Check for updates

https://doi.org/10.47993/gmb.v49i1.1148

Relación entre la dosis de benznidazol y la seguridad del tratamiento en pacientes con enfermedad de Chagas: estudio de cohorte en Sucre, Bolivia

Relationship between benznidazole dose and treatment safety in patients with Chagas disease: a cohort study in Sucre, Bolivia

Wilson García Ruiloba[1,a], María Teresa Solís-Soto[1,b], Estefani Portillo Ferrufino[1,c], Jimy José Pinto Rocha[1,d], Faustino Torrico[2,e]

Resumen

Objetivos: evaluar la relación entre la dosis de benznidazol (BNZ) y la aparición de eventos adversos (EA) clasificados como: dermatológicos, digestivos, neurológicos, hematológicos y mixtos en pacientes con enfermedad de Chagas, en la Plataforma Chagas en Sucre, Bolivia. **Métodos**: se realizó un estudio cohorte retrospectivo en 2174 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas que fueron tratados con benznidazol (BNZ) entre 2012 y 2021 en el cual se aplicaron dos esquemas de tratamiento: uno ajustado entre 325 mg/día a 400mg/día en relación a otro con dosis estándar de 300mg/día. La asociación estadística se evaluó mediante una regresión logística simple con el OR con un intervalo de confianza del 95% enfocándose exclusivamente en el impacto directo de la dosis con la presencia de eventos adversos (EA) **Resultados:** de los 2174 pacientes, 814 (37%) presentaron eventos adversos (EA) de los cuales fueron: dermatológicos (24,6%), digestivos (5,3%), neurológicos (5,1%) y hematológicos (2,4%). Y del total el (44,5%) fueron de tipo mixto, El análisis bivariado reveló que la dosis de benznidazol, tanto estándar como mayor a 300 mg/día, no mostraron una asociación significativa con la aparición de EA en ningún tipo (p>0.05). **Conclusiones**: no se encontró evidencia que sugiera que la dosis de benznidazol influya en la aparición de eventos adversos en pacientes tratados por Chagas. Estos resultados subrayan la necesidad de explorar otros factores que puedan contribuir a la tolerancia al tratamiento. Este estudio contribuye a mejorar la comprensión sobre la seguridad del tratamiento con benznidazol en la enfermedad de Chagas.

Palabras claves: *Trypanosoma cruzi*, reacciones adversas, tolerancia a las drogas, Relación dosis -respuesta, fármaco

Abstract

Objective: to evaluate the relationship between the dose of benznidazole (BNZ) and the appearance of adverse events (AEs) classified as: dermatological, digestive, neurological, hematological and mixed in patients with Chagas disease, in the Chagas Platform in Sucre, Bolivia. **Methods**: a retrospective cohort study was conducted in 2174 patients diagnosed with Chagas disease who were treated with benznidazole (BNZ) between 2012 and 2021. Two treatment regimens were applied: one adjusted between 325 mg/day to 400 mg/day in relation to another with a standard dose of 300 mg/day. The statistical association was evaluated using simple logistic regression with the OR with a 95% confidence interval, focusing exclusively on the direct impact of the dose on the presence of adverse events (AEs). R**esults**: of the 2174 patients, 814 (37%) experienced adverse events (AEs), including dermatological (24.6%), digestive (5.3%), neurological (5.1%), and hematological (2.4%). Of the total, 44.5% were of mixed type. Bivariate analysis revealed that benznidazole dose, both standard and greater than 300 mg/day, did not show a significant association with the occurrence of AEs of any type (p>0.05). **Conclusions**: no evidence was found to suggest that benznidazole dose influences the occurrence of adverse events in patients treated for Chagas disease. These results underscore the need to explore other factors that may contribute to treatment tolerance. This study contributes to a better understanding of the safety of benznidazole treatment in Chagas disease.

