticuerpos en la enfermedad crónica humana y experimental indicaría la falta de correlación entre la patología y los autoanticuerpos. En este sentido también hay que mencionar los hallazgos de autoanticuerpos en otras enfermedades así como en individuos «sanos» de edades avanzadas¹⁵. Por otra parte, se ha observado un efecto positivo de la quimioterapia antiparasitaria sobre la evolución de la enfermedad de Chagas humana y experimental. También desde el punto de vista inmunológico se ha demostrado la exacerbación de infecciones experimentales y humanas por *T. cruzi*, y enfermedad subsecuente, ante inmunosupresión¹⁵.

La persistencia parasitaria se convierte así, en un descubrimiento clave para considerar seriamente la posibilidad de administrar tratamiento específico antichagásico en las fases crónicas de la enfermedad de Chagas.

En este orden de ideas se debe considerar que el tratamiento antiparasitario (benznidazol) ha conllevado en algunos estudios a una significativa reducción en la ocurrencia de cambios electrocardiográficos así como menor frecuencia en el deterioro de la condición clínica del paciente²³. Si se considera que en la fase crónica puede estar presente el parásito y que éste cumple un papel fundamental en el daño tisular que se produce, aunado al aceptar que el tratamiento aun cuando no lleve a la cura, produce beneficios, entonces, se justificaría administrar tratamiento antichagásico a pacientes en fases crónicas, bien con las drogas clásicas nifurtimox y benznidazol, o con nuevas drogas o drogas con actividad anti-*Trypanosoma cruzi*.

NUEVAS TERAPIAS ESPECÍFICAS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

En los últimos 10 años, por el progreso en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, la quimioterapéutica ha avanzado enormemente en te-

ner datos convincentes sobre la importante actividad anti *T. cruzi* tanto de nuevas drogas, como de drogas previamente conocidas en otras indicaciones que también se sabe tienen importante actividad tripanocida.

INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE ESTEROLES (IBE)

Al estudiar la bioquímica y el metabolismo de *T. cruzi* se ha conocido que este protozoo requiere de esteroides específicos para la viabilidad celular y proliferación en todos sus estadios. Por lo cual sería extremadamente sensible a los IBE. En este grupo se incluyen drogas como: ketoconazol, itraconazol, así como otros antifúngicos. Los estudios de eficacia in vitro y sobretodo in vivo han demostrado resultados controversiales¹⁵.

En un estudio realizado en Chile, el uso de itraconazol (a una dosis de 6 mg/kg/d por 120 días) en pacientes crónicos, redujo el número de xenodiagnósticos positivos y logró prevenir anomalías en el EKG^{24,25}. Pero, en contraposición, algunos autores han afirmado que estas drogas no son suficientemente potentes para eliminar a *T. cruzi* en animales y humanos en fase crónica o detener la progresión de la enfermedad^{21,26,27}. En todo caso, es importante mencionar que en la serie estudiada en el país austral, si bien, los pacientes mantuvieron serología positiva para *T. cruzi*, en una evaluación con nueve años de seguimiento, se evidenció una marcada reducción de la carga parasitaria y muy pocos o ningún efecto adverso^{24,25}.

Adicionalmente a la efectividad, otro aspecto importante de los IBE, es que son capaces de inducir cura parasitológica radical en modelos murinos, tanto en la fase aguda como en fase crónica de la enfermedad, además se ha demostrado que son capaces de erradicar cepas resistentes a nitrofuranos y a nitroimidazoles en ratones infectados, aún si estos están inmunosuprimidos^{28,29}.

Desde el punto de vista farmacológico, estas drogas (IBE) tienen excelentes propiedades farmacocinéticas: concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) bajas (rango nanomolar a subnanomolar), T_{1/2} larga (25 - 120 horas), un alto volumen de distribución (500 - 1300 L para el posaconazol), y una extensa distribución en tejidos. También su farmacodinamia es excelente: han demostrado buena actividad tripanocida tanto in vitro como in vivo (Figura 2)^{30,31}.

