

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

***FACULTAT DE MEDICINA***

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**Programa: Biopatologia en medicina**

**Bienni: 1998-2000**

**LA TRIPANOSOMOSI HUMANA AFRICANA AL  
FOCUS HISTÒRIC DE QUIÇAMA, ANGOLA**

Doctorand: José Antonio Ruiz Postigo

Codirectors: Dr. Jordi Mas Capó i Dr. Pere Pérez Simarro

Tutor: Dr. Josep M<sup>a</sup> Gatell Artigas

Barcelona 2005



*A mis padres,  
por el gran apoyo que siempre me han dado*



## Agraïments

Agraeixo al Dr. Àlex Llobera i la Dra. Carme Font el seu recolzament en la realització del treball de camp a Angola, així com el seu valuós suport rebut en d'altres moments.

A tot l'equip d'infermers del centre de salut de Muxima, Sr. Lumbo Ya Mandi Menino, Sra. Esperança Francisco, Sra. Madalena Rodrigues, Sr. Pedro Agostinho, Sra. Fabiana Cardoso, Sra. Maria Caculo, Sr. Felisberto Jorge, Sr. Adao Suento i Sra. Eva Sabino que gràcies a la seva encomiable tasca van fer possible tot el treball de diagnòstic i tractament reflectit en aquesta tesi.

Al Dr. Teofilo Josenando, director del *Programa Nacional de Controlo da Tripanossomíase* d'Angola qui, juntament amb les autoritats del *Ministério de Saúde*, van fer possible el desenvolupament de les activitats dutes a terme a Quiçama.

Al Dr. Jordi Mas, codirector d'aquesta tesi, pel que contínuament m'ha aportat.

Al Dr. Pere Simarro, codirector d'aquesta tesi, per tot el que he après amb ell i pel que hem pogut compartir durant aquests anys.

Al Dr. José Ramon Franco, per la seva excel·lent col·laboració malgrat la distància física que normalment ens separa.

A la Dra. Veerle Lejon, per aportar sempre noves idees i entusiasme en el complex món de la recerca.

Al Sr. Gonçal Portabella, pel seu incansable suport en la digitalització dels mapes.

A la Dra. Núria Freixenet, per la seva acurada revisió del text.

A l'Agència Espanyola de Cooperació Internacional, amb el seu finançament s'ha pogut realitzar el treball d'aquesta tesi.

A Medicus Mundi Catalunya, pel seu gran esforç en fer viable un projecte en un país i un moment gens fàcils.

## Abreviacions

CATT	<i>Card agglutination test for trypanosomiasis</i>
CTC	Centrifugació en tub capil·lar
DNA	Àcid desoxiribonucleic
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Àcid etilendiaminotetraacètic
ELISA	<i>Enzyme linked immuno sorbent assay</i>
KIVI	<i>Kit in vitro isolation</i>
LCR	Líquid cefaloraquidi
m-AECT	Tècnica de centrifugació d'intercanvi aniònic
OMS	Organització Mundial de la Salut
ONG	Organització no governamental
PCR	Reacció en cadena de la polimerasa
PL	Punció lumbar
QBC	<i>Quantitative buffy coat</i>
rpm	Revolucions per minut
SIDA	Síndrome immunodeficiència humana adquirida
SNC	Sistema nerviós central
VIH	Virus immunodeficiència humana
VSG	Glicoproteïna variable de superfície





# Índex

1. INTRODUCCIÓ .....	11
1.1. DESCRIPCIÓ DE LA ZONA.....	11
1.1.1. Geografia física.....	11
1.1.2. Geografia humana.....	13
1.2. LA MALALTIA DE LA SON.....	15
1.2.1. Distribució geogràfica.....	15
1.2.2. El paràsit.....	18
1.2.3. Epidemiologia i cicle de transmissió.....	19
1.2.4. Clínica i estadis evolutius.....	21
1.2.5. Diagnòstic.....	25
1.2.6. Determinació d'estadi.....	28
1.2.7. Tractament.....	30
1.2.7.1. <i>Fàrmacs que no travessen la barrera hematoencefàlica</i> .....	30
1.2.7.2. <i>Fàrmacs que travessen la barrera hematoencefàlica</i> .....	32
1.2.7.3. <i>Noves perspectives de tractament</i> .....	37
1.2.8. Seguiment postterapèutic.....	38
1.2.9. Profilaxi.....	40
1.2.10. Control.....	40
2. LA TRIPANOSOMOSI HUMANA AFRICANA AL FOCUS DE QUIÇAMA, ANGOLA.....	43
2.1. JUSTIFICACIÓ .....	43
2.2. OBJECTIUS.....	45
2.2.1. Generals.....	45
2.2.2. Específics.....	45
2.3. MATERIAL I MÈTODES.....	47
2.3.1. Introducció.....	47
2.3.1.1. <i>Característiques de la malaltia</i> .....	47
2.3.1.2. <i>Característiques del municipi</i> .....	49
2.3.2. Metodologia organitzativa.....	50
2.3.3. Diagnòstic.....	51
2.3.3.1. <i>Screening serològic</i> .....	51
2.3.3.2. <i>Diagnòstic parasitològic</i> .....	52
2.3.4. Definició de cas.....	54

2.3.5. Seguiment dels seropositius no confirmats parasitològicament ....	55
2.3.6. Tractament .....	57
2.3.7. Seguiment postterapèutic.....	59
2.3.8. Identificació del vector.....	61
2.3.9. Indicadors d'evolució de l'endèmia i d'avaluació del programa...	62
2.4. RESULTATS .....	64
2.4.1. Cobertura .....	64
2.4.2. Distribució geogràfica .....	69
2.4.3. Distribució en la població.....	76
2.4.4. Estadi evolutiu dels casos .....	79
2.4.5. Evolució de l'endèmia.....	81
2.4.6. Identificació del vector.....	86
2.4.7. Tractament i seguiment postterapèutic.....	87
2.4.8. Seguiment dels seropositius no confirmats parasitològicament ....	98
3. DISCUSSIÓ.....	103
4. CONCLUSIONS.....	115
5. GRÀFICS I ICONOGRAFIA.....	119
6. BIBLIOGRAFIA.....	131

# **INTRODUCCIÓ**



# 1. INTRODUCCIÓ

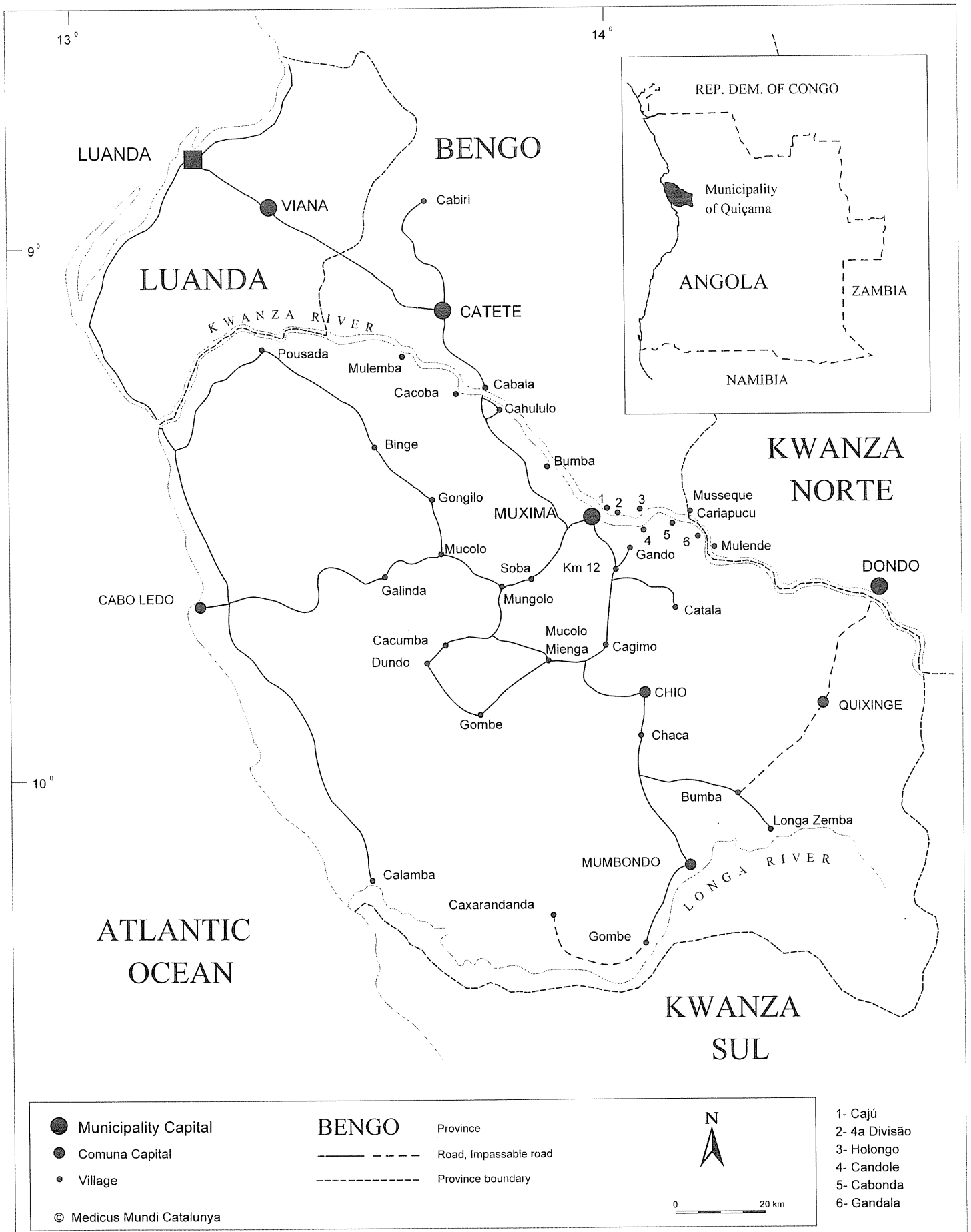
## 1.1. DESCRIPCIÓ DE LA ZONA

### 1.1.1. Geografia física

El municipi de Quiçama a la província del Bengo a Angola, està situat al sud de Luanda entre 9°11' i 10°23' de latitud sud i 13°12' i 14°30' de longitud est, a la fèrtil vall de riu Kwanza i està format per un paisatge pla, sense turons que sobrepassin els 50 m d'alçada. L'extensió total del seu territori és de 13.500 km<sup>2</sup>. Figura 1.

Té un clima tropical amb una estació seca de maig a agost i una estació plujosa de setembre a abril. Les temperatures oscil·len entre els 21° C durant l'estació seca i els 39° durant l'estació plujosa. La vegetació a les vores del riu inclou boscos amb palmeres, mangos i bananers. Aquesta àrea més propera al riu està envoltada per un ecosistema de sabana humida.

Figura 1. Mapa del municipio de Quiçama, Angola.



### 1.1.2. Geografia humana

Segons el cens efectuat pels caps tradicionals dels poblats l'any 1997, el municipi constava de 16.474 habitants dels quals un 99% eren de l'ètnia Mbundu.

La principal activitat humana és l'agricultura de subsistència (mandioca, patata dolça, mongetes i taronges; producció d'oli de palma), la pesca i la caça. El comerç consisteix en la revenda de productes bàsics (sal, sabó, etc.) que són comprats a les ciutats i transportats als poblats. Els excedents de l'agricultura de subsistència, pesca o caça són venuts a les ciutats. Els homes s'ocupen de la pesca i la caça i ajuden ocasionalment en tasques agrícoles com el desbrossament dels camps. Les dones s'ocupen tradicionalment de l'agricultura, la recollida de llenya així com del transport d'aigua. Els nens més joves solen estar a casa i ajuden en el transport de l'aigua. Els adolescents ajuden als adults en les seves tasques.

Administrativament, el municipi es divideix en cinc comunes:

- Muxima
- Cabo Ledo
- Chio
- Quixinge
- Mumbondo

amb un total de 33 poblats. Muxima, la capital del municipi, té una església que ha constituït un important centre de peregrinatge religiós des de mitjans del segle XVII.



## 1.2. LA MALALTIA DE LA SON

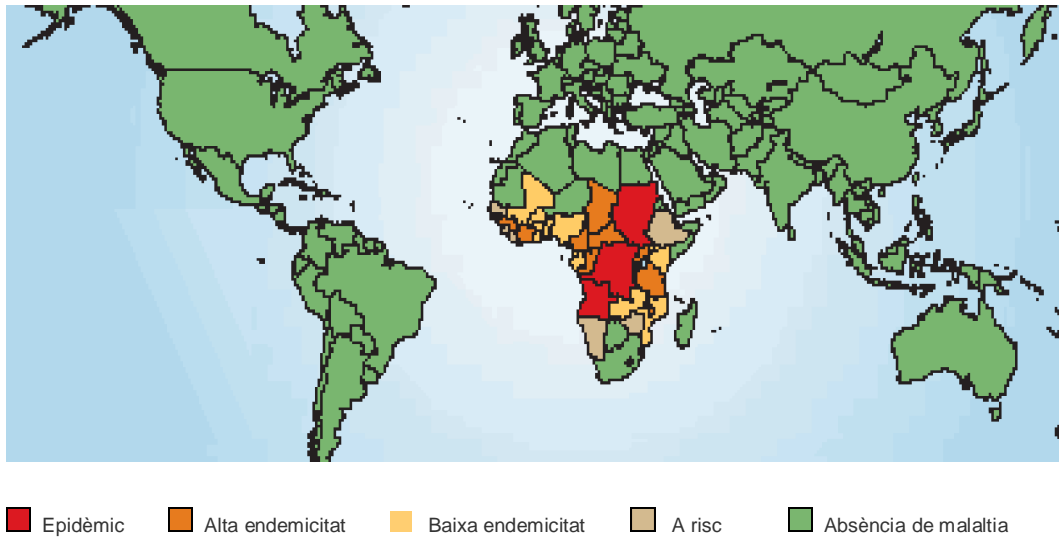
### 1.2.1. Distribució geogràfica

La tripanosomosi humana africana o malaltia de la son és endèmica a 36 països de l'Àfrica Subsahariana. La seva distribució està estretament lligada a la del seu vector, un dípter del gènere *Glossina*: la mosca tse-tse. Les condicions climàtiques que aquest vector necessita pel seu desenvolupament no li permeten superar el paral·lel 14<sup>o</sup> nord ni el 29<sup>o</sup> sud.

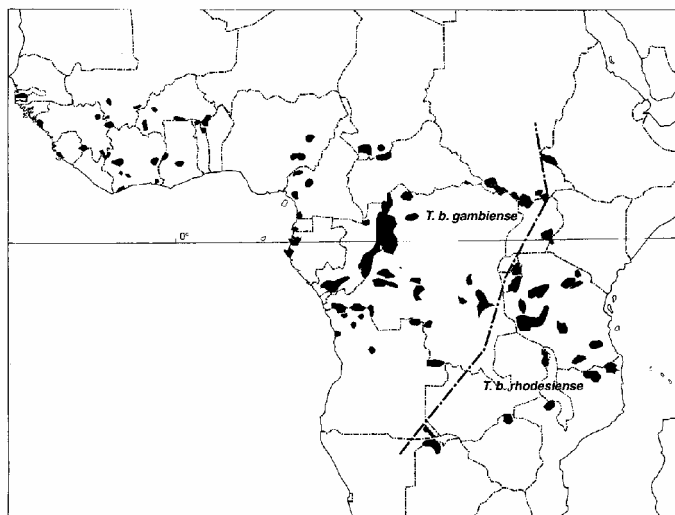
Figura 2.

La tripanosomosi es distribueix per focus. Se'n coneixen uns 200 des de principis del segle XX, la majoria dels quals continuen actius i n'hi ha pocs que s'hagin establert com nous<sup>1,2,3</sup>. Figura 3.

**Figura 2. Distribució de la tripanosomosi humana africana segons el grau d'endemicitat per països (OMS 1997).**



**Figura 3. Distribució de la tripanosomosi humana africana per focus (OMS 1998).**



Es calcula que 60 milions de persones tenen risc d'infectar-se. El 1997 es declaraven 37.000 casos provinents d'un total de 18 països, principalment de la República Democràtica del Congo<sup>4</sup>, Sudan<sup>5</sup>, Uganda, República Centrafricana i Angola<sup>6</sup>. L'Organització Mundial de la Salut considerava que aquesta declaració oficial de casos subestimava la realitat existent i calculava en 300.000 el número de nous casos<sup>7,8</sup>.

L'augment de casos declarats en els darrers trenta anys, de 5.000 el 1967 a 37.000 el 1997, cal atribuir-lo principalment a l'alt grau d'inestabilitat política en algunes de les àrees endèmiques així com a la generalitzada disminució dels recursos econòmics destinats al control de la malaltia de la son. Aquests dos motius són els que han ocasionat l'abandó de les activitats de control en gran part dels focus, la qual cosa ha tingut com a conseqüència evident l'augment de nous casos infectats.

S'han descrit dues entitats de la malaltia de la son, una causada pel *Trypanosoma brucei gambiense* que es distribueix per l'Àfrica Central i de l'oest i la segona causada pel *Trypanosoma brucei rhodesiense* que es localitza a l'Àfrica de l'est.

### 1.2.2. El paràsit

Els tripanosomes són organismes unicel·lulars eucariotes que pertanyen al subregne dels *Protozoa*. Estan classificats en el fílum *Sarcomastigophora*, en l'ordre *Kinetoplastida*, la família *Trypanosomatidae* i el gènere *Trypanosoma*. Dins del gènere *Trypanosoma* la secció *Salivaria* comprèn el subgènere *Trypanozoon*, el qual està format per tres espècies: *T. equiperdum*, causant de la malaltia “durina” en els cavalls, *T. evansi*, causant de la “surra” en els cavalls, bous, camells i búfals i *T. brucei*, del qual la subespècie *T.b. brucei* causa “nagana” en el bestiar però no és infectant per l'home, mentre que les altres dues subespècies, *T.b. gambiense* i *T.b. rhodesiense* sí que són patògenes per l'home<sup>9,10,11</sup>.

*T.b. gambiense* i *T.b. rhodesiense* són indistingibles morfològicament però existeixen tècniques de diagnòstic molecular que en permeten la seva diferenciació<sup>12,13,14,15</sup>. Tenen una forma de fus de 12 a 42 µm de llargària per 1,5 a 3,5 µm d'amplada. La mobilitat del paràsit es du a terme mitjançant un únic flagel que surt de la part posterior, s'uneix a la membrana cel·lular ondulant i s'estén més enllà de la part anterior de la cèl·lula. La base del flagel està associada al cinetoplast on es troba el DNA mitocondrial<sup>16</sup>.

El tripanosoma es multiplica per fissió binària.

La membrana externa del tripanosoma està formada per la glicoproteïna variable de superfície que li confereix protecció. Aquesta VSG té la capacitat de modificar completament la seva estructura mitjançant la variació antigènica que li permeten els més de 1000 gens del seu DNA<sup>17,18,19,20,21</sup>.

### 1.2.3. Epidemiologia i cicle de transmissió

L'home s'infecta per la picada del vector, la glossina o mosca tse-tse, el qual s'ha infectat prèviament en nodrir-se d'un reservori animal o humà parasitat. Mitjançant la sang de l'home o l'animal infectat, arriba a l'estómac de la mosca la forma sanguínia del paràsit: el tripomastigot. És en aquest medi, pobre en oxigen i glucosa, on es produeix l'adaptació metabòlica per la qual es desenvolupa el mitocondri, atrofiat en la forma sanguínia. El mitocondri ocupa tota la part posterior desplaçant el cinetoplast cap el nucli adquirint la forma procíclica i seguidament la d'un epimastigot. El paràsit és multiplica al budell i deu dies després d'ésser ingerit travessa la membrana peritòfica de l'aparell digestiu del vector per arribar a les glàndules salivals, on evoluciona a la forma metacíclica infectant. El cicle complet del tripanosoma dins la mosca és de 2 a 3 setmanes.

Existeixen 22 espècies i 14 subespècies de glossines a l'Àfrica<sup>22,23</sup> de les quals les més adaptades a *T.b. gambiense* són la *G. palpalis* i *G. tachinoides*. Aquestes es localitzen en zones molt humides, manglars, vores de rius, llacs, galeries forestals i selves equatorials.

Les glossines que intervenen en la transmissió de *T.b. rhodesiense* són *G. morsitans*, *G. pallidipes* i *G. swynnertoni* que es localitzen en les zones de sabana.

La tripanosomosi causada per *T.b. gambiense* és una malaltia que afecta bàsicament als humans i en la qual el reservori principal és l'home<sup>24</sup>. Estudis de zimodemes han confirmat la presència de tripanosomes infectants per l'home en animals domèstics com el porc<sup>25,26,27,28</sup>, gos<sup>29</sup>, bòvids<sup>30,31</sup>, ovelles<sup>32</sup> i cabres<sup>33</sup>, així com en animals salvatges tal que els antílops<sup>34</sup>, monos i rosegadors<sup>35</sup> i per tant podrien actuar com a reservori tot i que la seva importància en l'epidemiologia de *T.b. gambiense* es considera mínima<sup>36,37,38,39</sup>. Contràriament la tripanosomosi per *T.b. rhodesiense* es pot considerar una zoonosi, en la que els animals salvatges i el bestiar són els principals afectats i reservori. L'home s'infecta de forma accidental quan s'introdueix en el cicle salvatge del paràsit, essent aquesta la principal forma de tripanosomosi observada en visitants a parcs naturals a l'Àfrica de l'est<sup>40,41,42,43</sup>.

La transmissió transplacentària té una importància rellevant<sup>44,45,46,47,48,49,50,51</sup> però no així la transmissió mecànica o transfusora que són considerades anecdòtiques<sup>52,53,54,55,56,57</sup>.

Recentment ha estat notificada la via sexual com a possible causa de transmissió de la malaltia<sup>58</sup>.

#### 1.2.4. Clínica i estadis evolutius

El tripanosoma roman a la sang i a la limfa un cop ha estat inoculat. És el que s'anomena primer estadi o fase hemolinfàtica. Posteriorment envaeix el SNC anomenant-se segon estadi o fase meningoencefàlica.

L'estudi parasitològic i biològic (leucòcits i proteïnes) de l'LCR serà el que permetrà establir l'estadi evolutiu del pacient.

Clàssicament la tripanosomosi per *T.b. gambiense* presenta un curs crònic<sup>59,60,61,62</sup>. Les persones de zones endèmiques infectades poden conviure durant els primers anys amb el paràsit i dur a terme les seves activitats habituals degut al caràcter asimptomàtic o la simptomatologia lleu - moderada d'aquesta patologia principalment en la fase hemolinfàtica. L'evolució natural de la malaltia cap a la mort pot trigar més de cinc anys. En

l'etapa terminal el malalt desenvolupa una infecció intercurrent mortal o entra en un coma que el porta a la mort.

Contràriament *T.b. rhodesiense* menys habituat a l'home, provoca un quadre clínic agut greu que sol conduir a la mort en pocs mesos en absència de tractament adequat.

Clínicament els signes i símptomes que es presenten estan en relació amb l'estadi evolutiu de la malaltia. La freqüència i la intensitat de la seva aparició dependrà de si es tracta d'una forma a *T.b. gambiense* o *T.b. rhodesiense*<sup>63,64,65,66,67</sup>.

En el lloc de la picada pot aparèixer un xancre d'inoculació el qual és més freqüent en la forma rhodesiana. Apareix primerament una zona eritematosa, indurada que remet progressivament amb una descamació, quedant posteriorment hiperpigmentada. Aquest procés pot tenir una durada de tres setmanes.

El període d'incubació sol ser de dues a tres setmanes després del qual apareixen els signes i símptomes corresponents a la **fase hemolimfàtica o primer estadi**: al principi s'observa un quadre de febre irregular, cefalàlgia, artràlgia, miàlgia, eritemes circulars no pruriginosos (tripànides)<sup>68</sup>, astènia i hèpatoesplenomegàlia. L'aparició d'adenopaties clàssicament localitzades en el triangle posterior del coll (signe de Winterbottom) han de fer sospitar la



tripanosomosi<sup>69</sup>. La lesió anatomopatològica de la tripanosomosi consisteix en una vasculitis generalitzada amb un infiltrat perivascular de cèl·lules mononuclears (limfòcits i cèl·lules plasmàtiques) i un dipòsit fibrinoide a la paret del vas. Hi ha extravasació sanguínia i trombosis focals que provoquen un edema perifèric (fàcies lunar) i central (vessament pericardíac, pleural o peritoneal<sup>70</sup>).

A nivell hemàtic es pot observar una alteració de les tres línees cel·lulars. L'anèmia<sup>71</sup>, signe freqüent, és deguda principalment a l'hemòlisi afavorida pel dipòsit de complexos immunes sobre les hematies i l'eritrotoxina alliberada pel tripanosoma<sup>72</sup>. La leucocitosi d'intensitat moderada és deguda a l'augment de cèl·lules mononuclears<sup>73</sup>. La trombocitopènia pot causar petèquies múltiples però rarament la intensitat d'aquestes representen una amenaça per a la vida del pacient<sup>74</sup>.

Les vísceres més afectades són el cor<sup>75,76,77</sup> (pancarditis amb taquicàrdia, alteracions inespecífiques de l'ECG), el ronyó (glomerulonefritis amb proteïnúria, hematúria) i les glàndules endocrines, especialment les gonadals amb alteracions menstruals, avortaments i impotència<sup>78,79,80,81,82,83</sup>. Davant d'una amenorrea en una zona endèmica cal fer el diagnòstic diferencial amb la tripanosomosi. També s'hi pot observar una afectació de la glàndula

tiroïdal en forma d'hipotiroïdisme<sup>84,85</sup> i una insuficiència de la glàndula suprarenal<sup>86,87</sup>.

En la **fase meningoencefàlica o segon estadi** coexisteixen i s'aguditzen alguns dels signes i símptomes de la fase anterior. Les cefalàlgies són més intenses, augmenta l'astènia i la pèrdua de pes, però bàsicament aquesta fase es caracteritza per l'aparició de trastorns neurològics i de conducta. Són característics els quadres amb tremolors, confusió mental, alteració del caràcter, inestabilitat postural, dificultat en l'expressió i desaparició del ritme circadiari de la son, amb períodes de son i vigília que se succeeixen en qualsevol moment del dia o de la nit<sup>88,89</sup>. Davant de qualsevol alteració neurològica en zona endèmica cal establir el diagnòstic diferencial amb la tripanosomosi<sup>90,91,92</sup>.

L'evolució natural de la malaltia de la son quan no és tractada és la mort degut a que el sistema immunològic no és prou eficaç per eliminar les formes sanguínies del tripanosoma. Tot i això, existeixen evidències epidemiològiques<sup>93</sup> i biològiques<sup>94</sup> per les quals les persones que han estat infectades i tractades desenvolupen una immunitat, presumiblement contra les formes metacíclics del paràsit, que les protegeix davant d'una segona infecció.

### 1.2.5. Diagnòstic

El diagnòstic de certesa és la visualització del paràsit<sup>95</sup>. Els intents per establir una escala de presumpció de la malaltia basada en criteris clínics i epidemiològics, que pogués ser utilitzada en les estructures sanitàries perifèriques, han estat infructuosos<sup>96</sup> i per tant el diagnòstic depèn de tècniques de laboratori. El paràsit es pot cercar en qualsevol dels fluids a on es localitza: sang, limfa, LCR i moll de l'ós.

En la sang poden utilitzar-se com a mètodes diagnòstics, la gota fresca, el frotis i la gota grossa que si bé són de realització senzilla i econòmics, només permeten analitzar de 5 a 10 µl de sang, pel que la seva sensibilitat és baixa. S'han desenvolupat altres tècniques dirigides a la utilització d'una quantitat de sang major i a la seva concentració<sup>97</sup>; així la centrifugació en tub capil·lar heparinitzat<sup>98,99</sup> permet d'analitzar 50 µl de sang en cada tub i la columna de filtració de cel·lulosa iònica<sup>100,101</sup> permet d'analitzar 200 µl tot visualitzant el seu sediment amb poca dificultat.