Keywords: Drug tolerance, Adverse reactions, *Trypanosoma cruzi*, Dose-Response Relationship, Drug

Recibido el
08 de agosto de 2025
Aceptado
26 de mayo de 2026

[1]Universidad Mayor Rea y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca,Bolivia.
[2]Fundación Ciencia y Estudios Aplicados en Salud y Medio Ambiente.
[a]https://orcid.org/0009-0005-4251-0652
garcia.wilson@usfx.bo
[b]https://orcid.org/0000-0003-4787-3688
foxtorrico@yahoo.com
[c]https://orcid.org/0009-0007-3384-9288
lea.teffis2015@gmail.com
[d]https://orcid.org/0000-0002-6884-4379
jimymed@hotmail.com
[e]https://orcid.org/0009-0005-1489-2542
solis.teresa@usfx.bo
***Correspondencia:**
Wilson García Ruiloba
Correo electrónico:
garcia.wilson@usfx.bo

DOI:
https://doi.org/10.47993/gmbv49i1.1148

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en América Latina, con impactos significativos también en regiones no endémicas debido a la migración global real[1,2], las drogas disponibles para tratar esta enfermedad tienen limitaciones relacionadas con su tolerancia y los eventos adversos que afectan la adherencia de los pacientes, comprometiendo un adecuado manejo de la enfermedad[3,4]. A pesar de los avances en el diagnóstico y la disponibilidad de terapias, la identificación de estrategias más seguras y eficaces sigue siendo una prioridad en la investigación sobre la enfermedad de Chagas[5].

El benznidazol es un fármaco efectivo en el tratamiento de Chagas, pero su uso está altamente asociado a la presencia de efectos secundarios, como reacciones dermatológicas, digestivas y neurológicas[6,7]. Estudios recientes han evaluado la efectividad de dosis ajustadas de benznidazol en comparación con esquemas de dosis fija para minimizar eventos adversos en pacientes con enfermedad de Chagas crónica[8]. Este estudio contribuirá de manera significativa para tomar medidas preventivas en el manejo de pacientes con Chagas dada la alta incidencia de eventos adversos observadas en Sucre. Se han propuesto dosis más bajas (5mg/kg/día) y esquemas intermitentes en adultos para mejorar la tolerancia, especialmente en aquellos sin cardiopatía[9]. Sin embargo, los resultados no son concluyentes y presentan una baja certeza en cuanto a eficacia clínica y seguridad, indicando la necesidad de realizar ensayos clínicos más amplios y de seguimiento prolongado para identificar pacientes que podrían beneficiarse de estos ajustes. Hasta ahora, estas modificaciones no han demostrado ser suficientemente consistentes para reemplazar los esquemas tradicionales del tratamiento[10].

La relación entre dosis administrada y aparición de eventos adversos ha sido objeto de interés en diversos estudios[11–13]. Los hallazgos refuerzan la necesidad de caracterizarlos según diferentes esquemas de dosificación, lo que podría aportar con evidencia que guíe una implementación de regímenes más personalizados[14].

La evaluación de la seguridad y tolerancia del tratamiento para Chagas es necesario para garantizar el cumplimiento de dicho esquema, mas aún al ser un tratamiento de 60 días. En este contexto, comprender la relación dosis y efectos adversos asociados al benznidazol es fundamental para desarrollar algunas estrategias que promuevan la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Chagas[15,16]. Este enfoque permite no solo optimizar el manejo clínico, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados[17,18].

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre la dosis de benznidazol y la aparición de eventos adversos en pacientes que recibieron tratamiento para la enfermedad de Chagas. Al proporcionar evidencia basada en datos clínicos, este trabajo pretende contribuir con información para el diseño de regímenes de tratamiento que equilibren eficacia y seguridad, fomentando una mayor adherencia al tratamiento y reduciendo las interrupciones relacionadas con efectos adversos.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Centro Plataforma Chagas de Sucre, Bolivia. en base a una población de 2956 pacientes que fueron tratados con benznidazol entre los años 2012 al 2021, de los cuales 2,174 sujetos fueron seleccionados (Figura 1), según el cumplimiento de los siguientes criterios:

De inclusión.:

1. Pacientes entre 18 y 60 años.
2. Peso corporal entre 60 y 90 kg (≥132 y ≤198 libras).
3. Diagnóstico de infección por *Trypanosoma cruzi* mediante dos pruebas serológicas positivas con diferentes antígenos: ELISA convencional y ELISA recombinante.
4. Resultados de laboratorio disponibles (hemograma y bioquímica: GOT-GPT).
5. Haber iniciado tratamiento etiológico con benznidazol entre 2012 y 2021.