En el grupo de IBE existen un subgrupo de drogas que también han demostrado ser potentes y selectivos

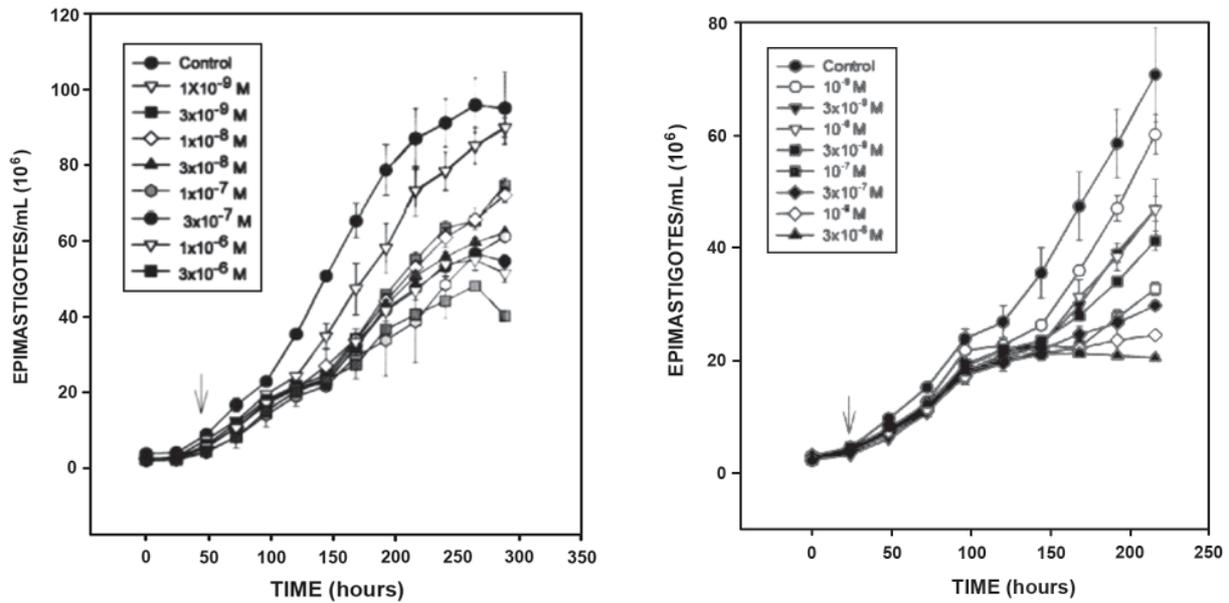


Figura 2. Actividad anti *T. cruzi* in vitro de dos IBE: ravuconazol (izquierda) y TAK-187 (derecha) contra controles, tomada de: Urbina JA, Payares G, Sanoja C, Molina J, Lira R, Brener Z, et al. Parasitological cure of acute and chronic experimental Chagas disease using the long-acting experimental triazole TAK-187. Activity against drug-resistant *Trypanosoma cruzi* strains. Int J Antimicrob Agents 2003; 21(1): 39-48.

agentes anti-*T. cruzi* in vitro, los inhibidores de la oxidoesqualenociclase (lanosterol sintetasa) y de la escualeno sintetasa (SQS)³⁰⁻³², como el ER-27856, el WC-9 y el BPQ-OH.

Finalmente, en el grupo de IBE se debe mencionar el etanidazol. El cual es un azol con actividad comparable al benzimidazol³³.

INHIBIDORES DE LAS CISTEÍN-PROTEASAS (ICP)

Otro hallazgo en el estudio de la bioquímica de *T. cruzi* es que este parásito contiene un catépsin cisteín-proteasa tipo L llamada cruzipaina (cruzaina o gp51/57), responsable de la actividad proteolítica. Así, los inhibidores de estas proteasas bloquean la proliferación tanto de epimastigotes extracelulares como amastigotes intracelulares. Ellos detienen la metaciclogenesis in vitro. Esta proteasa, la cruzipaina, cumple un papel esencial en la supervivencia y crecimiento de *T. cruzi*^{34,35}.

Se ha observado que los inhibidores de la cruzipaina pueden inducir cura parasitológica en modelos murinos de enfermedad aguda y crónica, con toxicidad mínima^{34,35}. En este grupo de drogas se encuentran las tio-alquil-semicarbazonas cíclicas, las cuales también inhiben la cruzipaina³⁶.