L'ús del QBC (tècnica quantitativa en el fons de cèl·lules blanques) no sembla pas aportar cap millora a les tècniques ja esmentades<sup>102,103,104</sup>.

En la limfa la recerca del paràsit es realitza mitjançant la punció i aspiració dels ganglis infartats<sup>105</sup>.

La punció del moll d'ós també permet l'objectivació del paràsit<sup>106</sup>.

En el líquid cefaloraquidi s'investiga la presència del paràsit amb l'examen simple mitjançant una gota d'aquest o amb tècniques més sensibles de centrifugació com la simple<sup>107</sup>, la doble<sup>108</sup> o la simple modificada<sup>109</sup>.

En la tripanosomosi per *T.b. gambiense* és quasi constant la presència d'adenopaties, per la qual cosa la punció ganglionar és la que ofereix millors resultats en el diagnòstic parasitològic ja que en la sang les parasitèmies són baixes i cícliques coincidint amb els períodes febrils<sup>110</sup>.

En la forma deguda a *T.b. rhodesiense* on les adenopaties no són tan habituals però les parasitèmies són elevades, els mètodes d'investigació del paràsit en sang donen millor resultat<sup>111</sup>.

Una altra possibilitat d'investigació del paràsit aplicable en el terreny és el cultiu en mitjans cel·lulars KIVI a partir de sang o LCR. El problema d'aquest mètode és que triga de dues a quatre setmanes en mostrar els resultats, tot i que permet d'estudiar la soca del paràsit<sup>112,113,114</sup>.

S'han desenvolupat tècniques de *screening* serològic que s'utilitzen en programes de control amb la finalitat de realitzar la primera selecció de sospitosos en la població<sup>115,116</sup>.

La més utilitzada actualment és l'hemoaglutinació directa en cartolina CATT, ja sigui en sang total, sèrum o plasma<sup>117,118,119,120,121,122</sup> que permet l'obtenció

de resultat *in situ* amb rapidesa i sense necessitat de microscopi. En sang total té una sensibilitat del 87%-100% i una especificitat del 95-99%. Per a les zones a on s'ha detectat que el CATT era menys sensible existeix una alternativa que és el test d'aglutinació de làtex<sup>123,124,125,126</sup>. Una altra tècnica que permet d'augmentar la sensibilitat del CATT és la utilització d'un tampó que contingui EDTA, el qual degut a la seva capacitat per inhibir el complement disminueix el número de resultats falsos negatius<sup>127</sup>.

En àrees on no és possible desplaçar l'equip de persones necessari per utilitzar el CATT es poden recollir mostres en paper de filtre per al seu processament posterior<sup>128,129</sup>.

La immunofluorescència indirecta<sup>130,131,132,133,134</sup> és també una tècnica adequada per al diagnòstic serològic però la necessitat d'un equipament relativament sofisticat, així com la necessitat de processar les mostres en un centre de referència, n'estan limitant el seu ús per a les campanyes de massa en els darrers anys.

Altres tècniques com l'ELISA permeten la detecció tant d'antigen circulant<sup>135,136,137</sup> com d'anticossos específics en sèrum, LCR<sup>138</sup> i saliva<sup>139</sup>, però són massa sofisticades per a poder ser utilitzades en estudis de camp.

Una altra tècnica, la detecció de DNA tripanosòmic mitjançant l'amplificació enzimàtica per PCR ha demostrat ser un mètode molt

sensible<sup>140,141,142,143,144</sup>, permetent fins i tot la detecció del paràsit entre quatre i sis mesos abans que amb la utilització de les tècniques habituals<sup>145</sup>. La sofisticació del material i la infraestructura necessàries no en fan possible la utilització en els laboratoris de les zones endèmiques de tripanosomosi. Actualment, la PCR en temps real ha estat desenvolupada com a tècnica ràpida i sensible que podria ser utilitzada rutinàriament en els laboratoris clínics<sup>146</sup>.

En un futur, gràcies a la tècnica d'anàlisi per signatura proteòmica<sup>147</sup> es podrien crear noves eines per al diagnòstic de la tripanosomosi. Els primers resultats d'aquesta innovadora prova han mostrat una sensibilitat del 100% i una especificitat del 98,6%.

#### 1.2.6. Determinació d'estadi

Degut a la permeabilitat selectiva de la barrera hematoencefàlica i a la toxicitat dels fàrmacs utilitzats en la segona fase de la malaltia és crucial escollir un medicament adequat que representi el mínim risc per al malalt i per això cal determinar acuradament l'estadi evolutiu de la malaltia<sup>148</sup>. La manca de signes clínics i de valors hematològics que indiquin l'evolució de la fase hemolinfàtica a la fase meningoencefàlica fa que la determinació

d'estadi es realitzi examinant l'LCR obtingut per punció lumbar, assumint que la composició d'aquest reflecteix els processos que es duen a terme en el sistema nerviós central. Segons les recomanacions de l'OMS per a la determinació d'estadi<sup>95</sup> l'LCR ha de ser examinat per establir la presència de tripanosoma, el recompte de leucòcits i la concentració total de proteïnes. Quan almenys un d'aquests tres paràmetres és anormal, el pacient es considera en la fase meningoencefàlica i ha de ser tractat conseqüentment. Les tècniques de recerca parasitològiques en l'LCR han estat descrites en l'apartat anterior.

El recompte de leucòcits inferior o igual 5 cèl·lules/ $\mu$ l en l'LCR ha estat clàssicament el valor pel qual un malalt era classificat en primer estadi<sup>95</sup>. Els resultats d'estudis demostrant que la pentamidina pot ser eficaç en pacients que presenten un valor inferior o igual a 20 cèl·lules/ $\mu$ l ha fet que en aquest grup de malalts parlem de "segon estadi incipient"<sup>149</sup>.

Existeixen varis mètodes per a la quantificació de proteïnes en l'LCR com el mètode de precipitació mitjançant àcid sulfosalicílic<sup>150</sup> o àcid tricloracètic<sup>150,151</sup> i el mètode colorimètric amb blau brillant de Comassí<sup>152</sup>. Segons el mètode utilitzat, aplicarem un valor llindar per sobre del qual classifiquem el pacient en segon estadi<sup>95</sup>: 250 mg/L (mètode de Sicard i

Cantaloube), 370 mg/L (mètode colorimètric) o 450 mg/L (precipitació amb àcid sulfosalicílic).

Actualment s'estan estudiant altres paràmetres de l'LCR que es consideren útils per a la determinació d'estadi. La detecció d'anticossos específics anti-tripanosoma<sup>153,154</sup>, l'augment en la concentració d'IgM<sup>155,156,157</sup> i la presència d'anticossos antigalactocerebròsids<sup>158</sup> podrien representar en el futur nous marcadors mesurables de forma rutinària en el terreny.

#### 1.2.7. Tractament

##### **1.2.7.1. Fàrmacs que no travessen la barrera hematoencefàlica**

Aquests fàrmacs estan indicats en aquells casos en els quals no hi ha afectació del SNC.

- **Suramina:** Aquest medicament tripanocida es va introduir l'any 1922. Químicament és un compost polianiónic, el sulfat de naftilamina. S'utilitza principalment per al tractament de la tripanosomosi rhodesiana tot i que també és efectiu contra *T.b. gambiense*. S'administra per via intravenosa a una dosi 20 mg / kg de pes / dia amb un total de 5 a 7 dosis amb un interval d'una setmana entre cadascuna d'elles.



La possibilitat de reaccions fatals, especialment quan existeix una oncocercosi concomitant, fan recomanable l'administració d'una dosi de prova de 4 mg / kg de pes. És un tòxic renal i per tant cal avaluar l'estat renal abans i durant el tractament. L'aparició d'una proteïnúria lleu no implica la retirada del medicament però en el cas d'una proteïnúria més elevada o d'una hematúria, cal suspendre'n l'administració. Altres reaccions adverses descrites inclouen la febre, pruíja, erupcions cutànies papulars amb descamació, artràlgies, conjuntivitis i fotofòbia<sup>159</sup>. En malalts amb SIDA s'hi poden observar a més a més, alteracions de la funció hepàtica, insuficiència adrenal, trombocitopènia i neutropènia<sup>160</sup>. Bé que, excepcionalment també s'ha descrit un cas d'encefalopatia reactiva fatal cinc dies després de la primera dosi amb suramina en un pacient afectat de tripanosomosi gambiana<sup>161</sup>.

- **Pentamidina:** Introduïda per al tractament del primer estadi de la tripanosomosi gambiana l'any 1940 i com a quimioprolíctic<sup>162</sup> de la malaltia de la son l'any 1942. És tripanocida. Químicament és una diamidina aromàtica, que actualment es presenta en forma d'isetonat de pentamidina. S'utilitza per al tractament de la tripanosomosi

gambiana i no és efectiva contra *T.b. rhodesiense*. Actualment ja no s'utilitza com a quimioprofilàctic. Es pot administrar per via intramuscular o intravenosa amb una dosi de 4 mg / kg de pes / dia, cada dia o a dies alterns, fins a completar un total de 7 o 10 dosis.

Les reaccions adverses descrites inclouen principalment hipotensió, hipoglucèmia, nàusees i vòmits, trastorns del sentit del gust i induració en el lloc de la injecció. En la majoria de casos la hipotensió i la hipoglucèmia s'autolimiten amb el repòs en decúbit però en algunes ocasions pot resultar necessari l'administració de glucosa oral o intravenosa, corticoesteroides o adrenalina. Altres possibles efectes indesitjables són la febre, pancreatitis aguda, arítmies cardíques, leucopènia, trombocitopènia i xoc anafilàctic<sup>163,164</sup>.

#### **1.2.7.2. Fàrmacs que travessen la barrera hematoencefàlica**

Aquests fàrmacs estan indicats en aquells casos en els quals existeix una afectació del SNC.

- **Melarsoprol:** És un medicament tripanocida que fou introduït l'any 1949<sup>165</sup>. Químicament és una sal d'arsènic. És efectiu davant *T.b. gambiense* i *T.b. rhodesiense*. S'administra per via intravenosa estricta, ja que l'extravasació produeix efectes irritants degut al

propilenglicol utilitzat com a dissolvent. Les pautes de tractament utilitzades amb melarsoprol s'han establert de forma empírica i varien d'un país a un altre. S'administra en forma de tres o quatre sèries de tres o quatre injeccions un cop al dia a dosis creixents. Cada sèrie està separada per una setmana de repòs. Abans d'iniciar el tractament es recomana desparasitar el malalt i corregir en la mesura del possible l'anèmia, la desnutrició i les infeccions intercurrents que solen tenir els malalts en estadis avançats<sup>166</sup>. La corticoteràpia durant el tractament pot reduir l'aparició de l'encefalopatia secundària al melarsoprol bé deguda a la toxicitat de l'arsènic o bé a l'alliberament d'antígens tripanosòmics<sup>167,168,169,170,171,172,173,174</sup> i que es creu afavorida per altres factors associats com una infecció concomitant, altres medicaments antiparasitaris, la presència de tripanosomes i un número elevat de leucòcits en l'LCR, la desnutrició i la presa d'alcohol<sup>175,176,177</sup>. Aquesta reacció encefalopàtica sol aparèixer entre el dia 5 i 7 després de la primera dosi de melarsoprol i afecta entre l'1 i el 5% dels casos tractats. Pot establir-se insidiosament amb febre elevada, eritemes, nàusees i vòmits incoercibles, singlot, diarrea profusa, proteïnúria i hematúria, cefalea intensa, injecció conjuntival, canvi de caràcter, confusió o tremolors. L'aparició d'algun d'aquests

signes o símptomes implica l'aturada del tractament amb el que el quadre pot remetre o progressar a un estat convulsiu i coma<sup>178,179,180,181</sup>. En aquests casos cal iniciar un tractament amb adrenalina 1 mg / 30 minuts durant les dues primeres hores seguit d'1 mg / hora fins a la millora del quadre<sup>182</sup>, dexametasona 20 mg intravenosa seguida de 5 mg / 8 hores, mannitol 20% 500 ml en 20 minuts cada 6 hores, furosemida 20 mg / 12 hores i fenobarbital i antipirètics segons les necessitats. En d'altres ocasions la instauració del quadre és tan sobtada que es produeix la mort en poques hores. Quan el procés es resol es pot continuar el tractament a partir del punt en el qual es va interrompre.

Altres efectes adversos que es poden observar inclouen dermatitis exfoliativa, taquicàrdia, febre, vertigen, diarrea, vòmits, cefalea, pruija i polineuritis<sup>183,184</sup>. L'esclerosi venosa post-feblítica pot dificultar l'administració del medicament en les darreres injeccions.

- **Nifurtimox:** Aquest medicament es va introduir a finals dels anys 1960 per al tractament de la tripanosomosi americana (malaltia de Chagas). Tot i no estar registrat per al seu ús en la malaltia de la son ha estat utilitzat en diferents ocasions, principalment en casos

refractaris al melarsoprol per als quals no es disposava d'altres medicaments<sup>185,186,187,188,189</sup>.

Químicament és un nitrofurà. És efectiu davant *T.b. gambiense*. S'administra per via oral, 15 mg / kg de pes / dia per als adults i 20 mg / kg de pes / dia per als nens, repartits en tres preses en ambdós casos. La durada del tractament és de 14 a 60 dies.

Els efectes adversos més importants són polineuritis, vertigen, convulsions, reaccions psicòtiques, anorèxia, nàusees i vòmits, i anèmia. La majoria s'autolimiten i desapareixen ràpidament en aturar el tractament.

- **Eflornitina (DFMO):** A diferència de tots els fàrmacs anteriors aquest és un medicament tripanostàtic i fou introduït l'any 1980 per al tractament de la malaltia de la son. Químicament és l' $\alpha$ -difluorometilornitina. És només efectiu davant *T.b. gambiense*. S'administra per via intravenosa 100 mg / kg de pes / 6 hores durant 14 dies<sup>190,191</sup>. És més efectiu en adults que en nens i la via oral que fou utilitzada en un principi s'ha desestimat degut al major nombre de recaigudes<sup>192,193</sup>. Els seus efectes adversos són lleus en comparació amb el melarsoprol, normalment no cal interrompre el tractament i

són reversibles un cop aquest ha finalitzat. Hi podem observar nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrea, depressió del moll d'os, alopecía i pèrdua d'audició. En alguns casos apareixen convulsions durant les primeres dosis que remetent amb el tractament simptomàtic i no obliguen a la retirada del medicament ja que no solen repetir-se<sup>194,195,196,197,198,199,200</sup>.

Malgrat els resultats encoratjadors obtinguts fins a principis dels anys 90', la manca de producció i les dificultats per administrar l'eflornitina en el context de l'Àfrica rural, han ocasionat un retard en l'ús extensiu d'aquest medicament. Actualment però, el medicament torna a ser accessible (donació del laboratori fabricant a l'OMS des del 2001) i cada cop són més els projectes que utilitzen l'eflornitina com a tractament de primera elecció per als malalts en segon estadi amb excel·lents resultats<sup>201,202,203</sup>.

Si bé els estudis realitzats fins ara no permeten d'establir una associació entre la infecció per VIH i *T.b. gambiense*<sup>204,205,206,207</sup>, el fet que l'eflornitina sigui un fàrmac tripanostàtic que necessita d'un sistema immune competent<sup>208</sup>, ha de ser tingut en compte ja que en alguns estudis s'ha vist que els malalts VIH positius presentaven més recaigudes que els malalts VIH negatius<sup>194</sup>.

### **1.2.7.3. Noves perspectives de tractament**

Els medicaments utilitzats actualment, a excepció de l'eflornitina, existeixen des de fa més de 50 anys i la seva utilització presenta problemes degut a la toxicitat d'alguns d'ells.

Actualment se cerquen noves possibilitats per millorar el tractament de la tripanosomosi. S'experimenten noves drogues<sup>209,210</sup> com el compost SIPI 1029 per la forma rhodesiana<sup>211</sup> i el DB-289 per la forma gambiana<sup>212</sup>, un medicament que s'administra via oral per al tractament de l'estadi I i que es troba en aquests moments en fase d'estudi multicèntric. Els estudis amb un prometedor medicament i potent tripanocida per via oral, el megazole<sup>213</sup>, han estat recentment abandonats degut al seu elevat grau de genotoxicitat<sup>214</sup>. També s'ha experimentat una nova pauta d'administració amb melarsoprol basada en estudis farmacocinètics<sup>215,216</sup>, que ha mostrat la mateixa efectivitat que les pautes clàssiques establides empíricament, però que ha suposat una reducció de la quantitat de medicament administrat i del temps d'hospitalització<sup>217,218,219</sup>.

Per l'eflornitina s'estan experimentant noves pautes en l'administració per via oral per a la determinació de la dosi màxima tolerada<sup>220</sup>.

A més d'experimentar noves drogues i noves pautes també s'ha experimentat la combinació de medicaments ja existents per avaluar l'activitat sinèrgica que permeti millorar els resultats, tot disminuint els efectes adversos<sup>221,222,223</sup>. Així s'han utilitzat amb resultats satisfactoris les combinacions de pentamidina més suramina<sup>224</sup>, suramina més metronidazole<sup>225,226,227</sup>, melarsoprol més eflornitina<sup>228,229</sup>, suramina més eflornitina<sup>230</sup> i melarsoprol més nifurtimox<sup>231</sup>.

També s'han investigat noves vies d'aplicació com la utilització del melarsoprol tòpic<sup>232,233,234</sup>. El fet que el melarsoprol precipita immediatament en entrar en contacte amb l'aigua, fa que s'hagi abandonat la via oral<sup>235,236</sup> per aquest medicament tenint en compte l'alta proporció de fracassos terapèutics que podria haver per una disminució de la biodisponibilitat.

#### 1.2.8. Seguiment postterapèutic

La periodicitat dels controls un cop finalitzat el tractament s'estableix als 3, 6, 12, 18 i 24 mesos. L'objectiu de cada control és la recerca de la persistència del paràsit especialment en l'LCR, així com determinar el recompte cel·lular i la concentració de proteïnes de l'LCR<sup>7</sup>.



Tot i que els anticossos antitripanosoma poden circular durant més de dos anys un cop eliminat el paràsit<sup>237,238</sup>, l'evolució de la corba de la seva titulació en sang i LCR pot ser orientativa del progrés de la malaltia posttractament<sup>239</sup>. Un malalt és declarat guarit quan després de dos anys de finalitzat el tractament no s'observa el paràsit i s'han restablert els valors normals de l'LCR en el cas de persones que el tenien alterat al principi del tractament, o bé no s'ha alterat en aquelles que el tenien normal a l'inici del mateix. Es determina un fracàs terapèutic en aquells casos en els que després del tractament s'observa la persistència del paràsit, o un augment de leucòcits en l'LCR respecte del valor observat a l'inici del tractament o en el darrer control realitzat.

Generalment el fracàs terapèutic apareix abans d'un any d'haver finalitzat el tractament. Davant d'un cas de fracàs terapèutic cal cercar una droga alternativa o la combinació de vàries d'elles<sup>224-231</sup>.

El tractament sol remetre el malalt al seu estat anterior de normalitat, però en casos de gran afectació neurològica poden quedar seqüeles tant neurològiques com psiquiàtriques<sup>240</sup>.

### 1.2.9. Profilaxi

A principi dels anys 1950s es va postular la injecció intramuscular de pentamidina a gran escala administrada semestralment com a quimioprofilàctic<sup>162</sup>. Actualment aquesta mesura ja no s'utilitza car es considera que no protegeix totalment, que pot emascarar una tripanosomosi incipient i que el seu ús com a quimioprofilàctic en una àrea disminueix la seva eficàcia curativa<sup>241</sup>.

### 1.2.10. Control

En la tripanosomosi per *T.b. gambiense* en la que l'home és el principal reservori i els vectors implicats viuen en zones humides i boscoses, les mesures de control aniran dirigides a la detecció precoç dels humans parasitats mitjançant enquestes dutes a terme per equips mòbils. Així s'aconseguirà l'eliminació dels principals reservoris parasitològics tant simptomàtics com asimptomàtics, evitant d'aquesta manera la infecció dels vectors<sup>242,243</sup>.

L'ecosistema en el qual es desenvolupa el vector del *T.b. gambiense* (humitat i densa vegetació), no permet les fumigacions aèries d'insecticida o via terrestre i per això les trapes són el millor mètode contra el vector.

L'acció contra el vector destinada al control dels focus de *T.b. gambiense* haurien de reservar-se per situacions d'epidèmia o en les que la baixa participació de la població en les enquestes provoca una escassa cobertura<sup>244,245,246</sup>.

En la tripanosomosi per *T.b. rhodesiense*, en la que els animals salvatges i el bestiar són els principals reservoris i el vector habita en zones de grans planúries amb escassa vegetació i poca humitat, les mesures de control aniran dirigides a la salut del bestiar i a evitar el contacte home – vector, principalment amb accions antivectorials mitjançant fumigacions aèries o via terrestre amb insecticides romanents així com trampes<sup>247</sup>. La utilització de la tècnica d'esterilització d'insectes aplicada a les glossines ha permès recentment l'eradicació de la mosca tse-tse en una illa de l'Àfrica de l'est<sup>248</sup>, però aquesta metodologia està limitada per factors geogràfics i econòmics que no permeten de moment la seva aplicació per l'eradicació del vector en àmplies zones del continent africà<sup>249</sup>.



**LA TRIPANOSOMOSI HUMANA  
AFRICANA AL FOCUS DE  
QUIÇAMA, ANGOLA**



## **2. LA TRIPANOSOMOSI HUMANA AFRICANA AL FOCUS DE QUIÇAMA, ANGOLA**

### **2.1. JUSTIFICACIÓ**

El focus de tripanosomosi humana de Quiçama, provocat per la subespècie *T.b. gambiense*, és conegut des de finals del segle XIX, on l'any 1871 s'hi van detectar els primers casos clínics compatibles amb la malaltia a Angola. El 1901 es van declarar tres casos a Muxima, capital del municipi<sup>250</sup>.

En el període 1946-1963, van ser declarats 2.046 casos en la província de Luanda, Quiçama inclosa<sup>251</sup>. Entre els anys 1964-1975, amb més de 10.000 persones examinades anualment, cap cas no fou diagnosticat en el focus de Quiçama. A partir de 1976 i fins el 1996, cap activitat de control de la malaltia de la son no fou realitzada en aquest focus.

La manca d'activitats de control durant un període de vint anys provocà que a l'any 1996 es desconegués totalment la situació epidemiològica del focus de Quiçama. Malgrat aquest desconeixement, les dades del Centre Nacional de Viana a Luanda on es dirigien els malalts d'aquest focus per a poder ser

tractats, indicaven un clar agreujament de la malaltia en aquest vell focus. El 1996 el 20% (391/1958) dels malalts diagnosticats a Viana era procedent de Quiçama.

Davant d'aquesta situació es va plantejar la necessitat de crear un centre de diagnòstic i tractament en el centre de salut de Muxima que permetés realitzar activitats per conèixer l'actual situació epidemiològica sobre el terreny, establir les mesures de control adequades a la realitat detectada i els mitjans disponibles i proporcionar als habitants de Quiçama l'accés al diagnòstic i al tractament de la malaltia de la son mitjançant una assistència mèdica especialitzada per una malaltia socialment temuda en el centre de salut de referència pel municipi.



## 2.2. OBJECTIUS

### 2.2.1. Generals

- i) Disminuir la morbimortalitat per la malaltia de la son en el focus de Quiçama.

### 2.2.2. Específics

- i) Definir i desenvolupar una metodologia adequada per la instauració d'un programa de control de la malaltia de la son en el focus de Quiçama.
- ii) Formació del personal sanitari del centre de salut municipal de Muxima (Quiçama) en el control de la tripanosomosi africana.
- iii) Crear una unitat de diagnòstic i tractament en el centre de salut municipal de Muxima que permeti atendre a la població del focus de Quiçama.
- iv) Crear una unitat mòbil per a l'*screening* i el diagnòstic de la malaltia de la son a les poblacions del municipi de Quiçama.

- v) Realització d'una primera enquesta serològica, utilitzant com a mètode d'*screening* el CATT, als habitants del focus de Quiçama amb una cobertura superior al 70%.
- vi) Establir la confirmació parasitològica dels individus seropositius.
- vii) Descriure la situació epidemiològica del focus de tripanosomosi humana africana de Quiçama.
- viii) Tractament de tots els casos confirmats parasitològicament.
- ix) Realitzar el seguiment dels casos seropositius sense confirmació parasitològica.
- x) Repetir durant tres anys les enquestes serològiques.
- xi) Avaluar l'impacte epidemiològic de les accions de control utilitzades.

## 2.3. MATERIAL I MÈTODES

### 2.3.1. Introducció

L'elecció de la metodologia utilitzada ha estat condicionada per factors lligats tant a les característiques de la malaltia com a les del municipi.

#### **2.3.1.1. Característiques de la malaltia**

- i) Existeix un elevat nombre d'infeccions asimptomàtiques en el primer estadi de la tripanosomosi per *T.b. gambiense*. El concepte de latència clínica és fonamental per comprendre l'epidemiologia i el manteniment de l'endèmia en els focus de la malaltia de la son. Definim aquest concepte com aquella fase de la malaltia en la que la persona està parasitada, elabora anticossos específics però no presenta ni signes ni símptomes de la malaltia o si més no passen inadvertits dintre de la simptomatologia habitual causada pel freqüent poliparasitisme dels habitants d'aquestes zones.

Aquesta realitat té una gran importància epidemiològica ja que els malalts en latència clínica, si bé son vertaders reservoris, desconeixen que són malalts i no sols no demanden assistència

mèdica sinó que poden realitzar les seves activitats habituals desplaçant-se normalment pel seu medi, fets que els exposen a noves picades de glossines i conseqüentment a que aquestes s'infectin i transmetin el paràsit a d'altres persones.

- ii) Existeixen dificultats en el diagnòstic parasitològic mitjançant la recerca del tripanosoma a la sang i al suc ganglionar amb les tècniques clàssiques utilitzades en les campanyes de control de tripanosomosi humana, la gota grossa i la punció ganglionar respectivament.

El caràcter cíclic de la parasitèmia així com la seva baixa intensitat, fan que en les condicions de treball de camp, tot i que es disposi d'un observador experimentat i del temps adequat, sigui difícil detectar el paràsit en sang amb els mètodes tradicionals en una proporció elevada de persones realment parasitades.

Respecte a la recerca parasitològica en el suc ganglionar, les necessitats en termes de temps i personal entrenat també són remarcables, agreujant-se pel fet que entre els portadors d'adenopaties en el triangle posterior del coll en algunes zones

endèmiques, ho són per causes externes a la tripanosomosi: tnyes, otitis, piodermatitis, infeccions bucals, etc. entre un 70 i un 90%<sup>252</sup>.

### **2.3.1.2. Característiques del municipi**

- i) Existeix una dificultat d'accés de la població als serveis sanitaris degut en gran part a la manca d'una xarxa d'atenció primària de salut suficientment desenvolupada i de l'altra, a la manca de mitjans de transport per accedir a l'únic centre de salut del municipi.
  
- ii) El personal sanitari manca de formació en matèria de tripanosomosi. Tot i estar en una àrea endèmica de tripanosomosi, el municipi no ha disposat mai d'un centre de salut on el personal que hi treballa pogués realitzar el diagnòstic o el tractament de la malaltia. Els casos de sospita clínica eren enviats al Centre Nacional de referència a la capital del país.