De exclusión:

1. Haber recibido tratamiento previo con benznidazol.
2. Registros médicos incompletos o con datos mal documentados.

La información se recopiló de los registros médicos contenidos en una base de datos propia del Centro como información sociodemográfica y específica relacionado al tratamiento según el plan de visitas de seguimiento efectuados a los 7, 21, 51 días y al completar el esquema de 60 días de propuesto.

Las reacciones adversas se registraron y clasificaron de acuerdo con la terminología de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[19,20] y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[21].

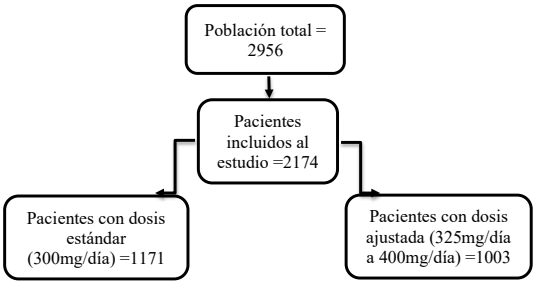


Figura 1. Población del estudio

Tabla 1. Asignación de dosis de benznidazol según el peso los pacientes por gestiones

		Dosis de benznidazol				
	Peso (Kg)	**60**	**65**	**70**	**75**	**80 y mas**
Gestiones	2012	300mg/día	325mg/día	350 mg/día	375 mg/día	400 mg/día
	2013					
	2014					
	2015					
	2016					
	2017	300 mg/día				
	2018					
	2019					
	2020					
	2021					

Tabla 2. Proporción de eventos adversos. (n=2174)

Eventos adversos	**N**	**%**
Presentó	814	37%
No presentó	1360	63%
Total	**2174**	

Se emplearon las siguientes variables:

1. Dosis de benznidazol administrada: Se clasificó en dos categorías:
   - Dosis estándar: 300 mg/día
   - Dosis ajustada entre 325 mg/día a 400mg/día

Cabe aclarar que los esquemas de tratamiento de Chagas con benznidazol en adultos se fueron actualizando a lo largo de los años en base a la recomendación de expertos[20], es así que entre 2012 a 2016 se empleó una dosis ajustada de 5 mg/kg/día según el peso del paciente llegando a utilizarse desde 300 mg/día hasta un máximo de 400mg/día y a partir de 2017 al 2021 se aplicó una dosis estándar de 300 mg/ día a todos los pacientes adultos incluyendo los que pesaban mas de 60 Kg (Tabla 1).

2) Eventos adversos: Clasificados en las siguientes categorías según el sistema afectado: dermatológicos, digestivos, neurológicos y hematológicos también se consideraron eventos adversos mixtos que involucraron más de un sistema, considerando a la primera manifestación u ocurrencia para fines estadísticos no se contempló el grado o severidad de la afectación.

Análisis estadístico.

Los datos estadísticos descriptivos se expresaron en valores absolutos y porcentuales, presentadas en tablas de frecuencia elaborados con el paquete Microsoft Excel. Los datos analíticos de asociación fueron evaluados mediante regresión logística simple reportando un OR con 95% de intervalo de confianza, para ver la asociación estadística entre cada uno de los eventos adversos (EA) y los esquemas de tratamiento evaluados se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

Considerándose el valor de P < de 0,05 como una asociación estadísticamente significativa, lo cual se llevó a cabo utilizando el software R versión 4.4.2. (2022-10-31 Ucrt).