La propiedad en general que caracteriza a este grupo de drogas (ICP) es ser compuestos activos en el rango nanomolar contra cruzipaina pura, teniendo actividad tripanocida contra amastigotes intracelulares en células de mamíferos in vitro. Estos hallazgos demuestran entonces que la cruzipaina es un blanco terapéutico atractivo anti *T. cruzi*. Actualmente existe un nuevo inhibidor específico de la cruzipaina en estudio (Laboratorios Celera), el CRA-3316¹⁵.

INHIBIDORES DEL METABOLISMO DE PIROFOSFATO (IMPP)

Los *Trypanosomatidae* y los *Apicomplexa* tienen organelos especializados: acidocalcisomas, involucrados en el almacenamiento de polifosfato y cationes; y en la adaptación del microorganismo al estrés ambiental^{37,38}.

El ingreso y salida de calcio de la matriz acidocalcisomal es regulado por diversos mecanismos: Ca²⁺ ATPasa, intercambiador Na⁺/H⁺, Bomba H⁺ ATPasa, Pirofosfatasas^{37,38}.

Las pirofosfatasas son entonces, otro blanco terapéutico de gran potencialidad por existir drogas con actividad contra estas sustancias. Los bifosfonatos (análogos de pirofosfato inorgánico metabólicamente

inertes) son drogas usadas en el tratamiento de los trastornos de reabsorción ósea (como la osteoporosis)³⁹.

En este grupo de drogas se encuentran: Alendronato (Fosamax®, MSD), Risedronato (Actonel®, Aventis), Pamidronato (Aminomux®, Leti), Ibandronato (Bondronat®, Roche), entre otras. El alendronato es de estas drogas, la única con muy poca actividad tripanocida, las demás han demostrado una potente actividad contra *T. cruzi* in vitro e in vivo^{29,37,40}.

Los bifosfonatos se acumulan selectivamente en el parásito y pueden inhibir enzimas involucradas en las reacciones del pirofosfato orgánico e inorgánico, como el farnesil-pirofosfato sintetasa y la escualeno sintetasa^{29,37,40}. En dicho grupo, el risedronato es una de las drogas que ha mostrado mejor actividad in vitro e in vivo contra *T. cruzi* (Figura 3)^{41,42}.

INHIBIDORES DE PURINAS (IP)

Los *Trypanosomatidae* son totalmente deficientes en la biosíntesis de novo de purinas. Para poder obtener las purinas hacen uso de intermediarios metabólicos. La hipoxantin-guanin-fosforibosil transferasa (HGPRT) es una enzima clave en la síntesis de purinas, que puede ser inhibida por sustancias como el alopurinol (este se convierte a oxipurinol el cual es un potente inhibidor de la xantina oxidasa)⁴³.

Se ha observado que en los *Trypanosomatidae* el alopurinol actúa como un análogo de purina, siendo incorporado en el ADN del parásito, luego de lo cual ocurre la disrupción de la síntesis de ARN y proteínas.

Se ha demostrado la actividad tripanocida in vivo (en modelos murinos)⁴³ del alopurinol.

Sin embargo, se han notificado resultados controversiales en humanos de acuerdo con diversas series. Se han usado 8,5 mg/kg/d por 60 días, lo cual condujo a la desaparición del xenodiagnóstico positivo en pacientes chilenos. Revirtió (49%) y previno (75%) el desarrollo de anomalías EKG (seguimiento a 9 años)^{24,25,27,44}.

OTRAS DROGAS EN ESTUDIO

El estudio del metabolismo y la bioquímica de *T. cruzi* continuará conllevando a conocer nuevos blancos en vías bioquímicas. Por ejemplo se sabe que la trypanotiona reemplaza al glutatión y la glutatión-reductasa en el sistema tiolredox intracelular, pudiendo ser blanco de ciertas drogas. Así como se ha usado en bacterias y otros parásitos, la DHF reductasa puede ser otro blanco terapéutico viable contra *T. cruzi*. Drogas usadas en otras patologías, como los análogos de lisofosfolípidos, en particular la miltefosina (usada en leishmaniosis visceral), están evaluándose como agentes en la enfermedad de Chagas. Otras drogas como los inhibidores de N-miristosil-transferasas y prenil probablemente también serán potenciales terapias en esta enfermedad⁴⁵⁻⁴⁸.