### 2.3.2. Metodologia organitzativa

Per fer front a aquests problemes el programa de control de la tripanosomosi es va plantejar primerament la formació del personal del centre de salut de Muxima en tècniques de diagnòstic i control de la malaltia de la son. Amb aquest personal es va crear un equip mòbil format per quatre persones: un supervisor i tres tècnics de laboratori. Aquest equip s'ocupava de planificar i dur a terme les enquestes d'avaluació epidemiològica en cada poblat, així com de formar el personal que tractaria els malalts diagnosticats. Amb la constitució i les activitats d'aquest equip mòbil es resolía tant el problema de la dificultat d'accés de la població al centre de salut com la manca de formació del personal sanitari. Per fer front al problema que suposa l'asimptomatisme de la malaltia es va plantejar l'obtenció del màxim de cobertura possible en la presa de mostres examinant totes les persones residents de forma habitual, així com aquelles que ho feien durant períodes més curts, i que per tant també estan exposades a contraure la malaltia. Amb aquesta finalitat, prèviament a l'inici de les enquestes, es van realitzar visites d'informació i sensibilització en tots els poblats de la zona.

El laboratori del centre de salut realitzava el diagnòstic passiu de casos.

### 2.3.3. Diagnòstic

Per superar les dificultats que planteja el diagnòstic parasitològic es va utilitzar, com a primer mètode de selecció de sospitosos entre la població, la detecció d'anticossos mitjançant el CATT.

#### **2.3.3.1. Screening serològic**

Per punció digital s'obtenen les mostres de sang amb les quals s'omple el tub capil·lar heparinitzat fins a 2/3 de la seva llargària. Seguidament, damunt d'una carta plastificada, es col·loca una gota de reactiu (aprox. 45 µl) que conté l'antigen liofilitzat i tenyit de *T.b. gambiense*, isoenzim LiTat 1.3. A continuació, s'hi afegeix una gota de sang i aquesta barreja s'estén fins a emplenar el cercle predissenyat de la cartolina. Quan la barreja s'ha estès es col·loca la cartolina damunt d'un agitador el qual es fa rotar durant 5 minuts a 60 rpm.

La presència d'aglutinacions de color blau fosc indica un resultat positiu de la prova.

### **2.3.3.2. Diagnòstic parasitològic**

Les proves serològiques poden donar resultats falsos positius per reaccions creuades amb d'altres parasitosis<sup>253</sup>, situació per la qual tot sospitós immunològic ha de ser confirmat parasitològicament i és mitjançant la visualització del paràsit que s'estableix el diagnòstic de certesa. Amb l'objectiu d'augmentar les possibilitats diagnòstiques es van introduir tècniques de concentració, la centrifugació en tub capil·lar<sup>98</sup> utilitzant quatre tubs, i la filtració en columna de cel·lulosa iònica<sup>100</sup> que permeten d'analitzar 200 µl de sang, la qual cosa permet de multiplicar per 20 les possibilitats diagnòstiques que ofereix una gota grossa, prova que no fou utilitzada.

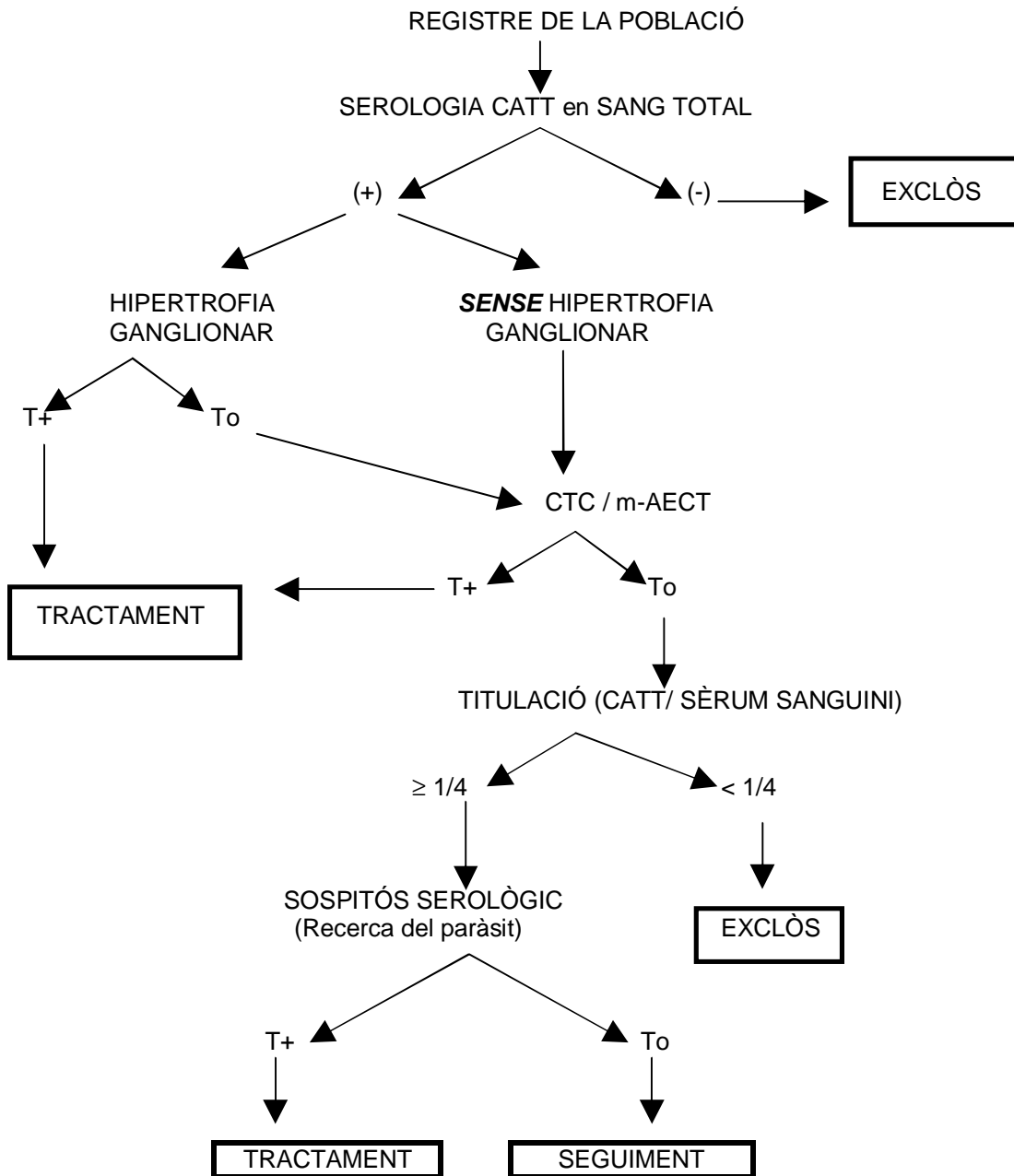
En l'estudi parasitològic de l'LCR es va introduir la doble centrifugació que permet de multiplicar per dos la sensibilitat respecte als resultats obtinguts amb la simple centrifugació en l'estudi parasitològic d'aquest fluid<sup>108</sup>.

La punció ganglionar es va mantenir per a la investigació del paràsit en la limfa.

Les persones amb un resultat CATT positiu han estat considerades sospitoses serològiques i per tant se li han efectuat proves diagnòstiques parasitològiques per confirmar o descartar la sospita. Algoritme 1.



Algoritme 1. **METODOLOGIA de TERRENY pel CONTROL de la TRIPANOSOMOSI a QUIÇAMA**



#### 2.3.4. Definició de cas

S'han considerat malalts tripanosòmics i per tant casos a tractar, els positius serològics que presentaven el paràsit en algun dels fluids estudiats (sang, suc ganglionar, LCR). Els casos serològics positius, superior o igual a  $\frac{1}{4}$ , que no han estat confirmats parasitològicament han estat mantinguts en observació. Els casos serològics positius, inferiors a  $\frac{1}{4}$ , que no han estat confirmats parasitològicament han estat considerats falsos positius i exclosos de seguiment.

Per determinar l'estadi biològic en què es trobava el malalt ens hem basat en l'estudi de l'LCR. El límit superior de leucòcits en l'LCR per considerar el malalt en primer estadi, i ser tractat per tant amb pentamidina, s'ha establert en 10 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  en funció dels resultats dels estudis que mostren una eficàcia de la pentamidina en malalts en segon estadi incipient<sup>254,255</sup>. Si l'LCR del malalt presentava més de 10 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  o tripanosomes, el malalt ha estat considerat amb afectació del SNC i per tant en segon estadi biològic. En el cas contrari, el pacient ha estat considerat en primer estadi biològic.

### 2.3.5. Seguiment dels seropositius no confirmats parasitològicament

En els casos CATT positiu en sang total sense confirmació parasitològica, en la limfa o en la sang, es realitzava el CATT amb sèrum diluït per a obtenir la titulació d'anticossos.

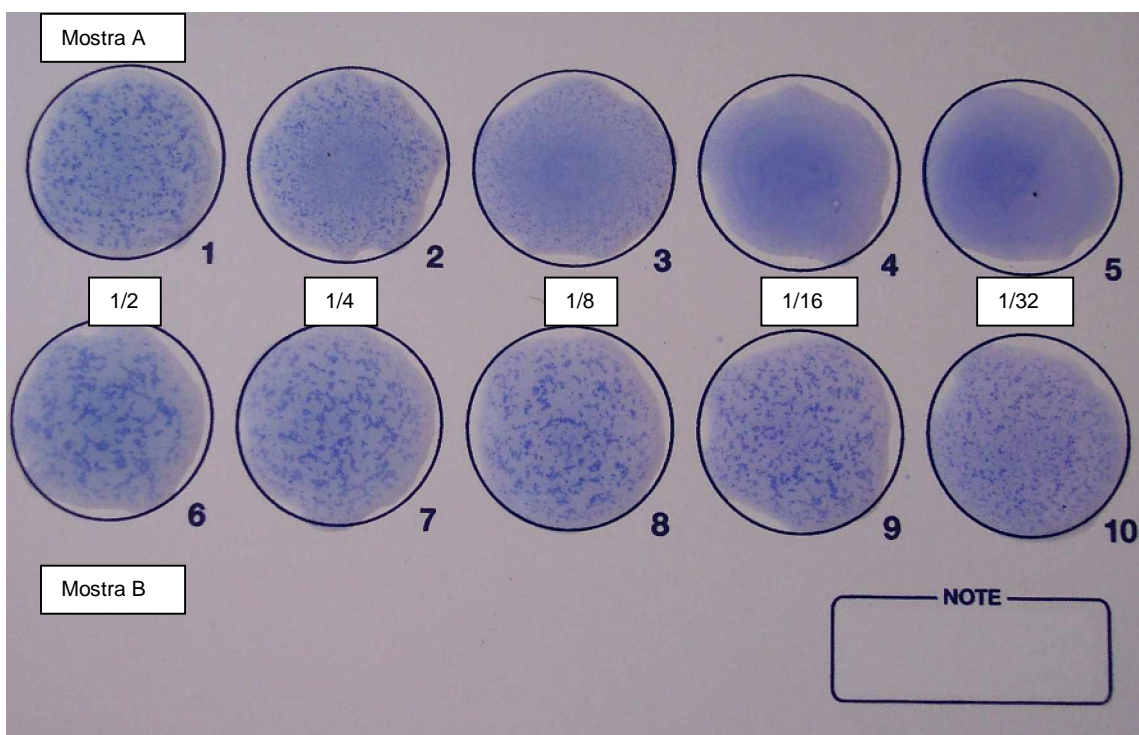
Per poder realitzar aquesta tècnica fou necessari augmentar el material habitual del CATT amb:

- dues micropipetes, una de 25 µl i una altra de 50 µl.
- plaques de microtitulació
- puntes de micropipeta
- tubs cònics de vidre
- suport per a tubs
- xeringues i agulles

Per efectuar la titulació s'extreuen 5 ml de sang venosa que es dipositen en un tub de vidre per a l'obtenció de sèrum. La titulació per a la mostra d'un pacient es realitza col·locant 50 µl de solució tampó en cadascun dels primers set micropous d'una fila de la placa de microtitulació. A continuació s'afegeixen 50 µl de sèrum en el primer micropou (dilució  $\frac{1}{2}$ ). Seguidament es transfereixen 50 µl d'aquesta barreja al micropou següent (dilució  $\frac{1}{4}$ ) i així

successivament fins arribar al darrer micropou (dilució 1/128). Seguidament es col·loquen 50 µl de reactiu CATT i 25 µl de la dilució a examinar en un cercle de la cartolina plastificada i es barreja. Quan s'ha barrejat es col·loca en l'agitador durant 5 minuts a 60 rpm. La presència d'aglutinacions de color blau fosc indica un resultat positiu de la prova. El títol d'anticossos correspon a la màxima dilució en la qual s'observa un resultat positiu. Figura 4.

**Figura 4. CATT/sèrum: Mostra A, resultat positiu 1/8. Mostra B, resultat positiu 1/32.**



Per conèixer el límit de la titulació lligat a la presència del paràsit en aquesta població i en aquesta àrea geogràfica, es va realitzar la titulació d'anticossos amb CATT utilitzant sèrum diluït dels casos confirmats parasitològicament.

Per conèixer la seva evolució i intentar trobar el paràsit, els casos en seguiment van ser convocats als 1, 3, 6, 9 i 12 mesos realitzant-se en cada control:

- una nova titulació del CATT.
- recerca del paràsit mitjançant la punció ganglionar o en la sang mitjançant la centrifugació de quatre tubs capil·lars i per la columna de filtració de cel·lulosa iònica.

#### 2.3.6. Tractament

Els casos en primer estadi han estat tractats amb un derivat de les diamidines aromàtiques: isetionat de pentamidina, a raó de 4 mg / kg de pes en una sola dosi intramuscular fins a completar 10 dosis en dies alterns.

Els casos en segon estadi han estat tractats amb derivats arsenicals: melarsoprol en dosis creixents, tres sèries de tres injeccions amb sis dies de descans entre cada sèrie, amb una dosi de pentamidina prèvia al

tractament amb la finalitat de disminuir la parasitèmia i evitar reaccions adverses. També s'ha desparasitat el pacient i se li ha administrat medicació antipalúdica prèvia al melarsoprol. Quan ha estat necessari s'ha donat suport per millorar l'estat general del pacient abans d'iniciar el tractament amb melarsoprol. Durant tot el tractament s'ha administrat una corticoteràpia coadjuvant i un aport de vitamines i proteïnes com a medicació complementària. Els dies d'administració de melarsoprol s'ha afegit tractament antihistamínic. Taula 1.

**Taula 1. Pauta d'administració del melarsoprol i de la medicació coadjuvant.**

<b>Dia</b>	<b>Meb.</b>	<b>Clor.</b>	<b>Med. Específica mg/kg</b>	<b>Pred. mg/kg</b>	<b>Prome. amp.</b>	<b>Vit. i prot.</b>
<b>1</b>	--	--	Pentamidina 4	--	--	1 sobre
<b>2</b>	1 cp/12 h.	4 cp	--	--	--	1 sobre
<b>3</b>	1 cp/12 h.	4 cp	--	--	--	1 sobre
<b>4</b>	1 cp/12 h.	2 cp	--	1	--	1 sobre
<b>5</b>	--	--	Melarsoprol 1,8	1	1	1 sobre
<b>6</b>	--	--	Melarsoprol 2,2	1	1	1 sobre
<b>7</b>	--	--	Melarsoprol 2,56	1	1	1 sobre
<b>14</b>	--	--	Melarsoprol 2,56	1	1	1 sobre
<b>15</b>	--	--	Melarsoprol 3	1	1	1 sobre
<b>16</b>	--	--	Melarsoprol 3,26	1	1	1 sobre
<b>23</b>	--	--	Melarsoprol 3,6	1	1	1 sobre
<b>24</b>	--	--	Melarsoprol 3,6	1	1	1 sobre
<b>25</b>	--	--	Melarsoprol 3,6	1	1	1 sobre
<b>26</b>	--	--	--	0,75	--	--
<b>27</b>	--	--	--	0,5	--	--
<b>28</b>	--	--	--	0,25	--	--

Meb.: Mebendazole, 100 mg, comprimit / Clor.: Cloroquina, 150 mg base, comprimit

Med.: Medicació / Pred.: Prednisolona, 5 mg, comprimit

Prome.: Prometazina, 25 mg / 2 ml, ampolla / Vit. i prot: Vitamines i proteïnes, Gevral®.

Els casos de recaiguda posttractament amb melarsoprol eren enviats al centre de nacional de referència de Viana, Luanda, per al seu tractament amb eflornitina (400 mg / kg de pes / dia repartits en 4 dosis durant 14 dies).

#### 2.3.7. Seguiment postterapèutic

Els malalts tripanosòmics rebien després del tractament un document acreditatiu del diagnòstic, tipus de tractament administrat i les dates dels controls que havien de realitzar durant els dos anys de seguiment postterapèutic als que eren sotmesos. Figura 5.

**Figura 5. Carnet de seguiment postterapèutic utilitzat en el centre de salut de Muxima.**

### **DOENTE DO SONO**

Centro de Saúde: .....

Nº de registro: .....

Nome: .....

Idade: ..... Sexo: .....

Povoação: ..... Comuna: .....

Dados ao diagnóstico:

CATT: .....

Parasitologia: PGL: ..... Sangue: ..... LCR: .....

LCR: ..... cels / mm<sup>3</sup> Fase: .....

Tratamento: .....

Data de contròlo: ..... Data de apresentação: .....

Data de contròlo: ..... Data de apresentação: .....

Data de contròlo: ..... Data de apresentação: .....



Cada malalt ha estat identificat amb un número d'ordre seguit de l'any de tractament.

S'ha considerat suficient una freqüència de controls postterapèutics als 6, 12 i 24 mesos i consisteixen en la recerca de l'aparició de signes i símptomes sospitosos d'una reactivació de la malaltia així com la possible persistència del paràsit i l'estudi de l'LCR pel que fa referència als leucòcits i les proteïnes.

Tant el quadre clínic com el biològic ha de normalitzar-se (excepte en els casos amb seqüeles neurològiques) en el transcurs dels dos anys que dura el seguiment, moment aquest en el que el pacient es considera curat.

L'observació del paràsit o un augment dels leucòcits en l'LCR durant un control, ens mostrarà un fracàs terapèutic i ens obligarà a instaurar un nou tractament amb un medicament alternatiu.

#### 2.3.8. Identificació del vector

Amb l'objectiu d'identificar el vector present en el focus es van col·locar trampes monopiramidals sense impregnació d'insecticida amb un sistema de captura permanent. Aquesta trampa està formada per dues teles de teixit negre i blau que estan col·locades en creu i fixades per un suport de fusta.

En la part superior hi ha una piràmide de tela mosquitera que tanca la trampa. Les mosques tse-tse són atretes pel moviment i pels colors dels teixits i entren en la trampa tot cercant la sortida cap a la part superior a on es col·loca una bossa amb petroli, el qual degut a les emanacions fa que les mosques s'intoxiquin i caiguin dins<sup>256</sup>.

Les trampes es col·loquen en diferents indrets i ecosistemes per tal de conèixer la distribució del vector. Al cap de tres dies es recullen les mosques capturades i s'envien posteriorment a un entomòleg per fer-ne la identificació concreta.

#### 2.3.9. Indicadors d'evolució de l'endèmia i d'avaluació del programa

Amb la finalitat de poder realitzar una avaluació i un seguiment tant de l'endèmia com de les activitats del programa, s'han utilitzat els següents indicadors expressats en percentatge.

i) Per mesurar l'evolució de l'endèmia:

a) *Taxa de prevalença en la població examinada*

**Número de malalts detectat de forma activa**  
**Número de persones examinades activament**

ii) Per mesurar la intensitat de les activitats del programa:

a) *Taxa de cobertura*

$$\frac{\text{Número de persones examinades}}{\text{Número de persones censades}}$$

iii) Per mesurar la qualitat del tractament

a) *Taxa de fracassos terapèutics*

$$\frac{\text{Número de persones a tractar novament}}{\text{Número de persones tractades}}$$

b) *Taxa de mortalitat iatrogènica*

$$\frac{\text{Número de persones mortes per iatrogènia}}{\text{Número de persones tractades}}$$

iv) Per mesurar la qualitat del seguiment postterapèutic:

a) *Taxa de seguiment*

$$\frac{\text{Número de pacients controlats}}{\text{Número de pacients a controlar}}$$

L'anàlisi de dades ha estat realitzat utilitzant el programa Epi Info<sup>257</sup> i les taxes comparades amb el mètode de la  $\chi^2$ .

## 2.4. RESULTATS

### 2.4.1. Cobertura

Entre juny de 1997 i juliol de 1999 s'han realitzat tres enquestes de control, amb un total de 15.847 persones examinades. Segons el cens disponible això representa una cobertura mitjana del 77,8%. Taula 2.

La participació dels diferents poblats del municipi en cadascuna de les enquestes realitzades es reflexa en la taula 3 i 4.

En la comparació entre els resultats de 1997, 1998 i 1999 en els poblats considerats com a focus de Quiçama (veure distribució geogràfica) i on es van repetir les enquestes, s'observa que malgrat el 1998 i 1999 la cobertura hagi estat menor que el 1997, encara manté valors acceptables del 75,4% i del 70% respectivament. Taula 3.

**Taula 2. Cobertura obtinguda en les enquestes realitzades a Quiçama en el període 1997-1999.**

ANY	PERSONES EXAMINADES	COBERTURA (%) <sup>(a)</sup>
1997	8796	85,5
1998	3806	75,4
1999	3245	70
<b>TOTAL</b>	<b>15847</b>	<b>77,8</b>

<sup>(a)</sup> Segons els habitants dels poblats examinats.

**Taula 3. Participació dels poblats considerats com a focus de  
Quiçama en les enquestes realitzades entre l'any 1997 i 1999.**

POBLACIÓ	CENS	PERSONES EXAMINADES			COBERTURA (%)		
		1997	1998	1999	1997	1998	1999
Mulemba	106	90	156	-(a)	84,9	147,1 <sup>(b)</sup>	-
Cacoba	154	73	102	-(a)	47,4	66,2	-
Cabala	150	274	127	-(a)	182,6 <sup>(c)</sup>	84,6	-
Cahululo	692	416	309	260	60,1	44,6	37,5
Bumba	137	65	81	53	47,4	59,1	38,6
Catondo <sup>(d)</sup>	262	317	257	218	121 <sup>(b)</sup>	98,1	83,2
Muxima	60	470	455	492	783 <sup>(e)</sup>	758 <sup>(e)</sup>	820 <sup>(e)</sup>
Pita <sup>(d)</sup>	636	397	380	232	62,5	59,7	36,4
Caju	467	319	337	285	68,3	72,2	61
Km 12	42	118	49	46	281 <sup>(f)</sup>	116,6 <sup>(f)</sup>	109,5 <sup>(f)</sup>
Gando	181	170	69	51	94	38,1	28,1
Candole	248	172	182	160	69,3	73,3	64,5
Cabonda	217	193	142	202	88,9	65,4	93
Gandala	386	378	181	186	97,9	46,8	48,2
Catala	301	285	212	187	94,6	70,4	62,1
Cagimo	525	524	430	462	99,8	81,9	88
Chio	283	278	238	254	98,2	107,2	89,7
Chaca	195	214	99	157	109,7 <sup>(g)</sup>	39,1	80,5
<b>TOTAL</b>	<b>5042</b>	<b>4753</b>	<b>3806</b>	<b>3245</b>	<b>94,2</b>	<b>75,4</b>	<b>70</b>

<sup>(a)</sup> Aquestes tres poblacions no van ser visitades l'any 1999 degut a problemes de seguretat en la zona.

<sup>(b)</sup> Persones dels poblats veïns van presentar-se a l'enquesta.

<sup>(c)</sup> L'enquesta es va realitzar en un dia de mercat.

<sup>(d)</sup> Barri de Muxima.

<sup>(e)</sup> Tots els alumnes de les diferents escoles provenint de varis poblats van ser examinats el mateix dia a Muxima.

<sup>(f)</sup> Durant el període de collita moltes persones dels poblats veïns treballen al Km 12.

<sup>(g)</sup> Cens incorrecte: algunes persones van rebutjar el seu enregistrament.

**Taula 4. Participació dels poblats considerats perifèrics al focus de Quiçama en les enquestes realitzades el 1997.**

POBLACIÓ	CENS	PERSONES EXAMINADES			COBERTURA (%)		
		1997	1998 <sup>(a)</sup>	1999 <sup>(a)</sup>	1997	1998 <sup>(a)</sup>	1999 <sup>(a)</sup>
Soba Muxima	78	52	-	-	66,6	-	-
Mungolo	123	79	-	-	64,2	-	-
Cacumba	441	354	-	-	80,2	-	-
Gombe	332	321	-	-	96,6	-	-
Mucolo-Mienga	334	209	-	-	62,5	-	-
Mucolo	188	139	-	-	73,9	-	-
Galinda	188	142	-	-	75,5	-	-
Gongilo	705	538	-	-	76,3	-	-
Binge	226	212	-	-	93,8	-	-
Bumba	909	681	-	-	74,9	-	-
Mumbondo	598	443	-	-	74	-	-
Gombe	843	655	-	-	77,7	-	-
Longa Zemba	278	218	-	-	78,4	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>5243</b>	<b>4043</b>	-	-	<b>77,1</b>	-	-

<sup>(a)</sup> Les persones dels poblats considerats perifèrics al focus no van ser examinades els anys 1998 i 1999.

Si comparem la piràmide d'edat de la població del municipi de Quiçama, obtinguda del cens que van efectuar els caps tradicionals en tots els poblats del municipi el 1997 (taula 5), amb les piràmides d'edat obtingudes de la

població presentada en les diferents enquestes efectuades només en els poblats el focus (taules 6-8), s'observa que si bé per la població de Quiçama les franges de 0 a 5 anys i la de 15 a 44 anys representen el 30,7% i el 39,3% respectivament del total de la població, en les enquestes realitzades al municipi aquests grups d'edat representen un 24,7% i un 33,7% respectivament, essent aquest valor significativament inferior ( $p < 0,001$ ) a l'observat en la piràmide poblacional del conjunt de Quiçama.

El mateix buit ( $p < 0,001$ ) s'observa respecte a la participació masculina en les enquestes realitzades a Quiçama respecte a la composició de la població global del municipi.

**Taula 5. Distribució per edat i sexe de la població total del municipi de Quiçama. Cens de 1997.**

EDAT (anys)	HOME	DONA	TOTAL
0-5	2469	2590	5059
6-14	1762	1710	3472
15-44	3080	3389	6469
> 45	660	814	1474
<b>TOTAL</b>	<b>7971</b>	<b>8503</b>	<b>16474</b>

La piràmide per franja d'edat i sexe en les diferents enquestes realitzades ha estat la següent (taules 6-8):

**Taula 6. Distribució per edat i sexe dels participants en l'enquesta de Quiçama 1997.**

<b>EDAT (anys)</b>	<b>HOME</b>	<b>DONA</b>	<b>TOTAL</b>
0-5	1023	1046	2069
6-14	1360	1272	2632
15-29	974	993	1967
30-44	450	541	991
45-60	311	447	758
> 60	176	203	379
<b>TOTAL</b>	<b>4294</b>	<b>4502</b>	<b>8796</b>

**Taula 7. Distribució per edat i sexe dels participants en l'enquesta de Quiçama 1998.**

<b>EDAT (anys)</b>	<b>HOME</b>	<b>DONA</b>	<b>TOTAL</b>
0-5	435	534	969
6-14	584	558	1142
15-29	365	459	824
30-44	172	253	425
45-60	122	190	312
> 60	55	79	134
<b>TOTAL</b>	<b>1733</b>	<b>2073</b>	<b>3806</b>



**Taula 8. Distribució per edat i sexe dels participants en l'enquesta de Quiçama 1999.**

<b>EDAT (anys)</b>	<b>HOME</b>	<b>DONA</b>	<b>TOTAL</b>
0-5	381	439	820
6-14	553	479	1032
15-29	311	376	687
30-44	151	217	368
45-60	75	155	230
> 60	64	44	108
<b>TOTAL</b>	<b>1535</b>	<b>1710</b>	<b>3245</b>

#### 2.4.2. Distribució geogràfica

En la primera enquesta realitzada l'any 1997 es van estudiar 31 de les 35 poblacions corresponents a les Comunes de Muxima, Cabo Ledo, Quixinge, Mumbondo i del municipi d'Icolo e Bengo. Figura 1.