Para la redacción del documento se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

Figura 2. Relación dosis y tipo de EA

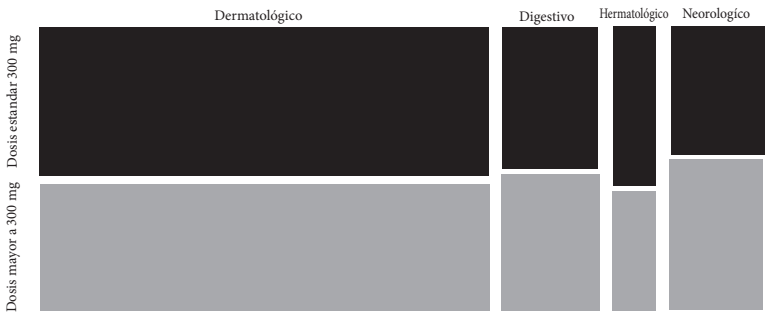


Tabla 3. Descripción del tipo de EA identificados según la frecuencia y dosis.

Evento adverso	Total n	Total %	Dosis 300 mg/día n	Dosis 300 mg/día %	Dosis ajustada > 300 mg/día n	Dosis ajustada > 300 mg/día %	Valor p*
Dermatológicos	536	24,6	289	13,3	247	11,3	0,9769
Digestivos	115	5,3	59	2,7	56	2,6	0,5716
Neurológicos	111	5,1	51	2,3	60	2,8	0,0858
Hematológicos	52	2,4	30	1,4	22	1	0,5751
Mixtos	363	44,6	191	23,5	172	24,1	0,6016

*Test Chi cuadrado

Consideraciones éticas:

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio Departamental de Salud Chuquisaca (SEDES Ch) Abr-2021. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes al emplear los códigos asignados por el Centro, así mismo cada paciente firmó un consentimiento informado previamente autorizando el uso de su información con fines de investigación.

Resultados

Se observa que la frecuencia de eventos adversos en su totalidad está enmarcada dentro del margen estadístico previsible cumpliendo ese criterio de cuidado que se debe tener durante el tratamiento etiológico de Chagas. (Tabla 2).

Y según la dosis recibida no se percibe gran variación ya que ambos grupos presentan similares proporciones en la aparición de eventos dermatológicos y digestivos con una ligera predominancia en las dosis estándar en eventos hematológicos, en contraste con los de tipo neurológico con un leve aumento en las reacciones de tipo neurológico. (Figura 2).

Así mismo observamos que del total de pacientes con eventos adversos resaltan los de tipo dermatológico y mixta, observándose entre las más frecuentes una asociación entre dermatológica – digestivas y dermatológica – neurológicas lo que demuestra que los eventos adversos son manifestaciones complejas y de acuerdo a la distribución de casos son equiparables en ambos grupos de dosis recibida (Tabla 3).

Revisando una posible relación entre las dosis administradas con otras variables intervinientes como el sexo y edad de los

Figura 3. Relación edad, sexo y dosis de Benznidazol con la presencia de Eventos Adversos