Debe mencionarse que en todo caso es importante considerar que la droga idealmente a usarse en la enfermedad de Chagas requiere: excelente actividad anti - *T. cruzi*, gran volumen de distribución (acumulación en tejidos), largas $T_{1/2}$ (lenta eliminación/biotransformación), buena biodisponibilidad oral y ser costo-efectiva³¹.

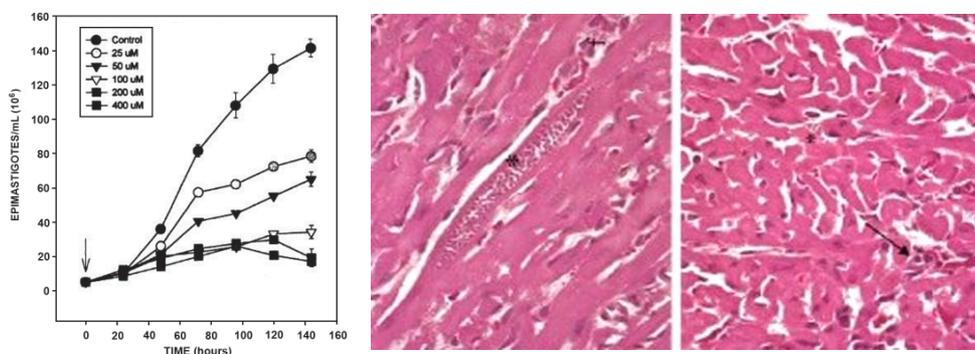


Figura 3. Actividad in vitro de risedronato contra control (izquierda) y actividad en un modelo animal en ratones infectados no tratados (centro) y tratados (derecha) con risedronato a una dosis de 10 mg/kg/día por 14 días. Los cortes son el día 15 posterior a la inoculación infectiva de *T. cruzi*^{41,42}.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y ECONÓMICAS EN LA INVESTIGACIÓN DE DROGAS ANTICHAGÁSICAS

El tema de la costo-efectividad al considerar una droga para ser empleada en la enfermedad de Chagas es de gran relevancia, en particular por ser los países afectados de pocos recursos económicos. Por otra parte, la enfermedad de Chagas se encuentra en el grupo de enfermedades más olvidadas (*more neglected diseases*) de acuerdo con la organización *Médecins Sans Frontiers* (MSF)^{49,50}. En este grupo de enfermedades se encuentran la trypanosomiasis africana, leishmaniosis, enfermedad de Chagas, dengue, úlcera de Buruli, entre otras. Afectan a poblaciones con una gran necesidad médica, en donde no hay poder de compra (por ende no hay mercado farmacéutico), no es un tema de interés estratégico (militar, seguridad); por todo esto, hay muy pocas actividades de investigación y desarrollo de drogas, y sobretodo no hay actividades de innovación de drogas. En resumen, esto parece indicar que no hay un grupo comprometido con este contingente de pacientes^{49,50}.

CONCLUSIONES

Al observar un asombroso avance en muchos aspectos de la patogenia que han beneficiado el conocimiento de la quimioterapia de la enfermedad a nivel experimental se asoman nuevas esperanzas para mejorar el tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Afortunadamente, existe evidencia que parece indicar la presencia del parásito en la fase crónica de la enfermedad, conllevando a un posible tratamiento antiparasitario en dicha fase. Otro aspecto importante radica en que estudios clínicos y en animales han demostrado mejoría con drogas antiparasitarias en fase crónica.

Adicionalmente a esto, ahora se cuenta con un arsenal de distintas clases de drogas con excelentes perfiles de seguridad farmacológica, aprobadas en otras indicaciones y con comprobada actividad anti *T. cruzi*, pudiendo ser potencialmente usados en el futuro cercano.

Desafortunadamente hay muchos aspectos aun por definir. Uno de ellos es la clara necesidad de un consenso sobre el tratamiento específico en la fase crónica.