Es van excloure de l'enquesta les poblacions de la Costa Atlàntica a on no hi ha constància de l'existència de la malaltia ni a nivell històric ni actual.

En la comuna de Quixinge no es van estudiar les àrees properes al riu Kwanza degut a l'acord establert amb l'ONG Ajuda Popular de Noruega que treballa a Cambambe, província de Kwanza Norte.

En la comuna de Mumbondo no es va visitar la població de Caxarandanda degut a la intransitabilitat pel risc de mines antipersona de la via terrestre que hi comunicava.

De les 31 poblacions estudiades, 18 foren considerades geogràficament com poblacions del focus de les quals 14 van presentar malalts i 4 no. Taula 9.

13 poblacions foren considerades perifèriques al focus i no s'hi va detectar cap cas. Taula 10.

**Taula 9. Distribució de malalts i prevalença en les poblacions considerades com a focus de Quiçama. Enquesta 1997.**

<b>POBLACIÓ</b>	<b>PERSONES EXAMINADES</b>	<b>MALALTS</b>	<b>PREVALENÇA %</b>
Mulemba	90	0	0
Cacoba	73	0	0
Cabala	274	0	0
Cahululo	416	2	0,5
Bumba	65	1	1,5
Catondo	317	11	3,5
Muxima	470	1	0,2
Pita	397	7	1,7
Caju	319	20	6,3
Km 12	118	1	0,8
Gando	170	8	4,7
Candole	172	5	2,9
Cabonda	193	7	3,6
Gandala	378	3	0,8
<b>ÀREA RIU KWANZA</b>	<b>3452</b>	<b>66</b>	<b>1,9</b>
Catala	285	15	5,2
Cagimo	524	8	1,5
Chio	278	5	1,8
Chaca	214	0	0
<b>ÀREA INTERIOR</b>	<b>1301</b>	<b>28</b>	<b>2,1</b>
<b>TOTAL QUIÇAMA</b>	<b>4753</b>	<b>94</b>	<b>2</b>

**Taula 10. Persones controlades en les poblacions considerades perifèriques al focus de Quiçama. Enquesta de 1997.**

POBLACIÓ	PERSONES		PREVALENÇA
	EXAMINADES	MALALTS	%
Soba Muxima	52	0	0
Mungolo	79	0	0
Cacumba	354	0	0
Gombe	321	0	0
Mucolo-Mienga	209	0	0
Mucolo	139	0	0
Galinda	142	0	0
Gongilo	538	0	0
Binge	212	0	0
Bumba	681	1 <sup>(a)</sup>	0
Mumbondo	443	0	0
Gombe	655	0	0
Longa Zemba	218	0	0
<b>TOTAL QUIÇAMA</b>	<b>4043</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

<sup>(a)</sup> Malalt resident en l'últim any a Cada, vora del riu Kwanza, en la comuna de Quixinge.

Amb aquesta informació es va poder realitzar un mapa de delimitació geogràfica del focus històric de Quiçama, amb una població total a risc de 5.042 persones i una prevalença de 2%.

Es van establir dins del focus, dues àrees diferents en funció del tipus d'activitat humana i de l'ecosistema. Figura 6.

**Àrea del riu Kwanza.** Comprèn les vores del riu amb una població total a risc de 3.738 persones i amb una prevalença de l'1,9%.

- **Kwanza Baix.** Comprèn les vores del riu des de Mulemba fins Cahululo, incloent-hi també les poblacions de Cacoba i de Cabala. La població es dedica a la pesca de subsistència i a l'agricultura. Va presentar una prevalença del 0,2%.

- **Kwanza Mig.** Comprèn les vores del riu des de Bumba fins a Muxima. Inclou les poblacions de Bumba, Catondo, Vila, Pita, Caju i de 4<sup>a</sup> Divisão. La població es dedica a la pesca de subsistència en el riu i a l'agricultura. Va presentar una prevalença del 2,5%.

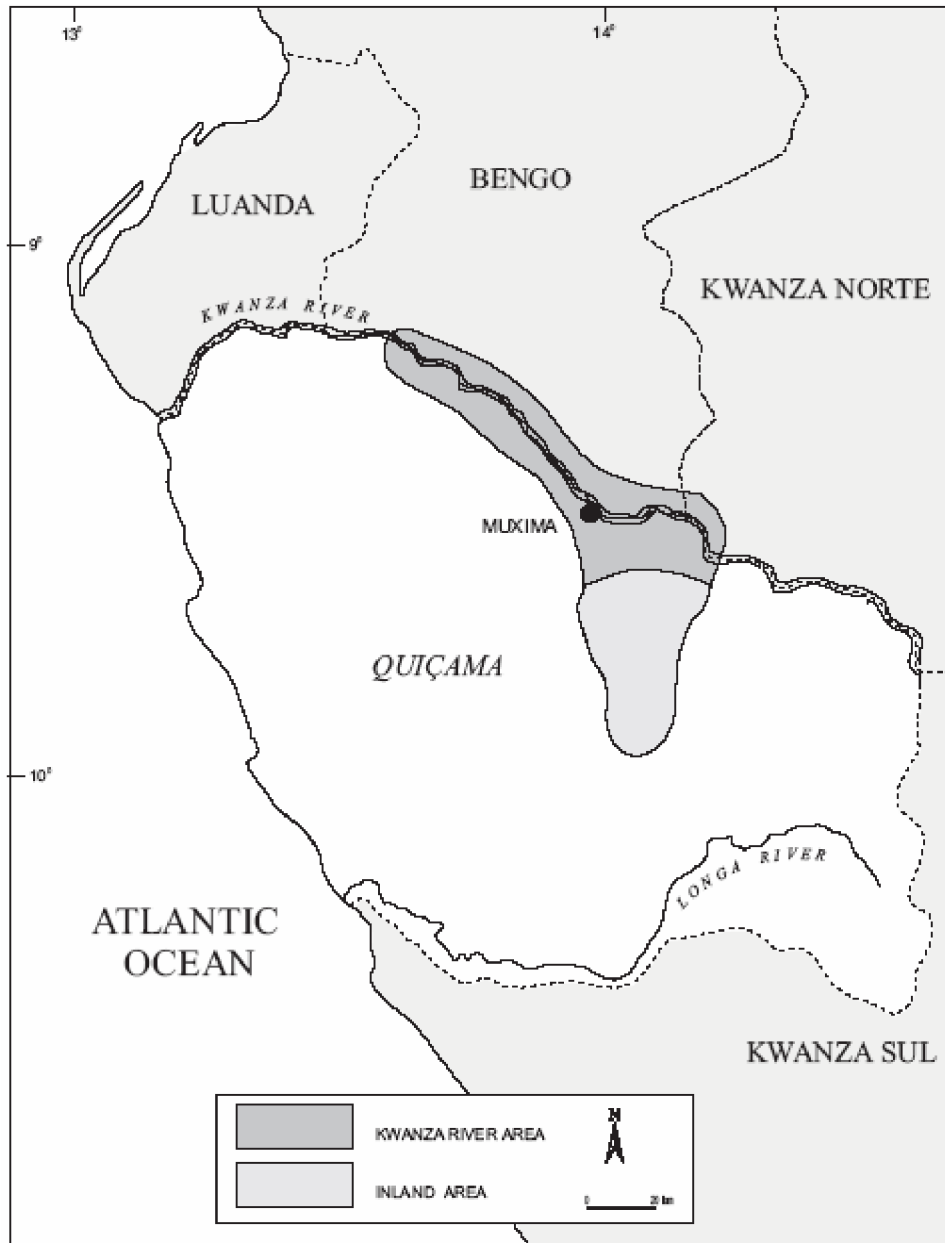
- **Kwanza Alt.** Comprèn les vores del riu des de Muxima fins el límit amb la província de Kwanza Norte. Inclou les poblacions del Km 12, Gando, Candole, Holongo, Cabonda i de Gandala. La població es dedica a la pesca comercial en el riu i els llacs. També es dedica a l'agricultura. Va presentar una prevalença del 2,3%.

**Àrea de l'interior.** Comprèn les zones més allunyades del riu Kwanza, amb una població total a risc de 1.304 persones i una prevalença del 2,1%.

- **Catala-Cassala.** Comprèn la zona de Catala-Cassala, incloent-hi Honge. La població es dedica a l'agricultura de subsistència, l'explotació de la palmera (elaboració d'oli de palma), de tarongers i a la caça. Va presentar una prevalença del 5,2%.

- **Chio-Cagimo.** Situat en la zona interior del municipi, allunyada del riu Kwanza, comprèn les poblacions de Cagimo, Km 30, Lucala, Zeca, Chio, Chaca i de Gunza. La població es dedica a l'agricultura de subsistència i a la caça. Va presentar una prevalença de l'1,2%.

**Figura 6. Delimitació geogràfica del focus històrica de Quiçama, dividit en les àrees del riu Kwanza i de l'interior.**



### 2.4.3. Distribució en la població

S'han avaluat les dades registrades durant tot l'any 1997, havent-se obtingut, en el que respecte a la distribució per edats, tant si considerem el focus en el seu conjunt com si el considerem per àrees, que les edats superiors a 14 anys es troben més afectades que no pas les inferiors ( $p < 0,001$ ). Taula 11.

L'avaluació de les dades obtingudes l'any 1998 i 1999, va donar els mateixos resultats. Taules 12 i 13.

**Taula 11. Distribució de la malaltia per edats segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1997.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>0-5</b>	7	821	1	261	8	1082
<b>6-14</b>	7	959	8	402	15	1361
<b>15-44</b>	42	1135	11	424	53	1559
<b>&gt;44</b>	10	471	8	186	18	657
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>3386</b>	<b>28</b>	<b>1273</b>	<b>94</b>	<b>4659</b>



**Taula 12. Distribució de la malaltia per edats segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1998.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>0-5</b>	3	746	1	219	4	965
<b>6-14</b>	3	802	0	337	3	1139
<b>15-44</b>	11	936	0	302	11	1238
<b>&gt;44</b>	2	324	1	119	3	443
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>2808</b>	<b>2</b>	<b>977</b>	<b>21</b>	<b>3785</b>

**Taula 13. Distribució de la malaltia per edats segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1999.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>0-5</b>	0	573	2	244	2	817
<b>6-14</b>	3	716	0	313	3	1029
<b>15-44</b>	3	686	1	365	4	1051
<b>&gt;44</b>	2	202	0	135	2	337
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>2177</b>	<b>3</b>	<b>1057</b>	<b>11</b>	<b>3234</b>

No obstant, no es va observar en cap any una diferència significativa en la distribució de la malaltia per sexes, ni entre l'àrea del riu i l'interior ( $p=0,7$ ).

Taules 14 a 16.

**Taula 14. Distribució de la malaltia per sexes segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1997.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>Homes</b>	33	1611	15	669	48	2280
<b>Dones</b>	33	1775	13	604	46	2379
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>3386</b>	<b>28</b>	<b>1273</b>	<b>94</b>	<b>4659</b>

**Taula 15. Distribució de la malaltia per sexes segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1998.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>Homes</b>	9	1233	2	489	11	1722
<b>Dones</b>	10	1575	0	488	10	2063
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>2808</b>	<b>2</b>	<b>977</b>	<b>21</b>	<b>3785</b>

**Taula 16. Distribució de la malaltia per sexes segons les diferents àrees del focus de Quiçama. Enquesta de 1999.**

	ÀREA RIU KWANZA		ÀREA INTERIOR		FOCUS QUIÇAMA	
	Malalts	Sans	Malalts	Sans	Malalts	Sans
<b>Homes</b>	5	1033	2	509	7	1542
<b>Dones</b>	3	1144	1	548	4	1692
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>2177</b>	<b>3</b>	<b>1057</b>	<b>11</b>	<b>3234</b>

#### 2.4.4. Estadi evolutiu dels casos

El 73% (68/93) dels malalts detectats en la primera enquesta de 1997 es trobava en primer estadi i el 27% (25/93) en segon. Hi ha un malalt que no va acceptar el seu ingrés per la qual cosa desconeixem el seu estadi evolutiu.

En aquesta distribució influeix el fet d'haver augmentat el llindar de definició de primer estadi fins a 10 cèl·lules/ $\mu$ l en l'LCR. Si s'hagués mantingut el criteri clàssic (5 cèl·lules/ $\mu$ l) la proporció hauria estat de 56% (52/93) en primer estadi i 44% (41/93) en segon.

En la segona enquesta de 1998 la proporció de malalts en primer estadi fou de 71% (15/21) i de 29% (6/21) en segon estadi. Amb els criteris clàssics aquest distribució hauria estat de 67% (14/21) en primer estadi i 33% (7/21) en segon.

En la tercera enquesta de 1999, la proporció de malalts en primer estadi fou de 90% (9/10) i de 10% (1/10) en segon estadi. Amb els criteris clàssics aquesta distribució hauria estat de 50% (5/10) en primer estadi i de 50% (5/10) en segon. Hi ha un malalt que no va acceptar l'ingrés pel que desconexem la seva fase evolutiva.

No obstant això, no existeixen diferències significatives entre l'estat evolutiu dels malalts detectats en 1997, 1998 i 1999 ( $p=0,9$ ). Taula 17.

**Taula 17. Proporció de casos en primer i segon estadi segons l'enquesta realitzada i el criteri aplicat.**

	CRITERI UTILITZAT				CRITERI CLÀSSIC			
	ESTADI I (0-10 cèl/μl)		ESTADI II (>10 cèl/μl)		ESTADI I (0-5 cèl/μl)		ESTADI II (>5 cèl/μl)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>1997 (n=93)</b>	68	73	25	27	52	56	41	44
<b>1998 (n=21)</b>	15	71	6	29	14	67	7	33
<b>1999 (n=10)</b>	9	90	1	10	5	50	5	50

#### 2.4.5. Evolució de l'endèmia

Per avaluar i mesurar l'evolució de l'endèmia s'ha utilitzat la taxa de prevalença en la població examinada.

El 1998 i 1999 es van controlar les poblacions considerades geogràficament pertanyent al focus de Quiçama l'any 1997. La prevalença va disminuir del 2% fins el 0'5% el 1998 i el 0,3% el 1999. Això representa una disminució del 85% entre l'any 1997 i el 1999. Taules 18 i 19.

Aquest impacte de l'acció realitzada també es verifica en el Centre Nacional de Viana que era on es dirigien les demandes de salut en termes de tripanosomosi dels habitants de Quiçama.

S'observa que el 1996, un any abans d'iniciar les activitats del projecte de control de la tripanosomosi a Quiçama, de les activitats totals del Centre de Viana, 2.584 CATT i 1.958 PLs, 21,4% (554/2584) i 20% (391/1958) respectivament, corresponien a persones procedents de Quiçama.

L'any 1997, any en què es va iniciar el projecte en el mes de juliol, aquests percentatges van passar a un 9,4% i a un 7,3% respectivament.

L'any 1998 aquesta proporció d'activitats de Viana lligada a persones de Quiçama va disminuir fins el 2,5% i el 1,8% respectivament.

En el primer semestre de 1999, els valors van disminuir fins el 0,9% i el 0,7% respectivament. Taula 20.

Aquest fet significa que, després de dos anys de la implementació del projecte de control de la tripanosomosi a Quiçama, l'activitat del Centre Nacional de Viana lligada a malalts provenint d'aquest focus va disminuir un 95,8%.

**Taula 18. Persones examinades amb la distribució de malalts i prevalença en les poblacions considerades com focus de Quiçama. Zona riu Kwanza. Enquestes 1997-1999.**

POBLACIÓ	PERSONES EXAMINADES			MALALTS			PREVALEÇA %		
	1997	1998	1999	1997	1998	1999	1997	1998	1999
Mulemba	90	156	-(a)	0	0	-	0	0	-
Cacoba	73	102	-(a)	0	0	-	0	0	-
Cabala	274	127	-(a)	0	1	-	0	0,7	-
Cahululo	416	309	260	2	1	0	0,5	0,3	0
Bumba	65	81	53	1	1	0	1,5	1,2	0
Catondo	317	257	218	11	5	2	3,5	1,9	0,9
Muxima	470	455	492	1	1	0	0,2	0,2	0
Pita	397	380	232	7	1	0	1,7	0,2	0
Caju	319	337	285	20	0	0	6,3	0	0
Km 12	118	49	46	1	0	0	0,8	0	0
Gando	170	69	51	8	2	0	4,7	2,9	0
Candole	172	182	160	5	1	0	2,9	0,5	0
Cabonda	193	142	202	7	3	1	3,6	2,1	0,5
Gandala	378	181	186	3	3	5	0,8	1,7	2,7
<b>ZONA RIU KWANZA</b>	<b>3452</b>	<b>2827</b>	<b>2185</b>	<b>66</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>1,9</b>	<b>0,6</b>	<b>0,3</b>

<sup>(a)</sup> Aquestes tres poblacions no van ser visitades l'any 1999 degut a problemes de seguretat en la zona.

**Taula 18. Persones examinades amb la distribució de malalts i prevalença en les poblacions considerades com focus de Quiçama. Zona interior. Enquestes 1997-1999. (Continuació)**

POBLACIÓ	PERSONES EXAMINADES			MALALTS			PREVALENÇA %		
	1997	1998	1999	1997	1998	1999	1997	1998	1999
Catala	285	212	187	15	1	3	5,2	0,5	1,6
Cagimo	524	430	462	8	0	0	1,5	0	0
Chio	278	238	254	5	1	0	1,8	0,4	0
Chaca	214	99	157	0	0	0	0	0	0
<b>ZONA INTERIOR</b>	<b>1301</b>	<b>979</b>	<b>1060</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>
<b>TOTAL QUIÇAMA</b>	<b>4753</b>	<b>3806</b>	<b>3245</b>	<b>94</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,3</b>



**Taula 19. Comparació per àrees dels resultats obtinguts amb les activitats de control efectuades en l'any 1997, 1998 i 1999.**

ÀREA	CENS	PERSONES EXAMINADES			MALALTS			PREVALENÇA %		
		97	98	99	97	98	99	97	98	99
Riu Kwanza baix	1102	853	694	260	2	2	0	0,2	0,2	0
Riu Kwanza mig	1562	1568	1510	1280	40	8	2	2,5	0,4	0,1
Riu Kwanza alt	1074	1031	623	645	24	9	6	2,3	1,4	1
Catala-Cassala	301	285	212	187	15	1	3	5,2	0,4	1,6
Chio-Cagimo	1003	1016	767	873	13	1	0	1,2	0,1	0
<b>TOTAL QUIÇAMA</b>	<b>5042</b>	<b>4753</b>	<b>3806</b>	<b>3245</b>	<b>94</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,3</b>

**Taula 20. Activitats del Centre Nacional de Viana en relació a les persones de Quiçama en els anys de 1996 a 1999.**

	TOTAL CATT	CATT MALALTS		TOTAL PL	PL MALALTS	
	VIANA	QUIÇAMA		VIANA	QUIÇAMA	
<b>1996</b>	2584	554	21,4%	1958	391	20%
<b>1997</b>	2244	211	9,4%	1560	114	7,3%
<b>1998</b>	1638	41	2,5%	267	5	1,8%
<b>1999 (6mesos)</b>	1226	12	0,9%	269	2	0,7%

#### 2.4.6. Identificació del vector

Es van col·locar trapes tipus Lancien en diferents zones del municipi de Quiçama, havent-se capturat *Glossina palpalis palpalis* en les àrees de transmissió de la tripanosomosi i *Glossina tabaniformis* en la zona sud del municipi, on no s'hi van trobar casos de malaltia.

#### 2.4.7. Tractament i seguiment postterapèutic

El resultat del tractament i del seguiment postterapèutic dels malalts de tripanosomosi en el centre de salut de Muxima, tractats entre el juliol de 1997 i 1999, el podem dividir en tres grups diferents:

- i) ús de la pentamidina en casos que presenten entre 0 i 5 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  en l'LCR.
- ii) ús de la pentamidina en casos que presenten entre 6 i 10 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  en l'LCR.
- iii) ús del melarsoprol en casos que presenten més de 10 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  o tripanosomes en l'LCR.

#### **i) ús de la pentamidina en casos que presenten entre 0 i 5 cèl·lules / $\mu\text{l}$ en l'LCR:**

Foren tractades 114 persones, amb edats compreses entre els 6 mesos i els 89 anys, de les quals 52 eren homes i 62 eren dones.

El 76 % (87/114) presentava valors de cèl·lules en el seu LCR entre 0 - 3 /  $\mu\text{l}$  i el restant 24 % (27/114) entre 4 - 5 /  $\mu\text{l}$  . Taula 21.

**Taula 21. Evolució de les cèl·lules /  $\mu$ l en l'LCR abans i després de la pauta de tractament amb pentamidina en el grup amb cèl·lules entre 0 - 5.**

	Cèl·lules / $\mu$ l							
	0 - 3		4 - 5		6 - 20		20 - 50	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> n= 114	87	76	27	24	-	-	-	-
<b>Després del tractament</b> n= 85	72	85	9	11	3	3	1	1

El 97% (106/109) presentava una titulació positiva al CATT entre 1/16 i 1/128. Hi ha cinc malalts que no van ser titulats. Taula 22.

**Taula 22. Evolució de la titulació dels anticossos amb CATT abans i després de la pauta de tractament amb pentamidina en el grup amb LCR entre 0 – 5 cèl·lules /  $\mu$ l.**

	Titulació d'anticossos									
	Negatiu		1/2-1/4		1/8		1/16-1/32		$\geq 1/64$	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> n= 109	-	-	-	-	3	3	90	82	16	15
<b>Després del tractament</b> n= 80	26	33	38	47	8	10	7	9	1	1

Va poder efectuar-se el seguiment posttractament en el 75 % (85/114) dels malalts, amb una mitjana de deu mesos de seguiment (mínim quatre, màxim vint-i-dos).

El 96 % (81/85) presentava valors normals de les seves cèl·lules en el LCR. El 85% (72/85) estava entre 0-3 cèl·lules i l'11% (9/85) entre 4-5 cèl·lules. El 4% (4/85) va presentar un augment patològic dels valors de les cèl·lules en el seu LCR, considerant-se fracassos terapèutics a la pentamidina. Taula 21.

Es va observar una disminució del seu títol d'anticossos. El 33% (26/80) va negativitzar el CATT, el 47% (38/80) estava entre  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{1}{4}$  i el 20% (16/80) presentava valors superiors o iguals a  $\frac{1}{8}$ .

D'aquests 16, 14 presentaven valors inferiors al moment del diagnòstic i 1 correspongué a un fracàs terapèutic. No tenim dades de seguiment suficients pel que es refereix al cas restant. Taula 22.

Un pacient va morir el tercer dia de tractament sense poder determinar la causa. Es tractava d'una persona de sexe masculí, d'11 anys d'edat que va ingressar amb un quadre de febre, edema facial i a extremitats inferiors, conjuntives pàl·lides, hepatomegàlia sense esplenomegàlia, diarrea simple i dolor abdominal difús de tres setmanes d'evolució. Un dia després de la primera dosi de pentamidina el malalt va presentar un vòmit. Després de la segona dosi de pentamidina el malalt va presentar un augment del dolor abdominal i un dia després el malalt va presentar un quadre d'agitació psicomotriu acompanyat d'augment de dolor abdominal produint-se la mort. Un altre pacient morí un mes després de rebre l'alta mèdica degut a un accident vascular cerebral i un altre abandonà el tractament en el tercer dia per decisió pròpia.

**ii) ús de la pentamidina en casos que presentaven  
entre 6 i 10 cèl·lules /  $\mu$ l en el seu LCR:**

Foren tractades 33 persones, amb edats compreses entre els 2 i els 72 anys, de les quals 23 eren homes i 10 eren dones.

El 60% (20/33) presentava valors de cèl·lules en el seu LCR entre 6-7 /  $\mu$ l i el restant 40% (13/33) entre 8-10 /  $\mu$ l. Taula 23.

**Taula 23. Evolució de les cèl·lules /  $\mu$ l en el LCR abans i després de la pauta de tractament amb pentamidina en el grup amb cèl·lules entre 6 - 10.**

	Cèl·lules / $\mu$ l									
	0 - 3		4 - 5		6 - 7		8 - 10		10 - 50	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> n= 33	-	-	-	-	20	60	13	40	-	-
<b>Després del tractament</b> n= 21	17	81	2	9	-	-	1	5	1	5

El 97% (31/32) presentava una titulació positiva al CATT superior o igual a 1/16 i el 3% (1/32) restant igual a 1/8. Hi ha un malalt que no fou titulat.

Taula 24.

**Taula 24. Evolució de la titulació d'anticossos amb CATT abans i després de la pauta de tractament amb pentamidina en el grup amb LCR entre 6 – 10 cèl·lules.**

	Titulació d'anticossos									
	Negatiu		1/2-1/4		1/8		1/16-1/32		≥ 1/64	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> n= 32	-	-	-	-	1	3	22	69	9	28
<b>Després del tractament</b> n= 21	8	38	12	57	1	5	-	-	-	-

Va poder efectuar-se el seguiment posttractament en el 64% (21/33) dels malalts, amb una mitjana d'onze mesos de seguiment (mínim cinc, màxim divuit).

El 91% (19/21) presentava valors normals de les seves cèl·lules en l'LCR. El 81% (17/21) estava entre 0 - 3 cèl·lules i el 10% (2/21) entre 4 - 5 cèl·lules.



El 9% (2/21) presentava valors superiors, entre 6 - 20 cèl·lules. D'aquests dos últims casos, un fou considerat com fracàs terapèutic després d'avaluar els tres controls posttractament, i el segon no es va presentar als controls posteriors pel que desconeixem el seu estat actual. Taula 23.

No s'observa una diferència estadísticament significativa entre els fracassos observats en el grup tractat amb pentamidina amb LCR entre 0 - 5 cèl·lules i el grup amb LCR entre 6 - 10 cèl·lules ( $p=0,6$ ).

També es va observar una disminució del seu títol d'anticossos. El 38% (8/21) va negativitzar el CATT, el 57% (12/21) estava entre 1/2 - 1/4 i el 5% (1/21) presentava un valor igual a 1/8 però inferior al moment del diagnòstic. Taula 24.

Una persona va morir per insuficiència cardíaca tres mesos després de rebre l'alta mèdica.

No es va observar cap accident terapèutic per l'ús de la pentamidina.

**iii) ús del melarsoprol en casos que presenten més de 10 cèl·lules /  $\mu$ l o tripanosomes en l'LCR.**

Foren tractades 67 persones, amb edats compreses entre 1 i 84 anys, 31 eren dones i 36 eren homes.

El 51% (34/67) presentava valors de cèl·lules entre 10 - 50, el 10% (7/67) tenia cèl·lules entre 51-100 i en el 39% (26/67) restant les seves cèl·lules eren superiors a 100 /  $\mu$ l. Un cas amb 10 cèl·lules va ser tractat amb melarsoprol degut a la presència de tripanosomes en el seu LCR. Taula 25.

**Taula 25. Evolució de les cèl·lules /  $\mu$ l en l'LCR abans i després de la pauta de tractament amb melarsoprol.**

	Cèl·lules / $\mu$ l									
	0 - 5		6 -10 <sup>(a)</sup>		11- 50		51-100		> 100	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> <b>n= 67</b>	-	-	1	2	33	49	7	10	26	39
<b>Després del tractament</b> <b>n= 50</b>	40	80	4	8	4	8	1	2	1	2

<sup>(a)</sup> Un cas amb 10 cèl·lules/ $\mu$ l fou tractat amb melarsoprol degut a la presència de tripanosomes en el seu LCR.