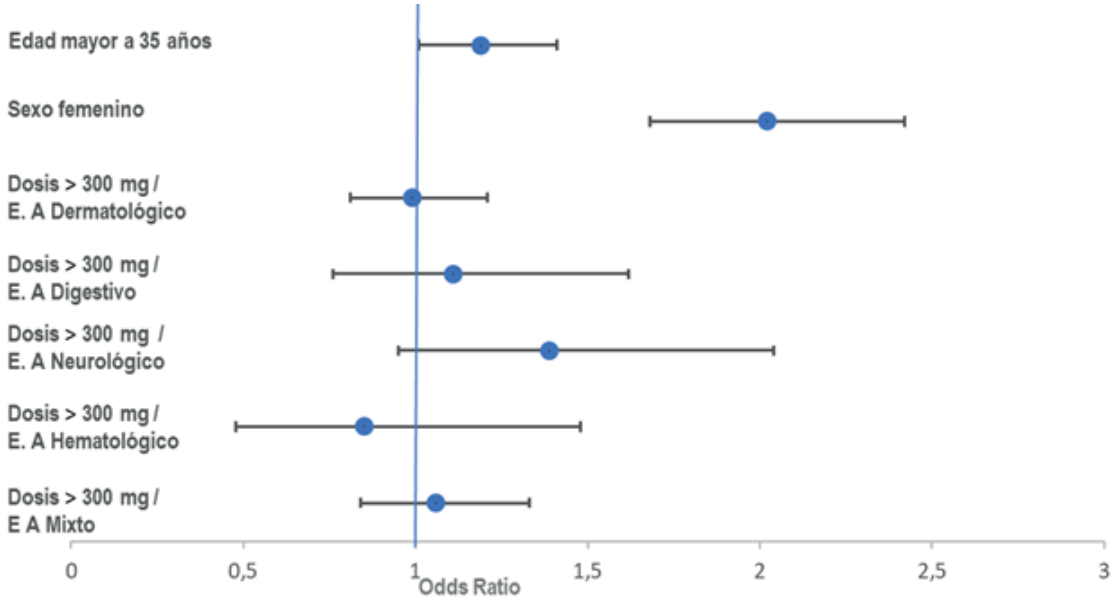


Tabla 4. Regresión logística simple entre los EA identificados y la dosis administrada

Variable	Dermatológico Ji 2 (p) OR 95% IC	Digestivo Ji 2 (p) OR 95% IC	Neurológico Ji 2 (p) OR 95% IC	Hematológico Ji 2 (p) OR 95% IC	Mixto Ji 2 (p) OR 95% IC
Dosis del tratamiento con BNZ	Ji2=0,0008 P= 0,9769	0,3201 P=0,5716	29,510 P=0,0858	0,3142 P=0,5751	0,2726 P=0,6016
Dosis Estándar 300 mg	1	1	1	1	1
Dosis Mayor a 300 mg	0,99 (0,81 – 1,21)	1,11 (0,76- 1,62)	1,39 (0,95-2,04)	0,85 (0,48-1,48)	1,06 (0,84-1,33)

sujetos sugerirían algún nivel de interacción especialmente con el sexo femenino por la mayor proporción evidenciada de EA (Figura 3).

Los resultados del análisis bivariado entre cada uno de los eventos adversos EA (dermatológicos, digestivos, neurológicos, hematológicos y mixtos) y las dosis de benznidazol administrada tanto estándar como mayor a 300 mg no influye en la aparición de ninguno de dichos eventos adversos al no encontrar asociación estadística significativa con valores de $P > 0.05$ en todos los casos (Figura 3), (Tabla 4).

Discusión

Consideramos que la ausencia de asociación estadística entre las variables propuestas podría estar influenciada por otras variables no controladas en este análisis, como la edad, el sexo, el tiempo de tratamiento o condiciones subyacentes. Esto sugiere que, si bien la dosis no parece ser un factor determinante directo en la aparición de EA en este grupo, sin embargo, podría ser un factor condicionante indirecto, para futuros estudios deberían explorar la influencia conjunta de estas variables mediante modelos de regresión logística múltiple para comprender mejor los factores asociados a los eventos adversos.

Los resultados de nuestro estudio contrastan con los hallazgos reportados por Molina et al., quienes, en un análisis de 472 pacientes tratados con benznidazol, identificaron que dosis superiores a 300 mg/día estaban asociadas con un mayor riesgo de eventos adversos dermatológicos (OR: 1.8; IC 95%: 1.4-2.2) y digestivos (OR: 2.2; IC 95%: 1.6-2.8). Esta discrepancia podría explicarse por las diferencias en las características poblacionales y metodológicas entre ambos estudios, la cual estaba compuesta mayoritariamente por mujeres (68.2%) con una mediana de edad de 37 años, y más del 90% eran originarias de Bolivia. Además, los pacientes con más de 50 años no fueron tratados, y el seguimiento estuvo influido por pérdidas significativas debido a desabastecimiento del fármaco[22]. Por otro lado, el centro de atención tiene afluencia de pacientes principalmente de área urbana, lo que podría haber influido en los resultados obtenidos. Si bien nuestra población fue más grande (N=2174), lo que fortalece la capacidad de análisis, la falta de inclusión de pacientes de áreas rurales podría haber limitado la diversidad en términos de factores socioeconómicos y acceso al tratamiento. Asimismo, las asociaciones observadas podrían haberse diluido por la influencia de variables adicionales no controladas, como el tiempo de tratamiento, comorbilidades o alguna medicación concomitante cuya información proporcionada por los pacientes hubiera sido omitida en los controles de seguimiento.