Otro aspecto radica en la investigación básica, que es fundamental, puesto que el descubrimiento de nuevas vías metabólicas del parásito podría hacer dispo-

ner de nuevas indicaciones para drogas conocidas o iniciar la búsqueda de drogas que usen dichos blancos terapéuticos. Haciendo además la adecuada conceptualización del uso de la ciencia que debe ser translacional (pasar el conocimiento de las ciencias básicas a las ciencias clínicas), deben a la par desarrollarse ensayos clínicos con las drogas que han sido ya probadas in vitro y en modelos animales^{33,34,41,42,51,52}, tal como ha ocurrido recientemente con el antiaritmico amiodarona, el cual ha demostrado tener actividad intrínseca contra el *T. cruzi* y sinérgica con el posaconazol en el tratamiento específico antichagásico⁵³.

Todo esto, aunado con los componentes epidemiológicos y moleculares del problema⁵⁴⁻⁵⁹, muestra que los estudios de la enfermedad de Chagas generan conocimientos que son potencialmente solventadores de problemas, indicando así la importancia de incrementar la investigación en dicha enfermedad, pudiendo lograr quizá en pocos años un tratamiento efectivo de esta patología en todas sus fases, mejorando entonces la situación de un gran problema de salud pública del cual debemos profundizar en las múltiples realidades que aún no conocemos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization [página de internet]**. Tropical Disease Research: Chagas disease. Geneva: WHO/TDR; 2004. [Fecha de acceso: noviembre de 2004]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/default.htm>.
2. **World Health Organization Expert Committee**. Control of Chagas disease. World Health Organ Tech Rep Ser 2002; 905: 1-109.
3. **Benitez J, Rodriguez AJ, Perez JL, Maldonado C, Reyes P, Borges E, Duque N**. American tripanosomiasis (Chagas' disease) in Venezuela: current situation, 2003. Int J Infect Dis 2004; 8(Suppl 1):S145.
4. **Añez N, Crisante G, Rojas A**. La cara oculta de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Bol Malaria Salud Amb 2003; 43(2): 45-57.
5. **Añez N, Crisante G, Rojas A, Carrasco H, Parada H, Yopez Y, et al**. Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. Am J Trop Med Hyg 2001; 65(3): 227-32.
6. **MSDS**. Taller de actualización sobre el Programa de Control de la Enfermedad de Chagas. Reunión con los Jefes Regionales de Servicios de Endemias Rurales, Maracay, Venezuela, Junio 2003.
7. **Iosa D**. The autonomic nervous system: Its study and the pathogenesis of Chagas' cardioneuromyopathy. Buenos Aires: 2nd Virtual Congress of Cardiology, Federación Argentina de Cardiología; 2001. [Fecha de acceso: Agosto