El 91% (58/64) presentava una titulació superior a 1/8, només en el 9% (6/64) la seva titulació fou igual a 1/8. Hi ha tres malalts que no foren titulats.

Taula 26.

**Taula 26. Evolució de la titulació d'anticossos amb CATT abans i després de la pauta de tractament amb melarsoprol.**

	Titulació d'anticossos									
	Negatiu		1/2-1/4		1/8		1/16-1/32		≥ 1/64	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Abans del tractament</b> n= 64	-	-	-	-	6	9	52	82	6	9
<b>Després del tractament</b> n= 48	17	36	23	48	6	12	2	4	-	-

Va poder efectuar-se el seguiment postractament en el 75% (50/67) dels malalts, amb una mitjana de tretze mesos de seguiment (mínim sis, màxim vint-i-tres).

Només dos casos presentaven una evolució clínica sospitosa de recaiguda (cefalea). En el 80% (40/50) les seves cèl·lules s'havien normalitzat, el 8% (4/50) presentava valors entre 6 - 10 i el 8% (4/50) presentava valors entre 11 - 50 però sempre inferiors al moment del diagnòstic. El 4% (2/50) va presentar valors superiors a 50 cèl·lules / µl. Un cop avaluada l'evolució d'aquests dos últims casos en els tres controls realitzats, foren declarats

fracassos terapèutics al melarsoprol i transferits al Centre Nacional de Viana pel seu tractament amb eflornitina. Taula 25.

Tots ells presentaven una disminució del seu títol d'anticossos. El 36% (17/48) va negativitzar el CATT, el 60% (29/48) estava entre 1/2 i 1/8. Només el 4% (2/48) era superior a 1/8 però inferior al moment del seu diagnòstic. Hi ha dos malalts que no foren titulats. Taula 26.

Va haver-hi un 3% (2/67) d'intoxicacions arsenicals. Un 1,5% (1/67) va remetre després de l'administració de medicació complementària, la qual cosa li va permetre finalitzar el tractament i un 1,5% (1/67) va morir degut a la reacció arsenical.

Una persona va morir tres mesos després del tractament sense haver pogut determinar-ne la causa i una altra va morir una setmana després de rebre l'alta degut a un accident vascular cerebral.

#### 2.4.8. Seguiment dels seropositius no confirmats parasitològicament

De les 4.753 persones examinades en els poblats del focus de Quiçama l'any 1997, 235 va presentar un CATT positiu en sang total de les quals el 16,6% (39/235) corresponia a antics tripanosòmics. Un 40% (94/235) fou confirmat parasitològicament sobre el terreny.

No fou possible la confirmació parasitològica del 43,4% (102/235) i van constituir el grup de seropositius en seguiment dels quals el 15,7% (16/102) presentava una titulació positiva inferior a 1/4, el 34,3% (35/102) presentava una titulació positiva entre 1/4 i 1/8 i en el 50% (51/102) la titulació fou superior a 1/8. Taula 27.

**Taula 27. Distribució dels casos CATT positius detectats en l'enquesta realitzada l'any 1997.**

Persones examinades	CATT + Sang	CATT + AT	CATT + T+	CATT + / To		
				<1/4	1/4-1/8	>1/8
4753	235	39	94	16	35	51

Per conèixer el límit de la titulació lligat a la presència del paràsit en aquesta població i en aquesta àrea geogràfica, es va realitzar la titulació d'anticossos amb CATT utilitzant sèrum diluït dels casos confirmats parasitològicament.

La titulació de 124 casos confirmats parasitològicament a Quiçama va donar els següents resultats: un 3% (4/124) va presentar una titulació igual a 1/8 i el 97% (120/124) restant va presentar una titulació superior a 1/8. En cap cas es va observar una titulació inferior a 1/8. Taula 28.

**Taula 28. Titulació d'anticossos amb CATT/sèrum dels casos confirmats parasitològicament.**

	Titulació d'anticossos				
	+1/8	+1/16	+1/32	+1/64	+1/128
<b>Casos T+ n=124</b>	4 (3%)	43 (35%)	58 (47%)	14 (11%)	5 (4%)

Per aquest motiu, els seropositius que van presentar un titulació positiva inferior a 1/4 es van considerar amb seropositivitat creuada, probablement amb *Plasmodium spp*, i van ser exclosos del seguiment.

Dins dels casos en seguiment es van constituir dos grups:

- grup A, amb 35 elements que van presentar una seropositivitat entre  $1/4$  i  $1/8$ .
- grup B, amb 51 elements que van presentar una seropositivitat superior a  $1/8$ .

En ambdós grups es va produir una pèrdua de casos, 17% (9/51) en el grup B i 17% (6/35) en el grup A, deixant el número d'individus amb sospita lleu (grup A) en 29 i el número de casos amb alta sospita (grup B) en 42 . Taula 29.

Després d'un any de seguiment dels dos grups, es van confirmar parasitològicament el 52% (22/42) dels casos que presentaven un titulació superior a  $1/8$  (grup B). Pel contrari, no fou possible confirmar cap cas del grup amb titulació igual o inferior a  $1/8$  (grup A).

Van ser donats d'alta, per disminució de la titulació d'anticossos, el 12% (5/42) del grup B. No obstant, en el grup A les altes per disminució del títol d'anticossos es va elevar a 93% (27/29).



Després d'un any d'estudi, un 36% (15/42) de casos del grup B encara estaven en seguiment, és a dir amb una titulació d'anticossos contínuament elevada però sense aconseguir la confirmació parasitològica. En el grup A aquesta proporció és de 7% (2/29).

La deterioració en les condicions de seguretat en l'àrea de Quiçama i els seus voltants van fer que no es pogués continuar el seguiment dels casos com estava previst. Les dades van ser transferides el Programa Nacional per poder continuar el seguiment quan la situació ho permetés.

**Taula 29. Resultats del seguiment durant un any de casos CATT positiu.**

	<b>GRUP A CATT <math>\leq</math> 1/8 (n=29)</b>	<b>GRUP B CATT <math>&gt;</math>1/8 (n=42)</b>
<b>Confirmats</b>	0 (0%)	22 (52%)
<b>Alta (<math>\downarrow</math> títol anticossos)</b>	27 (93%)	5 (12%)
<b>Seguiment</b>	2 (7%)	15 (36%)
<b>TOTAL</b>	<b>29 (100%)</b>	<b>42 (100%)</b>

L'estudi biològic de l'LCR dels casos seropositius confirmats parasitològicament pel seguiment durant un any mostren que la proporció de

malalts en segona fase és del 50%, valor més elevat que en els casos detectats en la mateixa enquesta de l'any anterior que era del 27%. Aquesta diferència és estadísticament significativa ( $p=0,03$ ). Taula 30.

**Taula 30. Estadi evolutiu dels malalts CATT positiu confirmats després d'un any de seguiment en comparació amb els malalts detectats en l'enquesta.**

	ESTADI I	ESTADI II	TOTAL
Confirmats després d'un any de seguiment (n=22)	11 (50%)	11 (50%)	22 (100%)
Detectats en l'enquesta (n=93)	68 (73%)	25 (27%)	93 (100%)

# DISCUSSIÓ



### 3. DISCUSSIÓ

Podem considerar que les activitats d'estudi i control de la tripanosomosi humana africana al municipi de Quiçama van començar ja l'any 1901 amb la primera expedició per l'estudi de la malaltia de la son que delmava poblats sencers entre finals del segle XIX i principis del XX<sup>250</sup>. Les intenses mesures durant l'època colonial van permetre un control efectiu de l'endèmia<sup>251</sup>.

Amb la independència del país el 1975 i la creença que l'endèmia ja estava controlada, es van abandonar les activitats de control que no van ser repeses fins el 1997 amb la creació del centre de diagnòstic i tractament per a la tripanosomosi en el centre de salut de Muxima.

Així, durant més de 20 anys d'abandó del control actiu, el focus de tripanosomosi va evolucionar lliurement i, tal com va succeir en la majoria de països de l'Àfrica Central, amb un història molt semblant entre ells, els valors epidemiològics tornaven a ser els de principis de segle XX. Un clar exemple es pot observar en la veïna República Democràtica del Congo, on els màxims valors epidemiològics assolits el 1930 i que foren reduïts per l'acció de l'administració colonial, es van tornar a repetir l'any 1987<sup>258</sup>.

En aquest estudi s'han determinat la intensitat i la distribució de la malaltia en el focus, evidenciant que si bé un dels factors que determina la distribució

de la malaltia de la son és el contacte amb el vector, són varis els factors que influeixen en aquest contacte<sup>259,260,261</sup> com ara l'ecosistema, les activitats econòmiques, les vies de comunicació o les tasques de suport domèstic. Aquests factors determinen la particular epidemiologia de la tripanosomosi humana en el focus de Quiçama: la pesca en el riu Kwanza, els treballs agrícoles i els assentaments de població en les vores del mateix riu i la caça en zones de vegetació densa entre d'altres.

La distribució de la tripanosomosi humana s'estén més enllà del municipi de Quiçama i afecta els municipis veïns en la vora nord del riu Kwanza. La dificultat per encaixar les realitats epidemiològiques i administratives ha fet que, dins del que anomenem focus de Quiçama, s'incloguin poblacions que pertanyen al municipi d'Icolo e Bengo. Això emfatitza la importància d'organitzar activitats de terreny tenint en compte l'epidemiologia de la malaltia i no solament els determinants administratius que sovint són herència del temps colonial.

El focus de Quiçama s'estén a nivell geogràfic a les vores del riu Kwanza i d'una petita faixa interior, pel que l'àrea endèmica no coincideix completament amb el que administrativament es coneix com a municipi de Quiçama i el número de persones realment exposades a risc, segons el cens al qual es va tenir accés, és de 5.042 persones.

En les comunes de Mumbondo i de Cabo Ledo, encara que van ser estudiades, no es va pas observar la presència de la malaltia. Aquestes dades estan en correlació amb la presència de *G. tabaniformis*, una espècie de glossina no implicada generalment en la transmissió de la tripanosomosi humana ja que és poc antropofílica, i que en canvi es troba estretament relacionada amb la malaltia nagana i surra dels animals<sup>262</sup>. La comuna de Quixinge fou estudiada en la vora del riu Kwanza per l'equip que treballa al municipi de Cambambe, segons l'acord efectuat amb l'ONG Ajuda Popular de Noruega. Actualment, no hi ha coneixement de nuclis poblacionals a l'interior d'aquesta comuna degut al desplaçament de la població que la guerra civil ha provocat en els anys anteriors. Per la part nord-est el focus de Quiçama està en comunicació amb el de Massangano a través del riu Kwanza.

La distribució de la malaltia en la població, per edats i sexe, està en relació a la probabilitat d'interacció amb el vector. Els adults estan més afectats que no pas els infants, el que s'interpreta com un efecte acumulatiu d'exposició al risc. Aquesta distribució també s'ha constatat en d'altres zones endèmiques com a Uganda<sup>263</sup>, República Democràtica del Congo<sup>264</sup> o Kenya<sup>265</sup>.

No havent-hi diferència significativa en la manifestació de la malaltia per sexe, s'estima que les activitats dels homes, la pesca i la caça, no comporten pas més riscos que l'agricultura i el transport d'aigua, realitzats per les dones. Així, la transmissió de la tripanosomosi es realitza d'una forma general en tot el medi afavorit per la presència d'un vector tan antropofílic com és la *Glossina palpalis palpalis*. En d'altres focus, com Daloa a la Costa d'Ivori<sup>266</sup>, l'economia basada en el cultiu de cacau i cafè fan que el sexe masculí estigui més afectat que el femení així com a Luba a Guinea Equatorial<sup>267</sup> on el cacau és la principal activitat dels homes adults.

Les característiques en la distribució i la intensitat de l'endèmia del focus de malaltia de la son de Quiçama han fet que s'escollís la intervenció periòdica i exhaustiva, mitjançant enquestes seroparasitològiques realitzades per equips mòbils especialitzats<sup>95</sup>, a tota la població en la zona considerada com a focus.

La base de l'*screening* serològic ha estat el CATT<sup>117</sup> i la periodicitat ha estat anual. Els resultats han estat satisfactoris i en l'enquesta de 1999 es va constatar una disminució del 83,3% en la taxa de prevalença respecte a l'observada en l'enquesta de 1997. La detecció activa de casos acompanyada d'un tractament prompte ha demostrat ser eficaç en el control



de la tripanosomosi humana per *T.b. gambiense* també en d'altres focus de Guinea Equatorial<sup>267</sup> i Uganda<sup>268</sup> sense necessitat d'implementar activitats de control vectorial.

No obstant això, l'aparició de resultats falsos positius degut a la manca d'especificitat pròpia dels mètodes serològics representa una problemàtica en la presa de decisions pel que respecta el tractament d'aquests casos, que en el cas de la tripanosomosi humana es veu augmentada per les dificultats que moltes vegades apareixen en el diagnòstic parasitològic.

Els resultats obtinguts en el seguiment dels seropositius sense confirmació parasitològica mostren que la decisió presa de no tractar els individus amb un títol CATT+  $\leq 1/8$  (grup A) ha comportat les conseqüències següents: un 0% d'error (tractament d'individus no infectats), un 93% de decisió correcta (no tractament d'individus no infectats) i un 7% desconegut (continuen com a sospitosos serològics).

D'altra banda, la decisió de no tractar els individus parasitològicament amb un títol CATT+  $> 1/8$  (grup B) ha comportat les següents conseqüències: un 52% d'error (no tractament d'individus realment infectats), un 12% de decisió correcta (no tractament d'individus no infectats), un 36% desconegut (continuen com a sospitosos serològics).

Seguint els criteris habituals<sup>7</sup> només els individus confirmats parasitològicament foren tractats. Per conseqüent, 22 individus no confirmats però realment infectats, com va ser demostrat posteriorment, no foren tractats. Això significa que la decisió en el grup B fou un “error” en el 52%, amb importants conseqüències epidemiològiques en la continuació de la transmissió de la malaltia i a nivell individual en la progressió de primer a segon estadi evolutiu.

En conclusió, quan el tractament dels individus seropositius sense confirmació parasitològica és considerat com a estratègia pel control de la tripanosomosi humana, el límit de la seropositivitat ha de ser clarament definit i exactament determinat. Les decisions terapèutiques no han de ser preses solament quan el CATT en sang no diluïda és positiu i els exàmens parasitològics negatius. La titulació del CATT en sang diluïda, sèrum o plasma és imperativa ja que a més a més no existeixen criteris clínics ni epidemiològics que permetin establir una escala de presumpció<sup>96</sup>.

D’acord amb la prevalença de la malaltia, de la qual en depèn directament el valor predictiu positiu, i les possibilitats de realitzar activitats de control, el llindar de seropositivitat ha de ser seleccionat després de l’estudi previ de les característiques serològiques de la zona. Malgrat no existeixen estudis que hagin establert la taxa de prevalença a partir de la qual seria recomanable

tractar aquests individus seropositius, nivells superiors a l'1% estarien en correlació amb un elevat valor predictiu positiu d'infecció<sup>269</sup>.

Els resultats obtinguts en el nostre estudi recolzen la validesa del tractament dels sospitosos serològics pel control de la tripanosomosi humana com ja ha estat proposat al Sud de Sudan<sup>270,271</sup>, la República Democràtica del Congo<sup>272</sup>, la República Centrafricana<sup>273</sup> i Guinea Equatorial<sup>267</sup>.

Per al focus de Quiçama, podem recomanar el tractament dels casos amb un títol final d'anticossos superior a 1/8 en les zones de prevalença superior a l'1% encara que la presència del paràsit no estigui confirmada, però sempre després de la punció lumbar per a la determinació d'estadi i l'elecció del medicament adequat, tenint en compte que alguns individus podran ser tractats innecessàriament probablement amb una droga tan poc tòxica com la pentamidina, però també seran tractats malalts que d'altra manera no ho haurien estat.

La proporció de malalts en primer estadi diagnosticats activament l'any 1997 és relativament elevada en relació als de segon estadi, tot i tractar-se d'un focus sense cap intervenció activa des de feia més de vint anys. El Programa Nacional de Control de la Tripanosomosi, en els treballs efectuats el mateix any a Cacuso (Malange) va obtenir, sobre 5.699 enquestats, un

31% (70/224) de casos en primer estadi. El mateix Programa Nacional el 1990, de 160.167 persones enquestades, el 37% (213/583) dels casos detectats estaven en primer estadi<sup>274</sup>. A Quiçama, aplicant el mateix criteri que el Programa Nacional per definir l'estadi, la proporció va ser de 56% (52/93) en primer estadi. Les interpretacions poden ser vàries: (a) s'estava produint un important augment de la transmissió i, per tant, la nostra intervenció va detectar molts casos recentment infectats; (b) els casos en segon estadi ja se sentien malalts i ells mateixos es traslladaven fins el Centre Nacional de Viana, per la qual cosa la nostra intervenció va detectar proporcionalment més casos asimptomàtics en fase hemolimfàtica; (c) en aquest focus històric de llarga convivència paràsit – hoste, l'evolució de la malaltia és lenta.

Després del coneixement que disposem del focus, i pel fet d'haver realitzat el seguiment durant un any d'un grup de 102 serosospitosos, així com haver consultat els registres del Centre Nacional de Viana, ens inclinem més per la segona o tercera hipòtesi.

Entre els anys 1976 a 1996 els habitants del municipi de Quiçama no van disposar d'un centre especialitzat per al diagnòstic i el tractament de la malaltia de la son en el municipi, situació que els obligava a desplaçar-se al

Centre Nacional de Viana a Luanda, per a poder ser diagnosticats i tractats. L'impacte de les activitats realitzades a Quiçama en termes de malaltia de la son pot ser observat al Centre de Viana on després de dos anys d'haver iniciat les activitats de control de tripanosomosi en el focus de Quiçama, s'observa una disminució del 95,8% de les persones que van a Viana provenint de Quiçama.

Pel que respecte al tractament, encara que les sèries de malalts en cada grup no siguin massa nombroses, les dades observades concorden amb els resultats obtinguts en d'altres països on van ser utilitzades les mateixes metodologies. Encara que el seguiment postterapèutic no hagi assolit els 24 mesos, se sap que la major part dels fracassos en el tractament es detecten entre els 6 - 12 mesos. En la nostra sèrie, la mitjana de seguiment ha estat deu mesos en els casos tractats amb pentamidina del grup amb LCR entre 0-5 cèl·lules/ $\mu$ l, d'onze mesos en els casos tractats amb pentamidina del grup amb LCR entre 6-10 cèl·lules/ $\mu$ l i de tretze mesos en els casos tractats amb melarsoprol. En els malalts tractats amb pentamidina s'ha observat una taxa de fracàs terapèutic del 4% en els pacients amb 0 – 5 cèl·lules /  $\mu$ l i de 4,7% en els pacients amb 6 – 10 cèl·lules /  $\mu$ l. Aquestes valors estan per

sota dels 7% observats habitualment<sup>275,276</sup> encara que també s'han observat taxes de fracassos del 16%<sup>277</sup>. A partir de les dades obtingudes, es pot concloure que la pentamidina continua mostrant-se efectiva no només en els casos amb cèl·lules de 0-5 /  $\mu$ l sinó també quan s'amplia als casos que presenten de 6 a 10 cèl·lules /  $\mu$ l en el seu LCR<sup>278</sup>. Amb aquesta metodologia en l'administració de la pentamidina s'obté el benefici de disminuir els riscos d'accidents fatals amb melarsoprol, en disminuir l'ús d'aquest medicament degut a l'augment del número de casos a tractar amb pentamidina pel fet de canviar de 5 a 10 cèl·lules el límit per a definir el primer estadi. En el nostre estudi això ha suposat disminuir en un 15,4% el número de malalts a tractar en segon estadi.

El 4% de fracassos terapèutics amb melarsoprol és consistent amb el 3 - 9% observat en la majoria de països<sup>279</sup> i ens permet considerar que en el focus de Quiçama el melarsoprol és una droga efectiva a diferència del que s'ha observat en d'altres zones on el fracàs amb melarsoprol és molt més elevat: 25% a M'banza Congo, Angola<sup>6</sup>; 30% a Uganda<sup>280</sup>; 21% Haut Mbomou, República Centrafricana<sup>281</sup>; 16-21% Sudan<sup>5</sup>; 15,6% Congo<sup>282</sup>.

L'etiologia d'aquests fracassos terapèutics amb melarsoprol continua essent desconeguda, havent-se descartat una menor sensibilitat del paràsit *in vitro* o una disminució de la concentració del fàrmac en plasma i LCR. Altres

factors com l'afinitat del paràsit a espais extracel·lulars fora del SNC, els quals són menys accessibles pel melarsoprol, podrien estar involucrats<sup>283</sup>.

Durant el tractament amb melarsoprol s'ha registrat un 1,5% (1/67) de mortalitat atribuïble a la toxicitat del medicament. Aquesta mortalitat, atribuïble a l'encefalopatia reactiva i descrita des dels primers moments en què es va utilitzar el melarsoprol, té una etiologia controvertida<sup>169,170,171</sup>, encara que l'encefalopatia també fou observada en el tractament amb arsenicals en la sífilis però amb una freqüència molt menor (1/5000 a 1/63000)<sup>284</sup> i relacionada més amb reaccions tipus Jarisch-Herxheimer que no pas amb una toxicitat directa del fàrmac. Per aquest motiu també es pensa que en el cas de l'encefalopatia observada en el tractament de la tripanosomosi es deu a l'alliberament d'antígens parasitaris. Aquesta hipòtesi es veu recolzada per la cronologia de l'aparició de l'encefalopatia, després de les primeres dosis i no cap al final del tractament quan hi ha més acumulació de fàrmac. Així mateix, en els casos en què l'encefalopatia es supera, la reintroducció del melarsoprol no produeix nous episodis de reacció encefalopàtica.

Davant la creença d'una participació antigènica en l'origen de l'encefalopatia, es recomana l'ús de corticoesteroides per reduir la seva freqüència en el tractament de la tripanosomosi humana<sup>173,174</sup>.

La taxa d'encefalopaties arsenicals fatals observada en aquest estudi es més baixa que les observades per altres programes de control: 4,7% a Daloa<sup>266</sup>, Costa d'Ivori; 3,2% al Congo<sup>285</sup>; 10% a Tanzània<sup>181</sup>; 5,2% a Kenya<sup>286</sup>. El Dr. Friedheim qui va sintetitzar el melarsoprol, en descriu un 3,9%<sup>287</sup>.

No s'ha observat cap accident fatal clarament relacionat amb l'ús de la pentamidina durant el tractament dels 147 malalts amb aquest medicament. La mort d'un pacient el tercer dia de tractament ens sembla més relacionada amb el procés morbós però no ens és possible establir si la pentamidina ha pogut representar un factor determinant en la mort del malalt. En d'altres experiències al Congo<sup>282</sup> i Guinea Equatorial<sup>267</sup> amb sèries de 453 i 425 malalts respectivament, cap cas de decés no fou enregistrat durant el tractament amb pentamidina.

Els efectes secundaris de la pentamidina a nivell cardíac (arítmies, prolongació de l'interval QT) descrits més durant el seu ús en malalts amb SIDA<sup>288</sup> que en malalts tripanosòmics, podrien ser la causa de la mortalitat observada durant el seu ús com a quimioprolàctic (1/300.000)<sup>289</sup>, pràctica ja abandonada.



# **CONCLUSIONS**



## 4. CONCLUSIONS

- 1) El focus de tripanosomosi humana africana de Quiçama s'estén a nivell geogràfic a les vores del riu Kwanza i d'una petita faixa interior.
- 2) De les quatre comunes estudiades, només la de Muxima i Chio van presentar casos de malaltia.
- 3) La dificultat per encaixar les realitats epidemiològiques i administratives fa que, dins del que anomenem focus de Quiçama, s'incloguin poblacions que pertanyen al municipi d'Icolo e Bengo.
- 4) El número de persones exposades a risc és de 5.042.
- 5) Els adults estan més afectats que no pas els infants, el que s'interpreta com un efecte acumulatiu d'exposició al risc.
- 6) No havent-hi diferència significativa en la manifestació de la malaltia per sexes, s'estima que les activitats dels homes, la pesca i la caça, no comporten pas més riscos que l'agricultura i el transport d'aigua, realitzats per les dones.
- 7) El CATT que utilitza tripanosomes liofilitzats que expressen la variant antigènica LiTat 1.3 s'ha mostrat eficaç i aplicable en les condicions locals per a l'*screening* serològic de la població.

- 8) Per obtenir resultats satisfactoris en el control de la tripanosomosi és necessari introduir la recerca activa de casos mitjançant equips mòbils.
- 9) El tractament d'individus serològicament positius sense confirmació parasitològica, com a estratègia de control de la tripanosomosi humana africana, necessita la definició del llindar de seropositivitat a través de la titulació d'anticossos i ha d'estar relacionada amb la prevalença observada en la zona.
- 10) La pentamidina s'ha mostrat eficaç també en els casos que presenten entre 6-10 cèl·lules /  $\mu\text{l}$  en l'LCR. No s'han observat efectes iatrogènics greus amb la pentamidina.
- 11) L'efectivitat del melarsoprol i els seus efectes adversos han estat dins dels marges habituals per aquest medicament.
- 12) La implementació d'un programa de control per a la tripanosomosi a Quiçama ha representat una millora en l'accessibilitat als serveis sanitaris per a la població respecte a aquesta malaltia, evitant-li el desplaçament al Centre Nacional a la capital de país.
- 13) Les trapes monopiramidals han estat efectives per a la captura i posterior identificació del vector.

14) No ha estat necessari implementar activitats antivectorials per al control de la malaltia. El diagnòstic i tractament dels casos infectats ha permès trencar el cicle de transmissió en eliminar gran part del reservori humà.