Otro estudio multicéntrico liderado por Torrico et al. (2021) con 210 pacientes, tanto de Cochabamba, Tarija y Chuquisaca (Bolivia) en el cual se evaluaron diferentes regímenes de tratamiento con benznidazol en cuanto a eficacia y seguridad. Los resultados mostraron que el benznidazol fue bien tolerado con dosis de 300 mg diarios durante 4 y 8 semanas. Además, los regímenes más cortos y las dosis reducidas (por ejemplo, 150 mg diarios) no solo mantuvieron la eficacia, sino que también fueron mejor tolerados, lo que sugiere que la reducción de la duración y la dosis puede mejorar la tolerabilidad sin comprometer la efectividad[23].

El estudio de Ciapponi et al, que incluyó 655 pacientes, encontró que no había diferencias significativas respecto a la seguridad entre las dosis fijas y ajustadas de benznidazol en adultos seropositivos a *T. cruzi* sin cardiomiopatía crónica de Chagas. Este hallazgo apoya nuestros resultados de que benznidazol tiene un perfil de seguridad manejable, ya que ambos esquemas mostraron tasas similares de eventos adversos[24]. La comparación refuerza la idea de que la personalización de la dosis podría ser relevante, aunque la evidencia directa aún es insuficiente para determinar la mejor estrategia de dosificación.
Entre las fortalezas principales de este estudio está el tamaño de la población contemplada, que supera significativamente al de investigaciones similares, proporcionando mayor capacidad para analizar subgrupos, como aquellos tratados con dosis mayores a 300 mg/día, una variable poco estudiada en la literatura. Además, la clasificación de los EA por sistema afectado

(dermatológicos, digestivos, neurológicos, hematológicos y mixtos) permitió explorar la tolerancia al fármaco desde diferentes perspectivas.

Respecto a las limitaciones, destaca que no se incluyeron otras variables importantes en el análisis estadístico edad, sexo tampoco se evaluaron variables como el tiempo de tratamiento o comorbilidades, las cuales podrían influir en la aparición de los EA. Otra limitación relevante fue la calidad y representatividad de los registros utilizados, ya que no se incluyeron pacientes de áreas rurales, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos al departamento completo.

Sin embargo, consideramos que los resultados de esta investigación aportan evidencia valiosa sobre la seguridad de dosis mayores a 300 mg/día en pacientes con peso entre 60 y 90 kg, lo que sugiere que estas dosis podrían ser utilizadas de manera segura en contextos específicos. Este hallazgo puede influir en las guías de tratamiento, promoviendo la flexibilidad en los regímenes terapéuticos para optimizar la tolerancia al tratamiento sin comprometer su eficacia y seguridad.

En conclusión, la ausencia de relación entre la dosis de benznidazol y la aparición de eventos adversos, sugiere que otros factores no evaluados en este análisis podrían influir en la tolerancia al tratamiento. Nuestros hallazgos destacan la importancia de continuar investigando diferentes variables que puedan afectar la seguridad del paciente, como ciertas características individuales. Este trabajo proporciona una base sólida para futuras investigaciones que exploren factores adicionales y contribuyan al diseño de intervenciones más seguras y efectivas en pacientes con enfermedad de Chagas.

Agradecimientos

Se agradece a:

La Fundación Ciencia y Estudios Aplicados para el Desarrollo en Salud y medio ambiente (CEADES) que de manera coordinada llevó adelante la implementación de Centros Plataforma Chagas, además de autorizar el uso de la base de datos de los pacientes atendidos en la ciudad de Sucre con fines de investigación.

La Universidad de San Francisco Xavier de Chuquisaca por la oportunidad de desarrollar este trabajo y mediante la Dirección de Investigación, Ciencia y Tecnología (DICyT) y el Centro de Post Grado e Investigación (CEPI), con la apertura para de disposición de ambientes de trabajo durante todos los procesos de investigación, entrenamiento, orientación y asesoramiento en el análisis de datos.

Al Centro de Competencia OH TARGET por su valiosa contribución en el desarrollo metodológico y de manera significativa en la redacción del presente trabajo.