- de 2004]. Disponible en URL: <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/chagas/iosa/iosai.htm>.
8. **Rassi A Jr, Rassi A, Little WC.** Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 2000; 23(12): 883-89.
 9. **Rodríguez Coura J, de Castro SL.** A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(1): 3-24.
 10. **Brener Z.** Atividade terapêutica do 5-nitrofuraldéidosemicarbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1961; 3(1): 43-49.
 11. **Hardman JG, Limbird LE eds.** Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9th Ed [CD ROM]. New York: McGraw-Hill; 2002.
 12. **Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA** The Sanford guide to antimicrobial therapy, 33rd ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy; 2003.
 13. **Organización Panamericana de la Salud.** Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington DC: OPS/OMS; 2002. OPS/HCP/HCT/210.2002
 14. **Organización Panamericana de la Salud.** Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Río de Janeiro: OPS/OMS; 1999. OPS/HCP/HCT/140/99
 15. **Urbina JA, Docampo R.** Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 2003; 19(11): 495-501.
 16. **Cançado JR.** Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94 (Suppl 1): 331-35.
 17. **Kirchhoff LV.** Chagas disease (American Trypanosomiasis): a tropical disease now emerging in the United States. In: *Emerging Infections 3*. Scheld WM, Craig WA, Hughes JM eds. Washington DC: American Society of Microbiology Press; 1999. p. 111-34.
 18. **Medline/Index Medicus [página de internet].** Bethesda: Medline/Index Medicus, National Library of Medicine, National Institute of Health. [Fecha de acceso: marzo de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>
 19. **Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, et al.** Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(5): 726-32.
 20. **Monteon-Padilla V, Hernández-Becerril N, Ballinas-Verdugo MA, Arranda-Fraustro A, Reyes PA.** Persistence of *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic cardiopathy patients. *Arch Med Res* 2001; 32(1): 39-43
 21. **Britto C, Silveira C, Cardoso MA, Marques P, Luquetti A, Macedo V, et al.** Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96(6): 823-26
 22. **Lages-Silva E, Crema E, Ramirez LE, Macedo AM, Pena SD, Chiari E.** Relationship between *Trypanosoma cruzi* and human chagasic megaesophagus: blood and tissue parasitism. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(5): 435-41.
 23. **Bahia-Oliveira LM, Gomes JA, Cancado JR, Ferrari TC, Lemos EM, Luz ZM, et al.** Immunological and clinical evaluation of chagasic patients subjected to chemotherapy during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* Infection 14-30 years ago. *J Infect Dis* 2000;182(2): 634-38.
 24. **Apt W, Aguilera X, Arribada A, Perez C, Miranda C, Sanchez G, et al.** Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(1): 133-38.
 25. **Apt W, Arribada A, Zulantay I, Sanchez G, Vargas SL, Rodríguez J.** Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97(1): 23-29.
 26. **Braga MS, Lauria-Pires L, Argañaraz E, Nascimento RJ, Teixeira AR.** Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti- *Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42(3): 157-61.
 27. **Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, Nitz N, Simoens-Barbosa A, Tinoco DL, et al.** Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti- *Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63(3-4): 111-18.
 28. **Urbina JA.** Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(6): 733-41.
 29. **Urbina JA.** Chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des* 2002; 8(4): 287-95.
 30. **Urbina JA, Payares G, Sanoja C, Lira , Romanha AJ.** In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21(1): 27-38.
 31. **Urbina JA.** Parasitological cure of Chagas disease: Is it possible? Is it relevant? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94(Suppl 1): 349-55.
 32. **Buckner FS, Griffin JH, Wilson AJ, Van Voorhis WC.** Potent anti- *Trypanosoma cruzi* activities of oxidosqualene cyclase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(4): 1210-15.
 33. **Petray PB, Morilla MJ, Corral RS, Romero EL.** In vitro activity of etanidazole against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(2):233-35.
 34. **Cazzulo JJ, Stoka V, Turk V.** The major cysteine proteinase of *Trypanosoma cruzi*: a valid target for chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des* 2001; 7(12): 1143-56.
 35. **Caffrey CR, Scory S, Steverding D.** Cysteine proteinases of trypanosome parasites: novel targets for chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2000; 1(2): 155-62.
 36. **Du X, Guo C, Hansell E, Doyle OS, Caffrey CR, Holler TP, et al.** Synthesis and structure-activity relationship