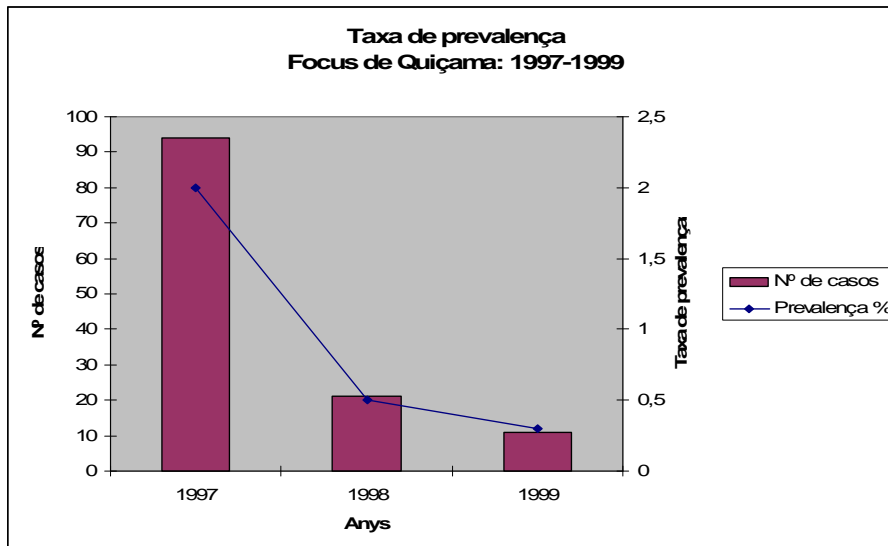
# **GRÀFICS I ICONOGRAFIA**



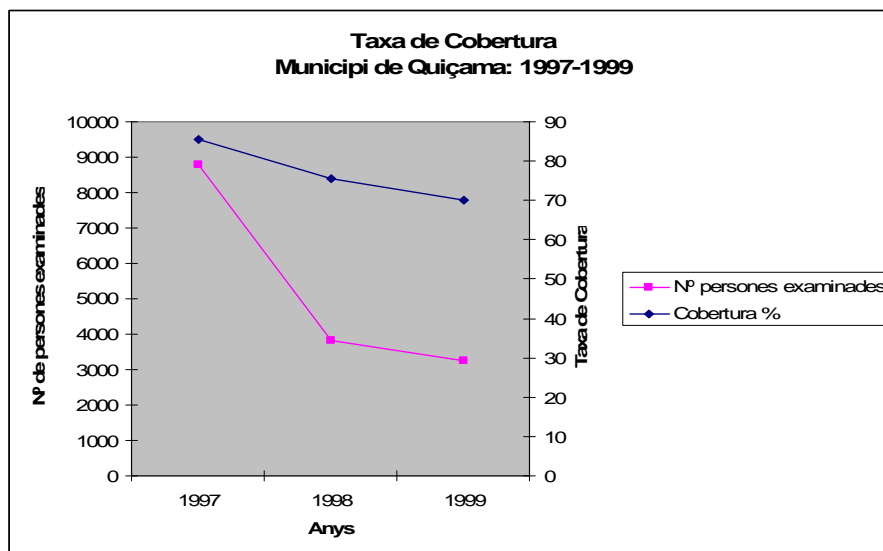


## 5. GRÀFICS I ICONOGRAFIA

Gràfic 1

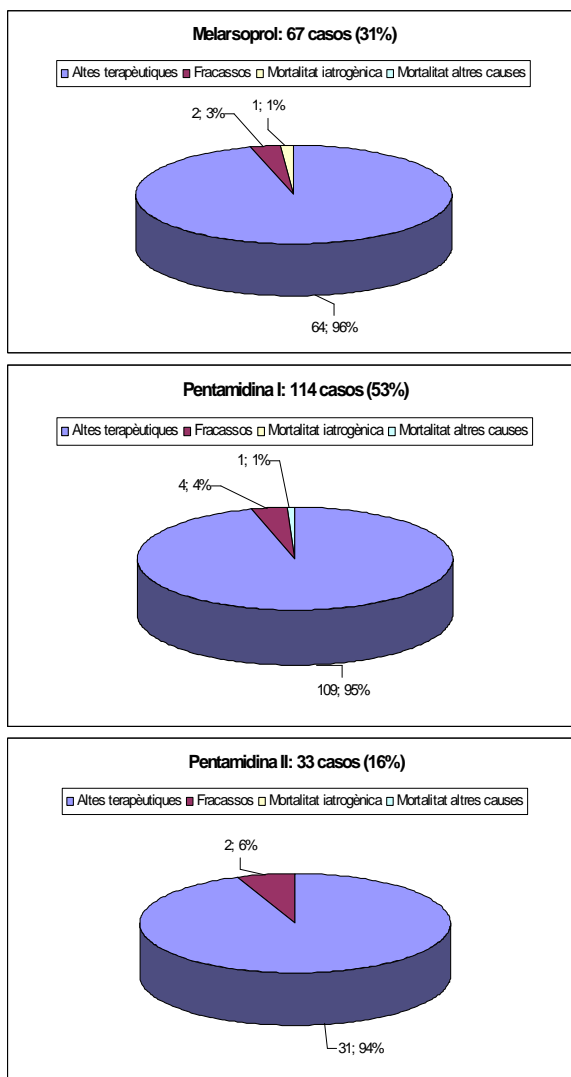


Gràfic 2



### Gràfic 3

Evolució segons el tractament administrat. Focus de Quiçama: 1997-1999



Nota: Pentamidina I correspon als casos amb 0-5 cèl·lules/ $\mu$ l a l'LCR.  
Pentamidina II correspon als casos amb 6-10 cèl·lules/ $\mu$ l a l'LCR.

Dona conreant en els marges del riu Kwanza.  
Foto J.A. Ruiz



Nens realitzant tasques domèstiques a la vora del riu Kwanza.  
Foto J.A. Ruiz



Pescadors en el riu Kwanza.  
Foto J.A. Ruiz



Transport de persones en el riu Kwanza.  
Foto J.A. Ruiz



Habitatges en la vora el riu Kwanza.  
Foto J.A. Ruiz



Església de N<sup>a</sup> Sra. de Muxima. Centre de peregrinatge (fons a l'esquerra).  
Foto J.A. Ruiz





Barri de Catondo (Muxima).  
Foto J.A. Ruiz



Camp de futbol al barri de Pita (Muxima).  
Foto J.A. Ruiz



Formació del personal de laboratori al Centre de Salut de Muxima  
Foto J.A. Ruiz



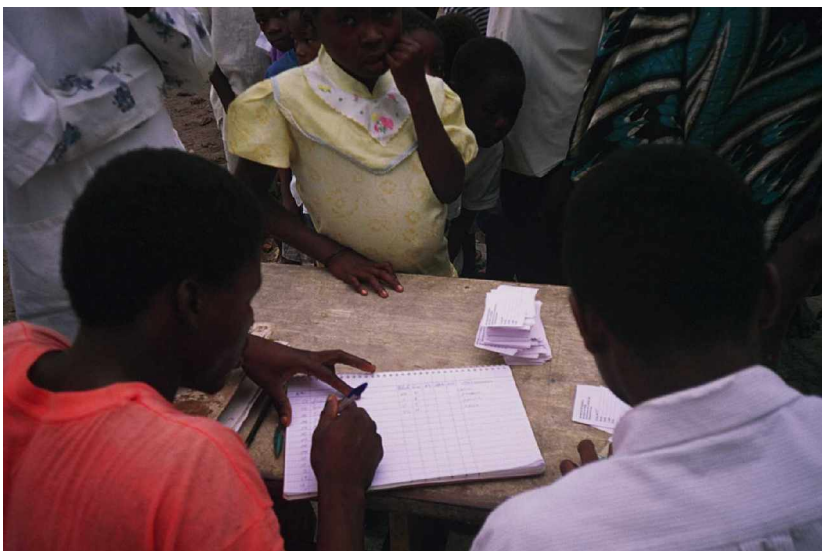
Trampa monopiramidal per a la captura de mosques tse-tse.  
Foto J.A. Ruiz



Enregistrament de la població en l'enquesta seroparasitològica a Longa Zemba (comuna de Mumbondo).  
Foto J.A. Ruiz



Sistema d'enregistrament utilitzat en les enquestes seroparasitològiques a Quiçama.  
Foto J.A. Ruiz





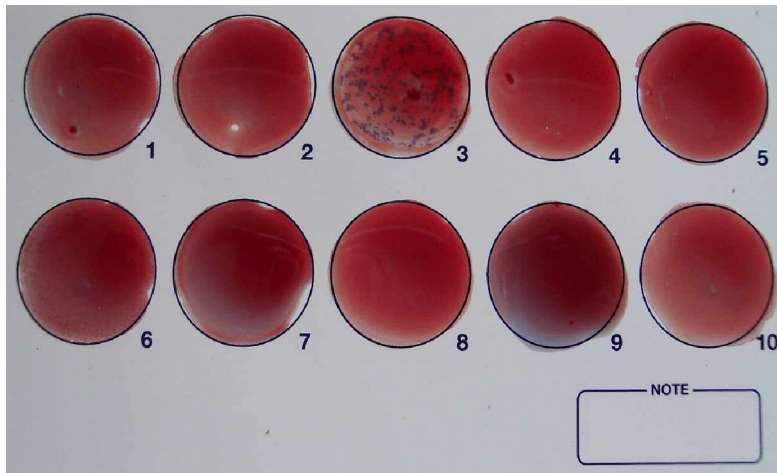
Presca de sang per al CATT en l'enquesta seroparasitològica de Muxima.  
Foto J.A. Ruiz



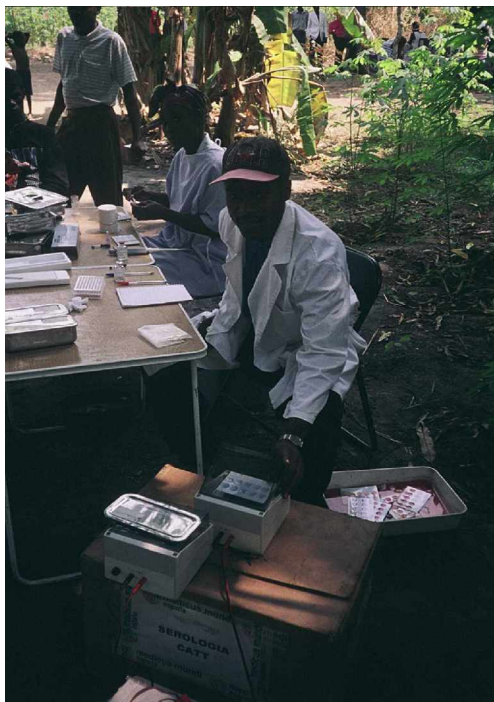
Realització del CATT en l'enquesta seroparasitològica del barri de Pita (Muxima).  
Foto P. Simarro



Mostra positiva (nº 3) del CATT/sang total.  
Foto P. Simarro



Lectura del resultat de la titulació d'anticossos amb CATT/sèrum a 4ª Divisão  
Foto J.A. Ruiz



Punció ganglionar  
Foto J.A. Ruiz

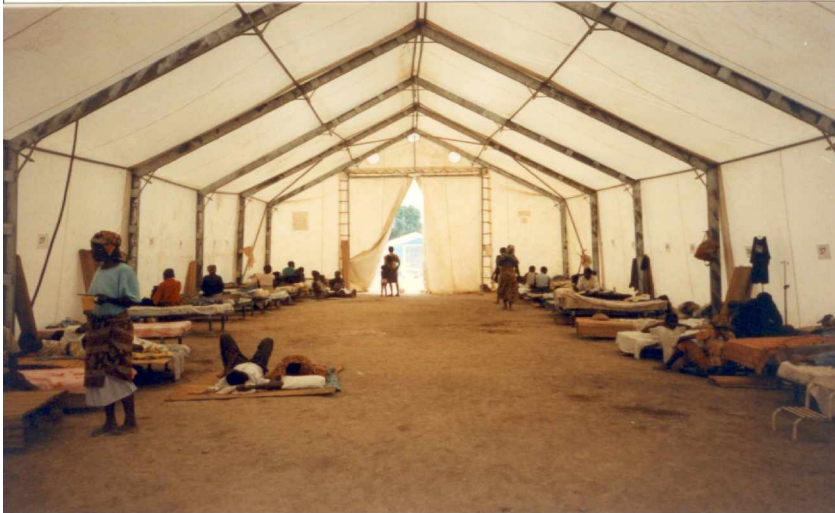


Extracció sanguínia per a la recerca del tripanosoma.  
Foto J.A. Ruiz





Tenda per a l'hospitalització de malalts de la son a Muxima.  
Foto P. Simarro



Tractament amb melarsoprol a Muxima.  
Foto A. Llobera



# **BIBLIOGRAFIA**



## 6. BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup> Edeghere, H., Olise, P.O. and Olatunde, D.S. (1989). Human African trypanosomiasis (sleeping sickness): new endemic foci in Bendel State, Nigeria. *Trop Med Parasitol* 40(1): 16-20.

<sup>2</sup> Fevre, E.M., Coleman, P.G., Odiit, M., Magona, J.W., Welburn, S.C. and Woolhouse, M.E. (2001). The origins of a new *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness outbreak in eastern Uganda. *Lancet* 25;358(9282): 625-628.

<sup>3</sup> Hutchinson, O.C., Fevre, E.M., Carrington, M. and Welburn, S.C. (2003). Lessons learned from the emergence of a new *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness focus in Uganda. *Lancet Infect Dis* 3(1): 42-45.

<sup>4</sup> Van Nieuwenhove, S., Betu-Ku-Mesu, V.K., Diabakana, P.M., Declercq, J. and Bilenge, C.M. (2001). Sleeping sickness resurgence in the DRC: the past decade. *Trop Med Int Health* 6(5): 335-341.

<sup>5</sup> Moore, A. and Richer, M. (2001). Re-emergence of epidemic sleeping sickness in southern Sudan. *Trop Med Int Health* 6(5): 342-347.

<sup>6</sup> Stanghellini, A. and Josenando, T. (2001). The situation of sleeping sickness in Angola: a calamity. *Trop Med Int Health* 6(5): 330-334.

<sup>7</sup> OMS (1998). Control y vigilancia de la tripanosomosis humana africana. Informe de un Comité de Expertos. Serie de informes técnicos. Ginebra, OMS. 881.

<sup>8</sup> OMS (1998). African trypanosomiasis, cases reported to WHO, number of countries reporting, and population screened, 1902-1998. <http://www.who.int/emc/diseases/tryp/trypanodat.html>

- 
- <sup>9</sup> Hoare, C.A. (1972). The trypanosomes of mammals. (Oxford: Blackwell Scientific Publications), pp. 1-749.
- <sup>10</sup> Levine, N.D., Corliss, J.O., Cox, F.E.G., Deroux, G., Grain, J., Honigberg, B.M., Leedale, G.F., Löblich, A.R., Lom, J., Lynn, D., Merinfeld, E.G., Page, F.C., Poljansky, G., Sprague, V., Vavra, J. and Wallace, F.G. (1980). A newly revised classification of the *Protozoa*. *J Protozool* 27, 37-58.
- <sup>11</sup> Molyneux, D.H. and Ashford, R.W. (1983). The biology of *Trypanosoma* and *Leishmania*, parasites of man and domestic animals. (London: Taylor and Francis), pp. 1-294.
- <sup>12</sup> Radwanska, M., Chamekh, M., Vanhamme, L., Claes, F., Magez, S., Magnus, E., de Baetselier, P., Büsher, P. and Pays, E. (2002). The serum resistance-associated gene as a diagnostic tool for the detection of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Am J Trop Med Hyg* 67: 684-690.
- <sup>13</sup> Radwanska, M., Claes, F., Magez, S., Magnus, E., Pere-Morga, D., Pays, E. and Büsher, P. (2002). Novel primer sequences for polymerase chain reaction-based detection of *Trypanosoma brucei gambiense*. *Am J Trop Med Hyg* 67: 289-295.
- <sup>14</sup> Schare, G. and Mehlitz, D. (1996). Sleeping sickness in Zaire: a nested polymerase chain reaction improves the identification of *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei gambiense* by specific kinetoplast DNA probes. *Trop Med Int Health* 1: 59-70.
- <sup>15</sup> Welburn, S.C., Picozzi, K., Fevre, E.M., Coleman, P.G., Odiit, M., Carrington, M. and Maudlin, I. (2001). Identification of human-infective trypanosomes in animal reservoir of sleeping sickness in Uganda by means of serum-resistance-associated (SRA) gene. *Lancet* 358: 2017-2019.
- <sup>16</sup> Vickerman, K. (1970). Ultrastructure of *Trypanosoma* and relation to function. In *The African Trypanosomiasis*, H.W.Mulligan, ed. (London: George Allen and Unwin Ltd.), pp. 60-66.



- 
- <sup>17</sup> Vanhamme, L. and Pays, E. (1995). Control of gene expression in trypanosomes. *Microbiol Rev* 59: 223-240.
- <sup>18</sup> Donelson, J.E., Hill, K.L. and El-Sayed, N.M.A. (1998). Multiple mechanisms of immune evasion by African trypanosomes. *Mol Biochem Parasitol* 91: 51-66.
- <sup>19</sup> Pays, E. and Nolan, D.P. (1998). Expression and function of surface proteins in *Trypanosoma brucei*. *Mol Biochem Parasitol* 91: 3-36.
- <sup>20</sup> Borst, P., Bitter, W., Blundell, P.A., Chaves, I., Cross, M., Gerrits, H., van Leeuwen, F., McCulloch, R., Taylor, M. and Rudenko, G. (1998). Control of VSG gene expression sites in *Trypanosoma brucei*. *Mol Biochem Parasitol* 91: 67-76.
- <sup>21</sup> Pays, E. (1999). Antigenic variation in African trypanosomes. In Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness, M.Dumas, B.Bouteille, and A.Buguet, eds. (Paris: Springer), pp. 31-52.
- <sup>22</sup> Ford, J. and Katondo, K.M. (1977). Maps of tsetse flies (*Glossina*) distribution in Africa. *Bull An Hlth Prod Afr* 25: 187.
- <sup>23</sup> Katondo, K.M. (1984). Revision of second edition of tsetse distribution maps. *Insect Sci Applic* Vol 5; 381-388.
- <sup>24</sup> Frezil, J.L. and Carnevale, P. (1976). Le problème du réservoir de virus et du maintien des foyers de trypanosomiase humaine en Afrique Centrale. Cah. ORSTOM sér. *Ent Med Parasitol* Vol.XIV(4): 307-313.
- <sup>25</sup> Mehlitz, D., Zillmann, U. and Sachs, R. (1985). The domestic pig as a carrier of *Trypanosoma brucei gambiense* in West Africa. (Meeting abstract). *Trop Med Parasitol* 36((3): 18 (suppl. II).
- <sup>26</sup> Truc, P., Mathieu-Daudé, F. and Tibaryren, M. (1991). Multilocus isozyme identification of *Trypanosoma brucei* stocks isolated in Central Africa: evidence for an animal reservoir of sleeping sickness in Congo. *Acta Trop* 49(2): 127-135.

- 
- <sup>27</sup> Nkinin, S.W., Njiokou, F., Penchenier, L., Grebaut, P., Simo, G. and Herder, S. (2002). Characterization of *Trypanosoma brucei* s.l. subspecies by isoenzymes in domestic pigs from the Fontem sleeping sickness focus of Cameroon. *Acta Trop* 81(3): 225-232.
- <sup>28</sup> Njiokou, F., Nkinin, S.W., Grebaut, P., Penchenier, L., Barnabe, C., Tibayrenc, M. and Herder, S. (2004). An isoenzyme survey of *Trypanosoma brucei* s.l. from the Central African subregion: population structure, taxonomic and epidemiological considerations. *Parasitology* 128(Pt 6): 645-653.
- <sup>29</sup> Zillmann, U., Mehlitz, D. and Sachs, R. (1984). Identity of *Trypanozoon* stocks isolated from man and domestic dog in Liberia. *Trop Med Parasitol* 35: 105-108.
- <sup>30</sup> Joshua, R. A., Magaji, Y. and Kayit, Y.S. (1983). Isolation of human serum resistant *Trypanozoon* from cattle in Nigeria. *Trop Med Parasitol* 34: 201-202.
- <sup>31</sup> Abebe, M., Dagnachem, Z. and Assefa, S. (1983). Human plasma resistant strain of *Trypanozoon* isolated from cattle in Gamo Gofa. (Letter). *Ethiopian Med J* 21: 273-274.
- <sup>32</sup> Scott, C. M., Frézil, J. L., Toudic, A. and Godfrey, D.G. (1983). The sheep as a potential reservoir of human trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 77(3): 397-401.
- <sup>33</sup> Moloo, S. K., Asonganyi, T. and Jenni, L. (1986). Cyclical development of *Trypanosoma brucei gambiense* from cattle and goats in Glossina. *Acta Trop* 43(4): 407-408.
- <sup>34</sup> Mehlitz, D., Zillmann, U. and Godfrey, D.G. (1983). Recent investigation on the animal reservoir of *gambiense* sleeping sickness. In: OUA/CSTR pp: 157-162.
- <sup>35</sup> Herder, S., Simo, G., Nkinin, S. and Njiokou, F. (2002). Identification of trypanosomes in wild animals from southern Cameroon using the polymerase chain reaction (PCR). *Parasite* 9(4): 345-349.

- 
- <sup>36</sup> Noireau, F., Gouteaux, J.P., Toudic, A., Samba, F. and Frézil J.L. (1986). Importance épidémiologique du réservoir animal à *Trypanosoma brucei gambiense* au Congo. 1. Prévalence des trypanosomes animales dans les foyers de maladie du sommeil. *Trop Med Parasitol* 37(4): 393-398.
- <sup>37</sup> Noireau, F., Paindavoine, P., Lemesre, J.L., Toudic, A., Pays, E., Gouteaux, J.P., Steinert, M. and Frezil, J.L. (1989). The epidemiological importance of the animal reservoir of *Trypanosoma brucei gambiense* in the Congo. 2. Characterization of the *Trypanosoma brucei* complex. *Trop Med Parasitol* 40(1): 9-11.
- <sup>38</sup> Kageruka, P. (1989). Le reservoir animal de *Trypanosoma (Trypanozoon) brucei gambiense* en Afrique Centrale. *Ann Soc Belg Med Trop* 69 Suppl 1: 155-163.
- <sup>39</sup> Jamonneau, V., Ravel, S., Koffi, M., Kaba, D., Zeze, D.G., Ndri, L., Sane, B., Coulibaly, B., Cuny, G. and Solano, P. (2004). Mixed infections of trypanosomes in tsetse and pigs and their epidemiological significance in a sleeping sickness focus of Cote d'Ivoire. *Parasitology* 129(Pt 6): 693-702.
- <sup>40</sup> Moore, A.C., Ryan, E.T. and Waldron, M.A. (2002). Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 20-2002): A 37-year-old man with fever, hepatosplenomegaly, and a cutaneous foot lesion after a trip to Africa. *N Engl J Med* 346(26): 2069-2076.
- <sup>41</sup> Moore, D.A.J., Edwards, M., Escombe, R., Agranoff, D., Bailey, J.W., Squire, S.B. and Chiodini, P.L. (2002). African trypanosomiasis in travellers returning to the United Kingdom. *Emerg Infect Dis* Vol. 8, n° 1: 74-76.
- <sup>42</sup> Jelinek, T., Bisoffi, Z., Bonazzi, L., van Thiel, P., Bronner, U., de Frey, A., Gundersen, S.G., McWhinney, P. and Ripamonti, D. (2002). Cluster of African trypanosomiasis in travellers to Tanzanian national parks. *Emerg Infect Dis* Vol. 8, n° 6: 634-635.

- 
- <sup>43</sup> Faust, S.N., Woodrow, C.J., Patel, S., Snape, M., Chiodini, P.L., Tudor-Williams, G. and Hermione Lyall, E.G. (2004). Sleeping sickness in brothers in London. *Pediatr Infect Dis J* 23(9): 879-881.
- <sup>44</sup> Sina, G.C., Testa, G., Trova, P., Triolo, N. and Cramet, B. (1979). Quelques nouvelles observations au sujet de la trypanosomiase congénitale (*T.b. gambiense*). *Med Trop* 39(1): 57-63.
- <sup>45</sup> Libala, K., Wéry, M. and Ruppel, J. F. (1978). Congenital transmission of *Trypanosoma gambiense*. *Ann Soc Belg. Med Trop* 58(1): 65.
- <sup>46</sup> Do Rosario Pinto, A.C. (1960). Un caso de doença do sono congenita. *Ann Inst Med Trop* 1195.
- <sup>47</sup> Triolo, N., Trova, P., Fusco, C. and Le Bras, J. (1985). Bilan de 17 années d'étude de la trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense* chez les enfants de 0 à 6 ans. À propos de 227 cas. *Med Trop* 45(3): 251-257.
- <sup>48</sup> Kalanda, K. (1991). A case of twin delivery of a mother suffering from trypanosomiasis in Kasongo (Zaire). (Letter). *Ann Soc Belg Med Trop* 71(1): 67-68.
- <sup>49</sup> Lingam, S., Marshall, W.C., Wilson, J., Gould, J.M., Reinghardt, M.C. and Evans, D.A. (1985). Congenital trypanosomiasis in a child born in London. *Developmental Med Child Neurol* 27(5): 670-674.
- <sup>50</sup> Blanchot, I., Dabadie, A., Tell, G., Guiguen, C., Faugère, B., Plat-Pelle, A.M. and Roussey, M. (1992). Accès fébriles à répétition chez un enfant africain: difficultés diagnostiques d'une trypanosomiase en France. *Pédiatrie* 47(3): 179-183.
- <sup>51</sup> Mbala, L., Matendo, R., Kinkela, T., Mavangu, M. and Mashako, M. (1996). Congenital African trypanosomiasis in a newborn child with current neurologic symptomatology. *Trop Doct* 26(4):186-187.
- <sup>52</sup> Auregan, G. and Duvallet, G. (1980). Un foyer de trypanosomiase humaine sans glossines. *Med Trop* 40(4): 367-370.

- 
- <sup>53</sup> Laveissière, C. (1976). Un foyer de trypanosomiase humaine sans glossines: Ouahigouya (République de Haut Volta). Cah. ORSTOM sér. *Ent Med Parasitol* Vol XIV(4): 359-367.
- <sup>54</sup> Coulm, J., Frézil, J.L. and Loulenvo, J.D. (1975). La contamination familiale et la possibilité de transmission mécanique dans la trypanosomiase à *Trypanosoma gambiense*. Rapport final de la 10ème Conférence Technique OCEAC Yaoundé pp. 152-159.
- <sup>55</sup> Goodier, R. (1962). Blood feeding by *Philodiche* (*Dorcaloemus*) *silverloki* Austen (*Diptera Tabanidae*). *Nature* 193: 1003.
- <sup>56</sup> Riodan, K. (1972). Feeding behaviour of *Stomoxys* (*Diptera muscidae*) in relation to the possible non-cyclical transmission of trypanosomes. *Entomologist* 105: 118-125.
- <sup>57</sup> Emeribe, A.O. (1988). Gambiense trypanosomiasis acquired from needle scratch. (Letter). *Lancet* 1(8583): 470-471.
- <sup>58</sup> Rocha, G., Martins, A., Gama, G., Brandao, F. and Atouguia, J. (2004). Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness. *Lancet* 363(9404): 247.
- <sup>59</sup> Satory, A., Lasseur, P. and Brissand, H. (1915). Un cas de trypanosomiase chez un homme ayant quitté l'Afrique depuis 8 ans. *Bull Acad Med* 75(21): 631-633.
- <sup>60</sup> Lapeyssonnie, L. (1960). Deuxième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. Parasitemie observée depuis 21 ans sans signes cliniques appréciables chez une malade traitée inefficacement pendant les 10 premières années. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 53: 28-32.
- <sup>61</sup> Ginoux, P.Y. and Frézil, J.L. (1981). Recherches sur la latence clinique et la trypanotolérance humaine dans le foyer du couloir du fleuve Congo. Cah. ORSTOM ser. *Ent Med Parasitol* Vol XIX(1): 33-40.

- 
- <sup>62</sup> Sahlas, D.J., MacLean, J.D., Janevski, J. and Detsky, A.S. (2002). Clinical problem-solving: out of Africa. *N Engl J Med* 347(10): 749-753.
- <sup>63</sup> Bertrand, D., Serie, F., Kone, I., Campaore, L., Sentilhes, and Philippe, J. (1973). Symptomatology générale de la trypanosomiase humaine africaine au moment du dépistage. *Med Afr Noire* 20(4): 300-312.
- <sup>64</sup> Edan, G. (1979). Signes cliniques et biologiques des trypanosomiasés à *T.b. gambiense* vues au stade d'atteinte méningo-encéphalique. *Med Trop* 39(5): 499-507.
- <sup>65</sup> Boa, Y.F., Traoré, M.A., Doua, F., Kouassi-Traoré, M.T., Kouassi, B.E. and Giordano, C. (1988). Les différents tableaux cliniques actuels de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense*. Analyse de 300 dossiers des foyers de Daloa, Côte d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81: 427-444.
- <sup>66</sup> Gear, J.H.S. and Miller, G.B. (1986). The clinical manifestations of Rhodesian trypanosomiasis: an account of cases contracted in the Okavango swamps of Botswana. *Am J Trop Med Hyg* 35(6): 1146-1152.
- <sup>67</sup> Welde, B.T., Chumo, D.A., Reardon, M.J., Mwangi, J. Asenti, A., Mbwabi, D., Abinya, A., Wanyama, L. and Smith, D.H. (1989). Presenting features of Rhodesian sleeping sickness patients in the Lambwe Valley, Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 83(suppl.1): 73-89.
- <sup>68</sup> Gelfand, M., Backie, W.K., Olivier, P.R. and Linington, A.A. (1983). The erythematous macopapular eruption in acute trypanosomiasis. Report of a case. *Central Afr J Med* Vol. 29(2): 26-28.
- <sup>69</sup> Ormerod, W.E. (1991). Hypothesis: The significance of Winterbottom's sign. *J Trop Med Hyg* 94(5): 338-340.
- <sup>70</sup> Reijer, P.J. and Beckers, E.J.M. (1982). *Rhodesiense trypanosomiasis*, complicated by ascites. A case report. *Trop Geog Med* 34: 274-276.