Fuentes de financiamiento: La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés: Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación a la investigación realizada.

Declaración sobre uso de IA: En el curso del desarrollo de este trabajo, declaramos que no se utilizaron herramientas de IA.

Referencias bibliográficas

1. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. The Lancet. 2010;375(9723):1388–402.

2. Abras A, Ballart C, Fernández-Arévalo A, Pinazo MJ, Gascón J, Muñoz C, et al. Worldwide Control and Management of Chagas Disease in a New Era of Globalization: a Close Look at Congenital Trypanosoma cruzi Infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Aug 22];35(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35239422/

3. Bern C. Chagas' Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med [Internet]. 2015 Jul 30 [cited 2025 Aug 22];373(5):456–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222561/

4. Alonso-Vega C, Urbina JA, Sanz S, Pinazo MJ, Pinto JJ, Gonzalez VR, et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: The rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the Plurinational State of Bolivia. BMJ Open [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2025 Aug 23];11(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34972765/

5. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Aug 22];9(10):576–89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847166/

6. de Pontes VMO, de Souza Júnior AS, da Cruz FMT, Coelho HLL, Dias ATN, Coêlho ICB, et al. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2010 [cited 2025 Aug 22];43(2):182–7. Available from: https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/QGmDg4hKLq5nDvTdcSSf59z/?lang=pt

7. Lourdes O, Carmiña G, Palacios A, Yalú1 G, Ariel A, Gonzáles I, et al. Caracterización de reacciones adversas al Benznidazol en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica indeterminada incorporados al tratamiento en el Centro de la Plataforma Chagas Tarija. 2012 - 2014. Ventana Científica [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 23];8(14):1–9. Available from: https://dicyt.uajms.edu.bo/revistas/index.php/ventana-cientifica/article/view/21

8. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2010 Nov [cited 2025 Aug 22];54(11):4896–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823286/

9. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Aug 22];7(2):157–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19254164/

10. Crespillo-Andújar C, Comeche B, Hamer DH, Arevalo-Rodriguez I, Alvarez-Díaz N, Zamora J, et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas disease: An updated systematic review with a meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis

[Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Aug 22];16(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576215/

11. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: Toward a new era. J Biomol Screen [Internet]. 2015 Jan 30 [cited 2025 Aug 22];20(1):22–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25245987/

12. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2010 Nov 15 [cited 2025 Aug 22];51(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20932171/

13. Da Silva GMS, Mediano MFF, Do Brasil PEAA, Da Costa Chambela M, Silva DJA, De Sousa AS, et al. A clinical adverse drug reaction prediction model for patients with chagas disease treated with benznidazole. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Aug 23];58(11):6371–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114135/

14. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: Why should it be treated? A comprehensive review. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2011 [cited 2025 Aug 22];106(6):641–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012216/

15. álvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Viotti R. Seronegative conversion after incomplete benznidazole treatment in chronic Chagas disease. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Aug 22];106(10):636–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898619/

16. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Aug 22];12(6):e0006559. Available from: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006559

17. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by Trypanosoma cruzi: Experiences in Argentina. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Aug 22];19(6):583–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075335/

18. Hasslocher-Moreno AM. Por Que Tratar Formas Crônicas da Doença de Chagas com Benzonidazol se as Reações Adversas são Muito Frequentes? Arq Bras Cardiol [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 22];121(8):e20240426. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/7xfMGKgnNCt4XJnpTvTJXYR/?lang=pt

19. Enfermedad de Chagas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2025 Aug 22]. Available from: https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas

20. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2025 Aug 22]. Available from: https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-diagnostico-tratamiento-enfermedad-chagas

21. Resources for Researchers: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2025 Aug 22]. Available from: https://www.cancer.gov/research/resources/resource/210

22. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Avilés AS, 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 [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Aug 22];59(10):6125–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195525/

23. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Aug 22];21(8):1129–40. Available from: https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309920308446

24. Ciapponi A, Barreira F, Perelli L, Bardach A, Gascón J, Molina I, et al. Fixed vs adjusted-dose benznidazole for adults with chronic chagas disease without cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Aug 22];14(8):1–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804966/