- study of potent trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. *J Med Chem* 2002; 45(13): 2695-707.
37. **Docampo R.** Recent developments in the chemotherapy of Chagas' disease. *Curr Pharm Des* 2001; 7(12): 1157-64.
 38. **Mendoza M, Mijares A, Rojas H, Rodriguez JP, Urbina A, DiPolo R.** Physiological and morphological evidences for the presence acidocalcisomes in *Trypanosoma evansi*: single cell fluorescence and 31P NMR studies. *Mol Biochem Parasitol* 2002; 125(1-2): 23-33.
 39. **Rodan GA, Martin TJ.** Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000; 289(5484): 1508-14.
 40. **Montalvetti A, Bailey BN, Martin MB, Severin GW, Oldfield E, Docampo R.** Bisphosphonates are potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* farnesyl pyrophosphate synthase. *J Biol Chem* 2001; 276(36): 33930-37.
 41. **Garzoni LR, Caldera A, Meirelles M, de Castro SL, Docampo R, Meints GA, et al.** Selective in vitro effects of the farnesyl pyrophosphate synthase inhibitor risedronate on *Trypanosoma cruzi*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(3): 273-85.
 42. **Garzoni LR, Waghbi MC, Baptista MM, de Castro SL, Meirelles M, Britto CC, et al.** Antiparasitic activity of risedronate in a murine model of acute Chagas' disease. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(3): 286-90.
 43. **Stoppiani AO.** Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Suppl 2): 147-65.
 44. **World Health Organization.** Tropical disease research, Twelfth Programme Report. Geneva: WHO/TDR; 1995. p. 129-33.
 45. **Schmidt A, Krauth-Siegel RL.** Enzymes of the trypanothione metabolism as targets for antitrypanosomal drug development. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(11): 1239-59.
 46. **Gilbert IH.** Inhibitors of dihydrofolate reductase in *Leishmania* and trypanosomes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 587(2-3): 249-57.
 47. **Saraiva VB, Gibaldi D, Previato JO, Mendoca-Previato L, Bozza MT, et al.** Proinflammatory and cytotoxic effects of hexadecylphosphocholine (miltefosine) against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(11): 3472-77.
 48. **Gelb MH, Van Voorhis WC, Buckner FS, Yokoyama K, Eastman R, Carpenter EP, et al.** Protein farnesyl and N-myristoyl transferases: piggy-back medicinal chemistry targets for the development of antitrypanosomatid and antimalarial therapeutics. *Mol Biochem Parasitol* 2003; 126(2): 155-63.
 49. **Bermúdez J.** Promoting expansion of access to essential medicines and vaccines: lessons learnt in Brazil. In: 10th International conference of drug regulatory authorities (ICDRA), June 2002. Hong Kong: WHO; 2002.
 50. **Wilson LS, Strosberg AM, Barrio K.** Cost-effectiveness of Chagas disease interventions in Latin America and the Caribbean: Markov models. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(5): 901-10.
 51. **Esteva MI, Kettler K, Maidana C, Fichera L, Ruiz AM, Bontempi EJ, et al.** Benzophenone-based farnesyltransferase inhibitors with high activity against *Trypanosoma cruzi*. *J Med Chem* [en prensa].
 52. **Rodrigues JC, Urbina JA, de Souza W.** Antiproliferative and ultrastructural effects of BPQ-OH, a specific inhibitor of squalene synthase, on *Leishmania amazonensis*. *Exp Parasitol* 2005; 111(4): 230-8.
 53. **Benaim G, Sanders JM, Garcia-Marchan Y, Colina C, Lira R, Caldera AR, et al.** Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazole. *J Med Chem* [en prensa].
 54. **Anez N, Crisante G, Rojas A.** Update on Chagas disease in Venezuela—a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(8): 781-7.
 55. **Mendoza Ticona C, Córdova Benzaquen E, Ancca Juarez J, Saldaña Díaz J, Torres Choque A, Velásquez Talavera R, et al.** Prevalencia de la enfermedad de Chagas en puérperas y transmisión congénita en una zona endémica del Perú. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17(3): 147-53.
 56. **Solis H, de Carvalho E, Ferreira C, Casanova C, Huaman A, Mendoza V.** Contribución al estudio de la epidemiología de la enfermedad de Chagas en tres localidades de la zona sur del Perú. *An Fac Med* 2003; 64(4): 223-27.
 57. **Anez-Rojas N, Garcia-Lugo P, Crisante G, Rojas A, Anez N.** Isolation, purification and characterization of GPI-anchored membrane proteins from *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi*. *Act Trop* [en prensa].
 58. **Anez N, Crisante G, da Silva FM, Rojas A, Carrasco H, Umezawa ES, et al.** Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas' disease. *Trop Med Int Health* 2004; 9(12): 1319-26.
 59. **Guevara P, Dias M, Rojas A, Crisante G, Abreu-Blanco MT, Umezawa E, et al.** Expression of fluorescent genes in *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae): its application to parasite-vector biology. *J Med Entomol* 2005; 42(1): 48-56.

Correspondencia: Alfonso J. Rodríguez-Morales.
 Dirección: C.R.Los Angeles, T-2, 10-2. Sec.Pque.Cigarral, Urb.La Boyera. Caracas 1083, Venezuela.
 Teléfono: (58) 416-826-9482. Fax: (58) 212-442-9790.
 Correo electrónico: ajrodriguezmd_md@hotmail.com.