- 
- <sup>71</sup> Chisi, J.E., Misiri, H., Zverev, Y., Nkhoma, A. and Sternberg, J.M. (2004). Anaemia in human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *East Afr Med J* 81(10): 505-508.
- <sup>72</sup> Jenkins, G.C. and Facer, C.A. (1985). Haematology of African trypanosomiasis. In Tizard I (ed.) *Immunology and Pathogenesis of Trypanosomiasis*. Boca Raton: CRC Press pp: 13-44.
- <sup>73</sup> Molyneux, D.H., Pentreath, V. and Doua, F. (1996). African trypanosomiasis in man. In: Manson's Tropical Diseases, Cook GC (editor). 20<sup>th</sup> ed. London: WB Saunders Company, pp: 1185.
- <sup>74</sup> Greenwood, B.M., Whittle, H.C. (1976). Coagulation studies in Gambian trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 25(3): 390-394.
- <sup>75</sup> Ertrand, E., Baudin, L., Vacher, P., Sentilhers, L., Ducasse, B. and Veyret, V. (1967). L'atteinte du coeur dans 100 cas de trypanosomiase africaine à *Trypanosoma gambiense*. *Arch Mal Coeur* 10: 1520-1531.
- <sup>76</sup> Bertrand, E. Sentilhes, L., Baudin, L., Barabe, P. and Aye, H. (1969). Troubles de la conduction dans la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma gambiense*. *Arch Mal Coeur* 2: 247-253.
- <sup>77</sup> Bertrand, E., (1987). Les atteintes cardiaques au cours de la trypanosomiase humaine africaine. *Med Trop* 47(1): 91-94.
- <sup>78</sup> Hublart, M. Lagouche, L., Racadot, Boersma, A., Degand, P., Noireau, F., Lemesre, J.L. and Toudic, A. (1988). Fonction endocrine et trypanosomiase africaine. Bilan de 79 cas. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81: 467-468.
- <sup>79</sup> Noieau, F., Apembet, J.D. and Frézil, J.L. (1988). Revue clinique des troubles endocrins observés chez l'adulte trypanosomé. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81: 464-467.
- <sup>80</sup> Boersma, A., Noireau, F., Hublart, M., Boutignon, F., Lemesre, J.L, Rocadort, A. and Degan, P. (1989). Gonodotropic axis and *Trypanosoma brucei gambiense* infection. *Ann Soc Belg Med Trop* 69(2): 127-135.

- 
- <sup>81</sup> Emeh, J.K. and Nduka, E.U. (1983). Circulating serum levels of gonadotropins in Gambian sleeping sickness. *IRCS Medical Science: Biochemistry* 11: 411.
- <sup>82</sup> Soudan, B., Boersma, A., Degand, P. and Tetaert, D. (1993). Hypogonadism induced by African trypanosomes in humans and animals. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 104(4): 757-763.
- <sup>83</sup> Petzke, F., Heppner, C., Mbulamberi, D., Winkelmann, W., Chrousos, G.P., Allolio, B. and Reincke, M. (1996). Hypogonadism in Rhodesian sleeping sickness: evidence for acute and chronic dysfunction of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Fertil Steril* 65(1): 68-75.
- <sup>84</sup> Boersma, A., Hublart, M., Boutignon, F., Noireau, F., Lemesre, J.L., O'Herbomez, M. and Degand, P. (1989). Alterations in thyroid function in patients with *Trypanosoma brucei gambiense* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83(2): 208-209.
- <sup>85</sup> Reincke, M., Allolio, B., Petzke, F., Heppner, C., Mbulamberi, D., Vollmer, D., Winkelmann, W. and Chrousos, G.P. (1993). Thyroid dysfunction in African trypanosomiasis: a possible role for inflammatory cytokines. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39(4): 455-461.
- <sup>86</sup> Postema, P.T.E., Groote, V. R., Docter, R., Krenning, E.P. Raadt, P. de, Lamberts, S.W.J. and Heinnemann, G. (1988). Involvement of the endocrine system in human African trypanosomiasis. In OUA/CSTR pp: 174-175.
- <sup>87</sup> Reincke, M., Arlt, W., Heppner, C., Petzke, F., Chrousos, G.P. and Allolio, B. (1998). Neuroendocrine dysfunction in African trypanosomiasis. The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 840: 809-821.
- <sup>88</sup> Buguet, A. (1997). Circadian disorders in sleeping sickness. *Neurol Infect Epidemiol* 2: 39-47.



- 
- <sup>89</sup> Tapie, P., Buguet, A., Tabaraud, F., Bogui, P., Doua, F. and Bert, J. (1996). Electroencephalographic and polygraphic features in 24-hour recordings in sleeping sickness and healthy African subjects. *J Clin Neurophysiol* 13: 339-344.
- <sup>90</sup> Poltera, A.A. (1985). Pathology of human African trypanosomiasis with reference to experimental African trypanosomiasis and infections of the central nervous system. *Br Med Bull* 41: 169-174.
- <sup>91</sup> Nkanga, N.G., Kazadi, K., Kazyumba, G.L. and Dechef, G. (1988). Signes cliniques neurologiques de la trypanosomiase humaine africaine au stade méningo-encéphalitique. (À propos de 23 cas). *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81(3 bis): 449-458.
- <sup>92</sup> Nozais, J.P. (1988). Mais où est donc passée la "clé" de Kérandel? *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 83(3 bis): 477-479.
- <sup>93</sup> Khonde, N., Pepin, J., Niyonsenga, T., Milord, F. and De Wals, P. (1995). Epidemiological evidence for immunity following *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 607-611.
- <sup>94</sup> Fischer, A., Simarro, P.P., Franco, J.R., Becher, H. and Steverding, D. (2001). Increased trypanolytic activity in sera of sleeping sickness patients after chemotherapy. *Trop Med Int Health* 6(12): 1070-1074.
- <sup>95</sup> OMS (1983). Manuel de lutte contre la trypanosomiase. Genève.
- <sup>96</sup> Jannin, J., Moulia-Pelat, J.P., Chanfreau, B., Penchenier, L., Louis, J.P., Nzaba, P., de La Baume, F.E., Eozenou, P. and Cattand, P. (1993). Trypanosomiase humaine africaine: étude d'un score de présomption de diagnostic au Congo. *Bull World Health Organ* 71 (2): 215-222.
- <sup>97</sup> Wéry, M. and Mulumba, M.P. (1989). Detection of *Trypanosoma brucei gambiense* in the host and alternative sleeping sickness diagnostic approaches. *Ann Soc Belg Med Trop Suppl.* 1: 181-187.

- 
- <sup>98</sup> Woo, P.T. (1970). The haematocrit centrifuge technique for the diagnosis of African trypanosomiasis. *Acta Trop* 27(4): 384-386.
- <sup>99</sup> Woo, P.T. (1971). Evaluation of the haematocrit centrifuge and other techniques for the field diagnosis of human trypanosomiasis and filariasis. *Acta Trop* 28: 298-303.
- <sup>100</sup> Sachs, R. (1984). The superiority of miniature Anion-Exchange Centrifugation technique for detecting low grade trypanosome parasitemias. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78(5): 694-696.
- <sup>101</sup> Zillmann, U., Konstantinov, S.M., Berger, M.R. and Braun, R. (1996). Improved performance of the anion-exchange centrifugation technique for studies with human infective African trypanosomes. *Acta Trop* 62: 183-187.
- <sup>102</sup> Bailey, J.W. and Smith, D.H., (1992). The use of the acridine orange QBC® technique in the diagnosis of African trypanosomiasis. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 86(1): 42-45.
- <sup>103</sup> Bailey, J.W. and Smith, D.H. (1994). The quantitative buffy coat for the diagnosis of trypanosomes. *Trop Doctor* 24: 54-56.
- <sup>104</sup> Ancelle, T., Paugam, A., Bourlioux, F., Merad, A. and Vigier, J.P. (1997). Détection des trypanosomes dans le sang par la technique du *quantitative buffy coat* (QBC): évaluation expérimentale. *Med Trop* 57: 245-248.
- <sup>105</sup> Cohen, M.B., Miller, T.R. and Bottles, K. (1986). Classics in cytology: note on fine needle aspiration of the lymphatic glands in sleeping sickness. (Letter). *Acta Cytol* 30(4): 451-452.
- <sup>106</sup> Wu, S.H. (1985). African human trypanosomiasis in Southern Sudan: report of 77 cases. *Chinese Med J* 98: 37-41.
- <sup>107</sup> Laveran, A. and Mesnil, F. (1912). Trypanosomiase humaine ou maladie du sommeil. In *Trypanosomes et trypanosomiasis*, Paris: Masson et Cie, pp. 673-795.

- 
- <sup>108</sup> Cattand, P., Miezán, B. T. and de Raadt, P. (1988). Human African trypanosomiasis: use of double centrifugation of cerebrospinal fluid to detect trypanosomes. *Bull World Health Organ* 66(1): 83-86.
- <sup>109</sup> Miezán, T.W., Meda, H.A., Doua, F., Djé, N.N., Lejon, V. and Büscher, P. (2000). Single centrifugation of cerebrospinal fluid in a sealed Pasteur pipette for simple, rapid and sensitive detection of trypanosomes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 293.
- <sup>110</sup> Wery, M. (1984). Revue des méthodes de diagnostic et de traitement. Dans: Smith Kline-RIT, 1984 pp. 25-29.
- <sup>111</sup> Dukes, P., Rickman, L.R., Killick-Kendrich, R., Kakoma, I., Wurapa, F.K., de Raadt, P. and Morrow, R. (1984). A field comparison of seven diagnostic techniques for human trypanosomiasis in the Luangwa Valley, Zambia. *Tropenmed Parasitol* 35(3): 141-147.
- <sup>112</sup> Aerts, D., Truc, P., Penchenier, L., Claes, Y. and Le Ray, D., (1992). A kit for in vitro isolation of trypanosomes in the field: first trial with sleeping sickness patients in the Congo Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 394-395.
- <sup>113</sup> Truc, P., Aerts, D., Mcnamara, J.J., Claes, Y., Allingham, R., Le Ray, D. and Godfrey, D.C. (1992). Direct isolation in vitro of *Trypanosoma brucei* from man and other animals and its potential value for diagnosis of Gambian trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 627-629.
- <sup>114</sup> Truc, P. (1996). A miniature kit for the in vitro isolation of *Trypanosoma brucei gambiense*: a preliminary field assessment on sleeping sickness patients in Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90: 246-247.
- <sup>115</sup> Cattand, P. (1987). Human African trypanosomiasis: assessment of serological methods in *T.b. gambiense* sleeping sickness. Thesis M.Sc, Salford University, RU.

---

<sup>116</sup> Arbyn, M. (1993). Etat actuel de la connaissance sur les méthodes de dépistage et de diagnostic de la maladie du sommeil. Mémoire pour l'obtention du grade de Master of Science en Sciences Biomédicales Tropicales. Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold. Antwerpen.

<sup>117</sup> Magnus, E., Vervoort, T. and van Meirvenne, N. (1978). A card agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for the serological diagnosis of *T. b. gambiense* trypanosomiasis. *Ann Soc Belg Med Trop* 58: 169-176.

<sup>118</sup> Zillman, V. and Albiez, E.J. (1986). The Testryp CATT: a field study on gambiense sleeping sickness in Liberia. *Trop Med Parasitol* 37(4): 390-392.

<sup>119</sup> Pepin, J. Guern, C. Mercier, D. And Moore, P. (1986). Utilisation du Testryp CATT pour le dépistage de la trypanosomiase à Nioki, Zaire. *Ann Soc Belg Med Trop* 66(3): 213-224.

<sup>120</sup> Bafort, J.M., Schutte, C.H. and Gathiram, V. (1986). Specificity of the Testryp CATT in a non-sleeping sickness area of Africa. *S Afr Med J* 69(9): 541-542.

<sup>121</sup> Noireau, F. and Gouteaux, J.P. (1987). Valeur diagnostique du test d'agglutination sur carte (Testryp CATT) dans le dépistage de masse de la trypanosomiase humaine au Congo. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 80(5): 797-803.

<sup>122</sup> Noireau, F., Lemesre, J.L., Nzoukoudi, M.Y., Louembet, M.T., Gouteaux, J.P. and Frézil, J.L. (1988). Serodiagnosis of sleeping sickness in the Republic of Congo: comparison of indirect immunofluorescent antibody test and card agglutination test. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82(2): 237-240.

<sup>123</sup> Büsher, P., Praelants, D., Magnus E., Vervoort., T. and Van Meirvenne, N. (1991). An experimental latex agglutination test for antibody detection in human African trypanosomiasis. *Ann Soc Belg Med Trop* 71: 267-273.

- 
- <sup>124</sup> Büsher, P., Lejon, V., Magnus, E. and Van Meirvenne, N. (1999). Improved latex agglutination test for detection of antibodies in serum and cerebrospinal fluid of *Trypanosoma brucei gambiense* infected patients. *Acta Trop* 73: 11-20.
- <sup>125</sup> Truc, P., Lejon, V., Magnus, E., Jamonneau, V., Nangouma, A., Verloo, D., Penchenier, L. and Büsher, P. (2002). Evaluation of the micro-CATT, CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* and LATEX/*T.b. gambiense* methods for serodiagnosis and surveillance of human African trypanosomiasis in West and Central Africa. *Bull World Health Organ* 80(11): 882-886.
- <sup>126</sup> Penchenier, L., Grébaut, F., Njokou, V., Eboo, E. and Büsher, P. (2003). Evaluation of LATEX/*T.b. gambiense* for mass screening of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Central Africa. *Acta Trop* 85: 31-37.
- <sup>127</sup> Magnus, E., Lejon, V., Bayon, D., Buyse, D., Simarro, P., Verloo, D., Vervoort, T., Pansaerts, R., Büscher, P. and Van Meirvenne, N. (2002). Evaluation of an EDTA version of CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* for serological screening of human blood samples. *Acta Trop* 81: 7-12.
- <sup>128</sup> Miezan, T., Doua, F., Cattand, P. and De Raadt, P. (1991). Evaluation du Testryp CATT appliqué au sang prélevé sur papier filtre et au sang dilué, dans le foyer de trypanosomiase à *Trypanosoma brucei gambiense* en Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ* 69(5): 603-606.
- <sup>129</sup> Chappuis, F., Pittet, A., Bovier, P.A., Adams, K., Godineau, V., Hwang, S.Y., Magnus, E. and Büscher, P. (2002). Field evaluation of the CATT/*Trypanosoma brucei gambiense* on blood-impregnated filter papers for diagnosis of human African trypanosomiasis in southern Sudan. *Trop Med Int Health* 7(11): 942-948.
- <sup>130</sup> Wéry, M., Wéry-Paskoff, S. and Van Wettere, P. (1970). The diagnosis of human African Trypanosomiasis (*Trypanosoma gambiense*) by the use of fluorescent antibody test. I Standardization of an easy technique to be used in mass surveys. *Ann Soc Belg Med Trop* 50(5): 613-634.

- 
- <sup>131</sup> Wéry, M., Van Wettere, P., Wéry-Paskoff, S., Van Meirvenne, N. and Masateva, M. (1970). The diagnosis of human African Trypanosomiasis (*Trypanosoma gambiense*) by the use of fluorescent antibody test. II First results of field application. *Ann Soc Belg Med Trop* 50(6): 711-730.
- <sup>132</sup> Frézil, J.L. and Coulm, J. (1977). Etude en immunofluorescence indirecte de 200 cas de trypanosomiase à *Trypanosoma gambiense*. *Bull Soc Pathol Exo Filiales* 70(1): 65-74.
- <sup>133</sup> Frézil, J.L., Coulm, J. and Alary, J.C. (1977). L'immunofluorescence indirecte et la stratégie de la lutte contre la trypanosomiase humaine en Afrique Centrale. *Med Trop* (3): 285-289.
- <sup>134</sup> Kakoma, I., Bulsara, M., Boatin, B. and Wurapa, F.K. (1985). Diagnostic value of the indirect immunofluorescent antibody test for trypanosomiasis in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 34: 69-72.
- <sup>135</sup> Nantulya, V.M. (1988). Immunodiagnosis of rhodesiense sleeping sickness: detection of circulating trypanosomal antigens in sera and cerebrospinal fluid by enzyme immunoassay using a monoclonal antibody. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81(3): 511-512.
- <sup>136</sup> Nantulya, V.M., Doua, F. and Molisho, S. (1992). Diagnosis of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness using an antigen detection enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 86(1): 42-45.
- <sup>137</sup> Komba, E., Odiit, M., Mbulamberi, D.B., Chimfwembe, E. C. and Nantulya, V. M. (1992). Multicentre evaluation of an antigen-detection ELISA for the diagnosis of *Trypanosoma brucei rhodesiense* sleeping sickness. *Bull World Health Organ* 70 (1): 57-61.
- <sup>138</sup> Lejon, V., Büsher, P., Magnus, E., Moons, I., Wouters, I. and Van Meirvenne, N. (1998). A semi-quantitative ELISA for detection of *Trypanosoma brucei gambiense* specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients. *Acta Trop* 69:151-164.

- 
- <sup>139</sup> Lejon, V., Kwete, J. and Büscher, P. (2003). Towards saliva-based screening for sleeping sickness? *Trop Med Int Health* 8(7): 585-588.
- <sup>140</sup> Bromidge, T., Gibson, W., Hudson, K. and Dukes, P. (1993). Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* by PCR amplification of variant surface glycoprotein genes. *Acta Trop* 53: 107-119.
- <sup>141</sup> Mathieu-Daude, F., Bicart-See, A., Bosseno, M.F., Breniere, S.F. and Tibayrenc, M. (1994). Identification of *Trypanosoma brucei gambiense* group I by a specific kinetoplast DNA probe. *Am J Trop Med Hyg* 50(1): 13-19.
- <sup>142</sup> Penchenier, L., Dumas, V., Grebaut, P., Reifemberg, J.M. and Cuny, G. (1996). Nouvelle technique de preparation du sang, applicable sur le terrain, pour le diagnostic des trypanosomoses humaines et animales par PCR. *Bull liais doc OCEAC* 29(4): 45-49.
- <sup>143</sup> Kyambadde, J.W., Enyaru, J.C.K., Matovu, E., Odiit, M. and Carasco, J.F. (2000). Detection of trypanosomes in suspected sleeping sickness patients in Uganda using the polymerase chain reaction. *Bull World Health Organ* 78(1): 119-124.
- <sup>144</sup> Penchenier, L., Simo, G., Grébaut, P., Nkinin, S., Laveissière, C. and Herder, S. (2000). Diagnosis of human trypanosomiasis, due to *Trypanosoma brucei gambiense* in central Africa, by the polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 392-394.
- <sup>145</sup> Kabiri, M., Franco, J.R., Simarro, P.P., Ruiz, J.A., Sarsa, M. and Steverding, D. (1999). Detection of *Trypanosoma brucei gambiense* in sleeping sickness suspects by PCR amplification of expression-site-associated genes 6 and 7. *Trop Med Int Health* 4(10): 658-661.
- <sup>146</sup> Becker, S., Franco, J.R., Simarro, P.P., Stich, A., Abel, P.M. and Steverding D. (2004) Real-time PCR for detection of *Trypanosoma brucei* in human blood samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 50(3):193-199.

---

<sup>147</sup> Papadopoulos, M.C., Abel, P.M., Agranoff, D., Stich, A., Tarelli, E., Bell, B.A., Planche, T., Loosemore, A., Saadoun, S., Wilkins, P. and Krishna, S. (2004). A novel and accurate diagnostic test for human African trypanosomiasis. *Lancet* 363(9418):1358-1363.

<sup>148</sup> Van Nieuwenhove, S. (1999). Present strategies in the treatment of human African trypanosomiasis. In *Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness*, M.Dumas, B.Bouteille, and A.Buguet, eds. (Paris: Springer), pp. 253-281.

<sup>149</sup> Doua, F., Miezán, T.W., Sanon, J.R., Boa, F. and Baltz, T. (1996). The efficacy of pentamidine in the treatment of early-late stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 55: 586-588.

<sup>150</sup> Meulemans, O. (1960). Determination of total protein in spinal fluid with sulfosalicylic acid and trichloroacetic acid. *Clin Chim Acta* 5: 757-761.

<sup>151</sup> Sicard, J.A. and Cataloube, P. (1916). Rachialbuminomètre. *Bull Mem Soc Hop Paris* 40: 481-483.

<sup>152</sup> Nesbitt, J., Saluer, D. and Culpepper, R. (1978). Use of the Bradford dye-binding method for cerebrospinal fluid and urine total protein determinations. *J Am Med Technol* 40: 278-279.

<sup>153</sup> Smith, D.H., Bailey, J.W. and Welde, B.T. (1989). Immunodiagnostic tests on cerebrospinal fluid in the diagnosis of meningoencephalitic *Trypanosoma brucei rhodesiense* infection. *Ann Trop Med Parasitol* 83: 91-97.

<sup>154</sup> Büscher, P., Lejon, V., Magnus, E. and Van Meirvenne, N. (1999). Improved latex agglutination test for detection of antibodies in serum and cerebrospinal fluid of *Trypanosoma brucei gambiense* infected patients. *Acta Trop* 73: 11-20.



---

<sup>155</sup> Bisser, S., Bouteille, B., Sarda, J., Stanghellini, A., Ricard, D., Jauberteau, M.O., Marchan, F., Dumas, M. and Breton, J.C. (1997). Apport des examens biochimiques dans le diagnostic de la phase nerveuse de la trypanosomose humaine. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 90: 321-326.

<sup>156</sup> Lejon, V., Büscher, P., Sema, N.H., Magnus, E. and Van Meirvenne, N. (1998). Human African trypanosomiasis: a latex agglutination field test for quantifying IgM in cerebrospinal fluid. *Bull World Health Organ* 76(6): 553-558.

<sup>157</sup> Lejon, V., Legros, D., Richer, M., Ruiz, J.A., Jamonneau, V., Truc, P., Doua, F., Dje, N., N'Siesi, F.X., Bisser, S., Magnus, E., Wouters, I., Konings, J., Vervoort, T., Sultan, F. and Büscher, P. (2002). IgM quantification in the cerebrospinal fluid of sleeping sickness patients by a latex card agglutination test. *Trop Med Int Health* 7(8): 685–692.

<sup>158</sup> Bisser, S., Ayed, Z., Bouteille, B., Stanghellini, A., Breton, J.C., Dumas, M., and Jauberteau, M.O. (2000). Central nervous system involvement in African trypanosomiasis: presence of anti-galactocerebroside antibodies in patients' cerebrospinal fluid. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 225-226.

<sup>159</sup> OMS. (1979). Les trypanosomiasis africaines. Rapport d'un comité d'experts de l'OMS et une consultation d'experts de la FAO. Série rapports techniques 635. Genève.

<sup>160</sup> Cheson, B.D., Levine, A.L., Mildvan, D., Kaplan, L.D., Wolfe, P., Rios, A., Groopman, J. Gill, P., Volberding, P.A., Poiesz, B.J., Gottlieb, M., Holden, H., Volsky, D.J., Silver, S.S. and Hawkins, M.J. (1987). Suramin therapy in AIDS and related disorders. Report of the US suramin working group. *JAMA* 258: 1347-1351.

<sup>161</sup> Burri, C. and Blum, J. (1996). A case of reactive encephalopathy after treatment with suramin of stage I sleeping sickness. *Trop Med Int Health* 1: A36.

- 
- <sup>162</sup> Van Hoof, L., Henrard, C. and Peel, E. (1944). Pentamidine in the prevention and treatment of trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 37: 271-280.
- <sup>163</sup> Sands, M., Kron, M.A. and Brown, K.B. (1985). Pentamidine: a review. *Rev Infect Dis* 7(5): 625-634.
- <sup>164</sup> Doua, F. and Boa Yapo, F. (1993). Human trypanosomiasis in the Ivory Coast: therapy and problems. *Acta Trop* 54: 163-168.
- <sup>165</sup> Friedheim, E.A.H. (1949). Mel B in the treatment of human trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 29: 173-180.
- <sup>166</sup> OMS (1986) Epidemiología y control de la tripanosomosis africana. Informe de un comité de expertos. Serie de informes técnicos. Ginebra, OMS. 739.
- <sup>167</sup> Haller, L., Adams, H., Merouze, F. and Dago, A. (1986). Clinical and pathological aspects of human African trypanosomiasis (*T.b. gambiense*) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy. *Am J Trop Med Hyg* 35: 94-99.
- <sup>168</sup> Jennings, F.W., McNeil, P.E., Ndung'u, J.M. and Murray, M. (1989). Trypanosomiasis and encephalitis: possible aetiology and treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83(5): 518-519.
- <sup>169</sup> Hunter, C.A., Jennings, F.W., Adams, J.H., Murray M. and Kennedy, P.G.E. (1992). Subcurative chemotherapy and fatal post-treatment reactive encephalopathies in African trypanosomiasis. *Lancet* 339: 956-958.
- <sup>170</sup> Jennings, F.W., Hunter, C.A., Kennedy, P.G. and Murray, M. (1993). Chemotherapy of *Trypanosoma brucei* infection of the central nervous system: the use of a rapid chemotherapeutic regimen and the development of post-treatment encephalopathies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87(2): 224-226.

- 
- <sup>171</sup> Pepin, J. and Milord, F. (1991). African Trypanosomiasis and drug - induced encephalopathy: risk factors and pathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85(5): 222-224.
- <sup>172</sup> Keiser, J., Ericsson, O. and Burri, C. (2000). Investigations of the metabolites of the trypanocidal drug melarsoprol. *Clin Pharmacol Ther* 67(5): 478-488.
- <sup>173</sup> Pépin, J. Tetreault, L. and Gervais, C. (1985). Utilisation des corticostéroïdes oraux dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine: une enquête retrospective à Nioki. Zaire. *Ann Soc Belg Med Trop* 65(1): 17-29.
- <sup>174</sup> Pépin, J., Guern, C., Ethier, L., Milord, F., Mpia, B. and Mansinsa, D. (1989). Trial of prednisolone for prevention of melarsoprol-induced encephalopathy in gambiense sleeping sickness. *Lancet* 1(8649): 1246-1250.
- <sup>175</sup> Ancelle, T., Barret, B., Flachet, L. and Moren, A. (1994). [2 epidemics of arsenical encephalopathy in the treatment of trypanosomiasis, Uganda, 1992-1993]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 87(5): 341-346.
- <sup>176</sup> Pépin, J., Milord, F., Khonde, A., Niyonsenga, T., Loko, L., Mpia, B. and Del Wals, P. (1995). Risk factors for encephalopathy and mortality during melarsoprol treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(1): 92-97.
- <sup>177</sup> Blum, J., Nkunku, S. and Burri, C. (2001). Clinical description of encephalopathic syndromes and risk factors for their occurrence and outcome during melarsoprol treatment of human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 6(5): 390-400.
- <sup>178</sup> Ginoux, P.Y., Bissadidi, N. and Frézil, J.L. (1984). Accidents observés lors du traitement de la trypanosomiase au Congo. *Med Trop* 44(4): 351-355.

- 
- <sup>179</sup> Arroz, J.O. (1987). Melarsoprol and reactive encephalopathy in *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81(2): 192.
- <sup>180</sup> Adams, J.H., Haller, L., Boa, F.Y., Doua, F., Dago, A. and Konian, K. (1986). Human African trypanosomiasis (*T.b. gambiense*), a study of 16 fatal cases of sleeping sickness with some observations on acute reactive arsenical encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12(1): 81-94.
- <sup>181</sup> Veeken, H.J.G.M., Ebeling, M.C.A. and Domans, W.M.V. (1989). Trypanosomiasis in a rural hospital in Tanzania. A retrospective study of its management and the results of treatment. *Trop Geogr Med* 41(2): 113-117.
- <sup>182</sup> Sina, G.C., Triolo, N. Gramet, B. and Suh Bandu, M. (1982). L'adrénaline dans la prévention et le traitement des accidents de l'arsobalthérapie. À propos de 776 cas de trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense* traités dans les formations sanitaires de Fontem. *Med Trop* 42: 531-536.
- <sup>183</sup> Nkanga, N.G., Mutombo, L, Kazidi, K. and Kaayumba, G.L. (1988). Neuropathies arsénicales après traitement de la trypanosomiase humaine au mélarsoprol. *Med Afr Noire* 35: 73-76.
- <sup>184</sup> Grau Junyent, J.M, Rozman, C., Corachan, M., Estruch, R. and Urbano-Marquez, A. (1987). An unusual course of West African trypanosomiasis in a Caucasian man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81(6): 931-932.
- <sup>185</sup> Van Nieuwenhove, S. and Declercq, J. (1983). Nifurtimox treatment in the late stage of gambiense sleeping sickness. In OUA/STRC pp: 206-208.
- <sup>186</sup> Moens, F., De-Wilde, M. and Nagto, K. (1984). Essai de traitement au nifurtimox de trypanosomiase humaine africaine. *Ann Soc Belg Med Trop* 64(1): 37-43.

- 
- <sup>187</sup> Van Nieuwenhove, S. (1988). Nifurtimox in late-stage arsenical-refractory *gambiense* sleeping sickness. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81(3bis): 650
- <sup>188</sup> Pepin, J., Milord, F., Mpia, B., Meurice, F., Ethier, L., Degroof, D. and Bruneel, H. (1989). An open trial of nifurtimox for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in central Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 83(4): 514-517.
- <sup>189</sup> Van Nieuwenhove, S. (1992). Advances in sleeping sickness therapy. *Ann Soc Belge Med Trop* 72: 39-51.
- <sup>190</sup> Doua, F., Boa, F.Y., Schechter, P.J. and de Raadt, P. (1991). Résultats d'une étude randomisée de deux modes de traitement au DFMO portant sur 60 cas de THA à *T.b. gambiense*. Dans : OUA/CSTR pp: 255-258.
- <sup>191</sup> Burri, C. and Brun, R. (2003). Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* 90: S49-S52.
- <sup>192</sup> Van Nieuwenhove, S. (1988). Oral eflornithine (DFMO) therapy in late-stage arsenical-refractory *gambiense* sleeping sickness. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 81(3 bis): 608.
- <sup>193</sup> Van Nieuwenhove, S., Schechter, P.J., Declercq, J., Bone, G., Burke, J. and Sjoerdsma, A. (1985). Treatment of gambiense sleeping sickness in the Sudan with oral DFMO (DL-alpha-difluoromethylornithine), an inhibitor of ornithine decarboxylase: first field trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 79: 692-698.
- <sup>194</sup> Milord, F., Pépin, J., Loko, L., Ethier, L. and Mpia, B. (1992). Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet* 340: 652-655.
- <sup>195</sup> De Groof, D., Bruneel, H., Musumari, T.S. and Ruppel, J.F. (1992). Traitement de la maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* avec le DL-alpha-difluoromethylornithine (DFMO) dans un hôpital rural au Zaire. *Med Trop* 52(4): 369-375.

- 
- <sup>196</sup> Doua, F., Boa, F.Y., Schechter, P.J., Miézan, T.W., Didier, D., Sanon, S.R., de Raadt, P., Haegele, K.D., Sjoerdsma, A. and Konian, K. (1987). Treatment of human late stage gambiense trypanosomiasis with  $\alpha$ -difluoromethylornithine (eflornithine): efficacy and tolerance in 14 cases in Côte d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 37(3): 525-533.
- <sup>197</sup> Taelman, H., Schechter, P.J., Marcelis, L., Sonnet, J., Kazyumba, G., Dasnoy, J., Haegelle, K.D., Sjoerdsma, A. and Wéry, M. (1987). Difluoromethylornithine, an effective new treatment of Gambian trypanosomiasis. *Am J Med* 82: 607-614.
- <sup>198</sup> Pepin, J., Milord, F., Guern, C. and Schechter, P.J. (1987). Difluoromethylornithine for arseno-resistant *Trypanosoma brucei gambiense*. *Lancet* 2(8573): 1431-1433.
- <sup>199</sup> Eozenou, P., Jannin, J. Ngampo, S., Carme, B., Tell, G.P. and Schechter, J.P. (1989). Essai de traitement de la trypanosomiase à *T.b. gambiense* par l'eflornithine en République Populaire du Congo. *Med Trop* 49(2): 149-154.
- <sup>200</sup> Benhamou, P.H., Cahndenier, J., Schechter, P.J., Epellbaum, H., Tell, G. Haegele, K.D., Pantard, J.C. and Puissan, C. (1989). Trypanosomiase africaine de l'enfant traitée par eflornithine. *Press Med* 18(24): 1199-1202.
- <sup>201</sup> Chappuis, F., Udayraj, N., Stietenroth, K., Surur, E., Chamorel, M., Meussen, A. and Bovier, P.A. (2003). Feasibility and safety of 14 days intravenous eflornithine for the treatment of Human African Trypanosomiasis (*T.b. gambiense*) in South Sudan and comparison with an historical cohort of 990 patients treated with melarsoprol. AU/SCTR pp: 247-251.
- <sup>202</sup> Franco, J.R., Godfrey, G., Mwanza, J., Hilfer, S. and Diefenhadrtd, A.W. (2003). One year of sleeping sickness control program in Yei County (Southern Sudan). AU/SCTR pp: 299-305.

- 
- <sup>203</sup> Prioto G, Fursa I.B and Burke B (2003). Effectiveness and tolerability of eflornithine among 1058 trypanosomiasis patients in Ibba, South Sudan. *AU/SCTR* pp: 306-317.
- <sup>204</sup> Noireau, F., Brun-Vezinet, F., Larouze, B., Nzoukoudi, M.Y. and Gouteux, J.P. (1987). Absence of relationship between human immunodeficiency virus 1 and sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81: 1000.
- <sup>205</sup> Louis, J.P, Moulia-Pelat, J.P., Jannin, J., Asonganyi, T., Hengy, C., Trebucq, A., Noutoua, J. and Cattand, P. (1991). Absence of epidemiological inter-relations between HIV infection and African human trypanosomiasis in Central Africa. *Trop Med Parasitol* 42: 155.
- <sup>206</sup> Pepin, J., Ethier, L., Kazadi, C., Milord, F. and Ryder, R. (1992). The impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology and treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Nioki, Zaire. *Am J Trop Med Hyg* 47(2): 133-140.
- <sup>207</sup> Meda, H.A., Doua, F., Laveissière, C., Miézan, T.W., Gaens, E., Brattegaard, K., De Muynck, A. and De Cock, K.M. (1995). Human immunodeficiency virus infection and human African trypanosomiasis: a case-control study in Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 639-643.
- <sup>208</sup> Bitonti, A.J., MacCann, P.P. and Sjoerdsma, A. (1988). Necessity of antibody response in the treatment of African trypanosomiasis with alpha-difluoromethylornithine. *Biochem Pharmacol* 35: 331-334.
- <sup>209</sup> Keiser, J., Stich, A. and Burri, C. (2001). New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends in Parasitology* 17(1): 42-49.
- <sup>210</sup> Legros, D., Olliver, G., Gastellu-Etchegorry, M., Paquet, C., Burri, C., Jannin, J. and Büsher, P. (2002). Treatment of human African trypanosomiasis –present situation and needs for research and development. *Lancet Infect Dis* 2(7): 437-440.

- 
- <sup>211</sup> Gichuki, C.W., Burri, C., Kamau, D.M., Ndung'u, J.M. and Brun, R. (1999). Investigation on the clinical efficacy against *T. rhodesiense* infection and pharmacokinetics of the novel compound SIPI 1029 in African green (vervet) monkeys. OUA/SCTR pp: 93-95.
- <sup>212</sup> Yeates, C. (2003). DB-289 Immtech International. *IDrugs* 6(11): 1086-1093.
- <sup>213</sup> Enanga, B. et al. (2000). Pharmacokinetics, metabolism and excretion of megazol in a *Trypanosoma brucei gambiense* primate model of human African trypanosomiasis. Preliminary study. *Arzneimittelforschung* 50: 158-162.
- <sup>214</sup> Nesslany, F., Brugier, S., Mouriès, M.A., Le Curieux, F., and Marzin, D. (2004). In vitro and in vivo chromosomal aberrations induced by megazol. *Mutation Research* 560: 147-158.
- <sup>215</sup> Burri, C., Baltz, T., Giroud, C., Doua, F., Welker, H.A. and Brun, R. (1993). Pharmacokinetic properties of the trypanocidal drug melarsoprol. *Chemotherapy* 39: 225-234.
- <sup>216</sup> Burri, C., Onyango, J.D., Auma, J.E., Burudi, E.M. and Brun, R. (1994). Pharmacokinetics of melarsoprol in uninfected vervet monkeys. *Acta Trop* 58: 35–49.
- <sup>217</sup> Burri, C., Nkunku, S., Merolle, A., Smith, T., Blum, J. and Brun, R. (2000). Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomised trial. *Lancet* 355: 1419-1425.
- <sup>218</sup> Schmid, C., Nkunku, S., Merolle, A., Vounatsou, P. and Burri, C. (2004). Efficacy of 10-day melarsoprol schedule 2 years after treatment for late-stage gambiense sleeping sickness. *Lancet* 364: 789-790.



- 
- <sup>219</sup> Schmid, C., Richer, M., Miaka, M., Bilenge, M., Josenando, T., Chappuis, F., Manthelot, C.R., Nangouma, A., Doua, F., Asumu, P.N., Simarro, P.P. and Burri, C. (2005). Effectiveness of a 10-day melarsoprol schedule for the treatment of late-stage human African trypanosomiasis: Confirmation from a multinational study (IMPAMEL II). *J Infect Dis* 191: 1922-1931.
- <sup>220</sup> Na-Bangchang, K., Doua, F., Konsil, J., Hanpitakpong, W., Kamanikom, B. and Kuzoe, F. (2004). The pharmacokinetics of eflornithine ( $\alpha$ -difluoromethylornithine) in patients with late-stage *T.b. gambiense* sleeping sickness. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 269-278.
- <sup>221</sup> Jennings, F.W. (1990). Future prospects for the chemotherapy of human trypanosomiasis. Combination chemotherapy and African trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84: 618-621.
- <sup>222</sup> Jennings, F.W. (1993). Combination chemotherapy of CNS trypanosomiasis. *Acta Trop* 54: 205-213.
- <sup>223</sup> Moore, A.C. (2005). Prospects for improving African trypanosomiasis chemotherapy. *J Infect Dis* 191: 1793-1795.
- <sup>224</sup> Pépin, J. and Khonde, N. (1996). Relapses following treatment of early-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness with a combination of pentamidine and suramin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90(2): 183-186.
- <sup>225</sup> Raseroka, B.H. and Ormerod, W.E. (1985). Suramin/metronidazole combination for African sleeping sickness. *Lancet* 2(8458): 784-785.
- <sup>226</sup> Arroz, J. and Djedje, M. (1988). Suramin and metronidazole in the treatment of *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 82(3): 421.
- <sup>227</sup> Foulkes, J.R. (1996). Metronidazole and suramin combination in the treatment of arsenical refractory Rhodesian sleeping sickness: a case study. *Trans R Soc Med Trop Hyg* 90: 422.

- 
- <sup>228</sup> Simarro, P.P. and Asumu, P.N. (1996). Gambian trypanosomiasis and synergism between melarsoprol and eflornithine: first case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90: 315.
- <sup>229</sup> Mpia, B. and Pepin, J. (2002). Combination of eflornithine and melarsoprol for melarsoprol-resistant Gambian trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 7(9): 775-779.
- <sup>230</sup> Taelman, H., Clerinx, J., Bogaerts, J. Vervoort, T. (1996). Combination treatment with suramin and eflornithine in late stage Rhodesian trypanosomiasis: case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90: 572-573.
- <sup>231</sup> Bisser, S., Büscher, P., Lejon, V., N'Siesi, F. X., Miaka, C., and Van Nieuwenhove, S. Alternative treatment of late stage trypanosomiasis with Melarsoprol and/or Nifurtimox. A clinical trial conducted in R.D. Congo. 1998. Antwerp, ITM. 40TH International Colloquium of the Institute of Tropical Medicine Antwerp "Sleeping Sickness Rediscovered", 14-18 December 1998.
- <sup>232</sup> Jennings, F.W., Atouguia, J.M. and Murray, M. (1993). Topical melarsoprol for trypanosomiasis. *Lancet* 341: 1342.
- <sup>233</sup> Atouguia, J.M., Jennings, F.W. Murray, M. (1995). Successful treatment of experimental murine *Trypanosoma brucei* infection with topical melarsoprol gel. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89: 531-533.
- <sup>234</sup> Jennings, F.W., Chauviere, G., Viode, C. and Murray, M. (1996). Topical chemotherapy for experimental African trypanosomiasis with cerebral involvement: the use of melarsoprol combined with the 5 nitroimidazole, megazole. *Trop Med Int Health* 1(3): 363-366.
- <sup>235</sup> Onyango, R.J., Ogada, T. and Mbwabi, D. (1968). The use of oral Mel B in the treatment of *T. rhodesiense* sleeping sickness. EATRO report pp. 82-83.
- <sup>236</sup> Onyango, R.J. and Ogada, T. (1970). Oral Mel B in Rhodesian sleeping sickness. EATRO report pp. 70-71.

- 
- <sup>237</sup> Paquet, C., Ancelle, T., Gastellu-Etchegorry, M., Castilla, J. and Hamdt, I. (1992). Persistence of antibodies to *Trypanosoma brucei gambiense* after treatment of human trypanosomiasis in Uganda. *Lancet* 340: 250.
- <sup>238</sup> Miezán, T.W., Dje, N.N., Doua, F. and Boa, F. (2002). Trypanosomose humaine africaine en Côte d'Ivoire: caractéristiques biologiques après traitement. À propos de 812 cas traités dans le foyer de Daloa (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 95(5): 362-365.
- <sup>239</sup> Frézil, J.L., Coulm, J. and Alary, J.C. (1978). L'immunofluorescence indirecte dans la surveillance thérapeutique des trypanosomés. *Cah ORSTOM ser Ent Med Parasitol* Vol. XVI(3): 191-207.
- <sup>240</sup> Aroke, A.H., Asonganyi, T. and Mbonda, E. (1998). Influence of a past history of Gambian sleeping sickness on physical growth, sexual maturity and academic performance of children in Fontem, Cameroon. *Ann Trop Med Parasitol* 92(8): 829-835.
- <sup>241</sup> Waddy, B.B. (1970). Chemoprophylaxis of human trypanosomiasis. In: Mulligan HW (ed), *The African Trypanosomiasis*. George Allen and Unwin, London, p. 711.
- <sup>242</sup> Wéry, M. (1990). Les lents progrès du contrôle de la maladie du sommeil. *Ann Parasitol Hum Comp* 65 Suppl. I: 89-93.
- <sup>243</sup> Simarro, P.P., Franco, J.R. and Asumu, P.N. (2001). Has the focus of human African trypanosomiasis in Luba, Equatorial Guinea been eradicated? *Med Trop* 61(4-5): 441-444.
- <sup>244</sup> Simarro, P.P., Sima, F.O., Mir, M., Mateo, M.J. and Roche, J. (1991). La lutte contre la trypanosomiase humaine africaine dans le foyer de Luba en Guinée Équatoriale: bilan de trois méthodes. *Bull World Health Organ* 69(4): 451-457.
- <sup>245</sup> Laveissière, C. and Meda, H.H. (1992). La lutte par piégeage contre la maladie du sommeil: pas aussi simple que l'on croit! *Ann Soc Belg Med Trop* 72 (Suppl. 1): 57-68.

- 
- <sup>246</sup> Gouteaux, J.P. and Artzrouni, M. (1996). Faut-il ou non un contrôle des vecteurs dans la lutte contre la maladie du sommeil? *Bull Soc Pathol Exot* 89: 299-305.
- <sup>247</sup> Jordan, A.M. (1986). Trypanosomiasis control and African rural development. Logman editors. pp: 34-43.
- <sup>248</sup> Vreysen, M.J.B., Saleh, K.M., Ali, M.Y., Abdullah, A.M., Zhu, Z-R. Juma, K.G., *et al.* (2000). *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) eradicated on the island of Unguja, Zanzibar, using the sterile insect technique. *J Econ Entomol* 93: 123-125.
- <sup>249</sup> Rogers, D.J. and Randolph S.E. (2002). A response to the aim of eradicating tsetse from Africa. *Trends Parasitol* 18(12): 534-536.
- <sup>250</sup> Janssens, P.G. (1996). La trypanosomiase en Angola à l'aube du 20e siècle. Réflexions sur les épidémies des bassins du Cuanza et du Congo. *Bull Séanc Acad R Sci Outre-Mer* 42(3): 537-569.
- <sup>251</sup> Da Rocha, F. R. and Pires, F. A. (1966). Vinte Anos de Luta contra a Doença do Sono 1946-1965. *O Médico* 41: 377-402.
- <sup>252</sup> Stanghellini, A. (1983). Contrôle et surveillance de la trypanosomiase humaine africaine. Symposium sur le dépistage de la maladie du sommeil à *T.b. gambiense*. Anvers: 77-80.
- <sup>253</sup> Poupin, F., Cailliez, M., Petithory, J.C. and Savel, J. (1983). Le diagnostic séro-immunologique de la trypanosomose africaine humaine: réactions croisées au cours de diverses parasitoses et hyperglobulinémies. *Bull Soc Pat Exot Filiales* 76: 393-405.
- <sup>254</sup> Bronner, U., Doua, F., Ericsson, Ö., Gustafsson, L.L., Miézan, T.W., Rais, M. and Rombo, L. (1991). Pentamidine concentrations in plasma, whole blood and cerebrospinal fluid during treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in Côte d'Ivoire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85: 608-611.

- 
- <sup>255</sup> Miezan, T.W., Meda, H.A., Doua, F., Yapo, F.B. and Baltz, T. (1998). Assessment of central nervous system involvement in gambiense trypanosomiasis: value of the cerebro-spinal white cell count. *Trop Med Int Health* 3: 571-575.
- <sup>256</sup> Lancien, J. and Gouteaux, J.P. (1987). Le piège pyramidal à mouche tsé-tsé. *Afr Med* 258: 647-652.
- <sup>257</sup> Dean, A.G., Dean, J.A., Coulombier, D., Burton, A.H., Brendel, K.A., Smkith, D.C. et al. (1995). Epi Info, version 6.02: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers. Atlanta (GA), Centres for Disease Control and Prevention.
- <sup>258</sup> Kabeya, N.M., Pochet, A. and Mandiangu, M. (1988). Trypanosomiasis, maladies d'avenir: Leurs perspectives et leurs inconnues. *Bull liais doc OCEAC* 28(3): 149-151.
- <sup>259</sup> Noireau, F., Gouteux, J.P. and Frézil, J.L. (1986). Les nouvelles perspectives de l'épidémiologie de la trypanosomiase à *Trypanosoma brucei gambiense*. *Bull Soc Pat Exot Filiales* 79(3): 372-379.
- <sup>260</sup> Garcia, A., Jamonneau, V., Sané, B., Fournet, F., N'Guessan, P., N'Dri, L. Sanon, R., Kaba, D. and Laveissière, C. (2002). Host age and time of exposure in *Trypanosoma brucei gambiense* Human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 7(5): 429-434.
- <sup>261</sup> Khonde, N., Pépin, J., Niyonsenga, T. and De Wals, P. (1997). Familial aggregation of *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis in a very high incidence community in Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91: 521-524.
- <sup>262</sup> Hoare, C.A. (1970). Systematic description of the mammalian trypanosomes of Africa. In: Mulligan HW (ed), *The African Trypanosomiasis*. George Allen and Unwin, London, Chapter 2.
- <sup>263</sup> Abaru, D.E. (1985). Sleeping sickness in Busoga, Uganda, 1976-1983. *Trop Med Parasitol* 36: 72-76.

- 
- <sup>264</sup> Burke, J., De Muynck, A., Bulterijs, S., Bruneel, H. and Stuyft, P. van der (1985). Dynamics and determining factors of sleeping sickness in the focus of Bolokalaketini, Bandundu, Zaire. *Ann Soc Med Trop* 65(4): 395.
- <sup>265</sup> Wellde, B.T., Chumo, D.A., Reardon, J.J., Waema, D., Smith, D.H., Gibson, W.C., Wanyama, L and Siongok, T.A. (1989). Epidemiology of Rhodesian sleeping sickness in the Lambwe Valley, Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 83(suppl.1): 43-62.
- <sup>266</sup> Doua, F., Boa, F.Y., Sanon, S.R., Miezán, T.W., Raadt, P. de and Koniann, K. (1988). Traitement actuel des trypanosomiasés humaines africaines: résultats observés chez 450 patients atteints de T.H.A à *Trypanosoma brucei gambiense* dans le foyer de Daloa. Côte d'Ivoire. Dans: OUA/CSTR, 1988, pp: 180-187.
- <sup>267</sup> Simarro, P.P (1997). Epidemiología y control de la tripanosomosis humana africana en Guinea Ecuatorial 1985-1996. Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona.
- <sup>268</sup> Paquet, C., Castilla, D., Mbulamberi, M., Beaulieu, F., Gastellu Etchegorry, M. and Moren, A. (1995). La trypanosomiasé a *Trypanosoma brucei gambiense* dans le foyer du Nord-Ouest de l'Ouganda: Bilan de 5 années de lutte (1987-1991) *Bull Soc Pathol Exot* 88: 38-41.
- <sup>269</sup> Chappuis, F., Loutan, L., Simarro, P, Lejon, V. and Büscher, P. (2005). Options for field diagnosis of human African trypanosomiasis. *Clin Microbiol Rev* 18(1): 133-146.
- <sup>270</sup> Van Nieuwenhove, S. and Declercq, J. (1984). Mass serodiagnosis and treatment of serological positives as a control strategy in trypanosomiasis gambiense. In *Proceedings of the Symposium on Diagnosis of African Sleeping Sickness Due to T.b. gambiense*. Smith-Kline-RIT, Antwerp, pp: 71-75.

- 
- <sup>271</sup> Chappuis, F., Stivanello, E., Adams, K., Kidane, S., Pittet, A. and Bovier, P.A. (2004). Card agglutination test for trypanosomiasis (CATT) end-dilution titre and cerebrospinal fluid cell count as predictors of human African trypanosomiasis (*Trypanosoma brucei gambiense*) among serologically suspected individuals in Southern Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 71(3): 313–317.
- <sup>272</sup> Molisho, S. (1992). Place des techniques sérologiques et parasitologiques dans le dépistage de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* par les équipes mobiles au Zaïre. Dans : Habbéma, J.D.F. et Muynck, A. de Université Erasmus Rotterdam (eds), pp: 67-72.
- <sup>273</sup> Bailly, C., Cattand, P. and ROUNGOU, J.B. (1995). Propositions pour une stratégie alternative de lutte contre la trypanosomiase humaine africaine en Afrique Centrale. *Bull liais doc OCEAC* 28 : 182-187.
- <sup>274</sup> Programa Nacional de Controlo da Tripanossomiase (1990). *Relatório Nacional das actividades do ano 1990*. Luanda
- <sup>275</sup> Jonchère, H., Gomer, J. and Reynaud, R. (1951). Traitement par les diamidines de la phase lymphatico-sanguine de la trypanosomiase humaine en Afrique Occidentale Française. *Bull Soc Path Exot Filiales* 44: 603-625.
- <sup>276</sup> Dutertre, J. and Labusquiere, R. (1966). La thérapeutique de la trypanosomiase. *Med Trop* 26: 342-356.
- <sup>277</sup> Neujean, G. and Evens, F. (1958). Diagnostic et traitement de la maladie du sommeil à *T.gambiense*. Bilan de dix ans d'activité du centre de traitement de Léopoldville. *Mem Acad R Sci Colon Cl Sci Nat Med Coll in 8<sup>o</sup> Tome VII, fasc 2*.
- <sup>278</sup> Lejon, V., Legros, D., Savignoni, A., Gastellu Etchegorry, M., Mbulamberi, D. and Büsher, P. (2003). Neuro-inflammatory risk factors for treatment failure in "early second stage" sleeping sickness patients treated with Pentamidine. *J Neuroimmunol* 144: 132-238.

- 
- <sup>279</sup> Pépin, J., Milord, F., Khonde, A., Niyonsenga, T., Loko, L. and Mpia, B. (1994). Gambiense trypanosomiasis: frequency of, and risk factors for, failure of melarsoprol therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88: 447-452.
- <sup>280</sup> Legros, D., Evans, S., Maiso, F., Enyaru, J.C.K. and Mbulamberi, D. (1999). Risk factors for treatment failure after melarsoprol for *Trypanosome brucei gambiense* trypanosomiasis in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93: 439-442.
- <sup>281</sup> Ruiz, J.A., Simarro, P.P., Bassets, G. and Mbadingai, S. (2004). Eficacia del Melarsoprol en el tratamiento de la tripanosomosis humana Africana en Haut Mbomou, Republica Centroatricana (RCA): resultados preliminares. 4<sup>o</sup> Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional. 17 – 19 Junio. Valencia.
- <sup>282</sup> Ginoux, P.Y., Lancien, P. Frézil, J.L. and Bissadidi, N. (1984). Les échecs du traitement de la trypanosomiase à *T.b. gambiense* au Congo. *Med Trop* 44(2) : 149-154.
- <sup>283</sup> Brun, R., Schumacher, R., Schmid, C., Kunz, C. and Burri, C. (2001). The phenomenon of treatment failure in Human African Trypanosomiasis. *Trop Med Int Health* 6(2): 906-914.
- <sup>284</sup> Call, R.A. and Gun, F.D. (1949). Arsenical encephalopathy. Report of a case. *Arch Pat* 49: 119-128.
- <sup>285</sup> Jannin, J., Eozenou, P., Ngampo, S., and Cuddy Zitsamele, R. (1990). Plan National de lutte contre la THA au Congo. Situation actuelle et perspectives. *Bull liais doc OCEAC* 93 : 31-36.
- <sup>286</sup> Wellde, B.T., Chumo, D.A., Reardon, M.J., Abinya, A., Wanyama, L, Dola, S., Mbwabi, D., Smith, D.H. and Siongok, T.A. (1989). Treatment of Rhodesian sleeping sickness in Kenya. *Ann Trop Med Parasitol* 83(suppl.1): 99-109.
- <sup>287</sup> Friedheim, E. and Distefano, D. (1991). Melarsoprol in the treatment of African sleeping sickness. In: OUA/CSTR, pp: 245-252.



---

<sup>288</sup> Goa, K.L. and Campoli-Richards, D.M. (1987). Pentamidine isethionate. A review of its antiprotozoal activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Drugs* 33: 242-258.

<sup>289</sup> Gall, D. (1954). The chemoprophylaxis of sleeping sickness with the diamidines. *Ann Trop Med Parasitol* 48: 242-258.