

Enfermedad de Chagas en personas procedentes de latinoamérica residentes en España

Enfermedad de Chagas en personas procedentes de latinoamérica residentes en España



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL
CENTRO DE PUBLICACIONES
PASEO DEL PRADO, 18. 28014 Madrid

NIPO PAPEL: 351-09-051-1

NIPO EN LÍNEA: 351-09-052-7

Depósito Legal: M-29427-2009

El copyright y otros derechos de propiedad intelectual de este documento pertenecen al Ministerio de Sanidad y Política Social. Se autoriza a las organizaciones de atención sanitaria a reproducirlo total o parcialmente para uso no comercial, siempre que se cite el nombre completo del documento, año e institución.

Enfermedad de Chagas en personas procedentes de latinoamérica residentes en España



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Fundación para la Investigación Biomédica
del Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Equipo de elaboración del informe:

Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Perteneciente a la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET/RD06/0021/0020).

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ana Pérez de Ayala Balzola

Licenciada en Medicina. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Experto Universitario en Vacunas, Universidad Complutense, Madrid. Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

José Antonio Pérez-Molina

Doctor en Medicina. Especialista en Microbiología y Parasitología Clínica. Diploma en Medicina Tropical y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid. Diplomado en Bioestadística y Diseño de Estudios Clínicos, Universidad Autónoma de Barcelona. Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Miriam Navarro Beltrá

Licenciada en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Master en Enfermedades Parasitarias Tropicales, Universidad de Valencia. Experto Universitario en Vacunas, Universidad Complutense, Madrid. Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Rogelio López-Vélez

Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Fellow en Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Universidad de McGill, Montreal, Canadá. Diploma en Medicina Tropical e Higiene, Universidad de Liverpool, Reino Unido. Responsable de la Unidad de Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Índice

I. INTRODUCCIÓN	11
II. <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>	13
II.1. Distribución geográfica	13
II.2. Ciclo biológico	14
II.3. Vector	17
II.4. Otras vías de transmisión	18
II.4.1. Transfusión sanguínea/Trasplante de órganos	18
II.4.2. Vía vertical	19
II.4.3. Otras	20
III. EPIDEMIOLOGÍA	21
III.1. Áreas endémicas	21
III.2. Áreas no endémicas	22
III.3. Características epidemiológicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal	24
IV. CLÍNICA	29
IV.1. Fase aguda	29
IV.2. Afectación digestiva	31
IV.3. Fase crónica sintomática	32
IV.3.1. Afectación cardiaca	32
IV.3.2. Afectación digestiva	35
IV.3.3. Afectación del sistema nervioso periférico	37
IV.4. Características clínicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal	37

V. PROCEDIMIENTOS Y DIAGNÓSTICOS	41
VI. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO	45
VI.1. Fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas	45
VI.2. Indicaciones	46
VI.3. Tolerabilidad del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Chagas	49
VI.4. Revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento con benznidazol de la enfermedad de Chagas en fase crónica	50
VI.5. Experiencia en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal	64
VII. PREVENCIÓN	65
VII.1. Prevención primaria en áreas endémicas	65
VII.2. Prevención primaria en áreas no endémicas	68
VII.3. Prevención secundaria	69
VII.4. Educación para la salud en áreas no endémicas	70

I. Introducción

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*, es endémica en el continente americano, en los países que se extienden desde el norte de Méjico hasta el sur de Argentina y Chile. Se estima que existen entre 8 y 10 millones de personas infectadas en el mundo y que cerca de 40 millones están en riesgo de infectarse. La enfermedad presenta unos elevados índices de mortalidad y morbilidad.

Descubierta hace 100 años por el brasileño Carlos Chagas, la infección por *T. cruzi* continúa siendo, probablemente, la causa más frecuente de miocarditis en el mundo y su pronóstico parece ser peor que el de otras miocardiopatías.

Inicialmente se trataba de una enfermedad de zonas rurales y cálidas donde habita el vector transmisor, que se introduce en las grietas de las casas de adobe picando a sus habitantes principalmente por la noche. Pero los movimientos migratorios masivos llevaron la enfermedad de los pueblos a las ciudades de Latino América, donde la transmisión por transfusiones sanguíneas y la vía transplacentaria resultaron en un alto número de nuevos casos. La prevalencia de la infección varía de un país endémico a otro. Bolivia, por ejemplo, presenta una alta prevalencia debido a que los programas de control vectorial se iniciaron más tardíamente que en otros países latinoamericanos. Años más tarde, el éxodo de millones de latinoamericanos a otros continentes llevó la enfermedad a países donde no se había considerado antes el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, siendo España uno de los más frecuentes de Europa. Actualmente el 11,3% de la población española es de origen extranjero (5,22 millones de extranjeros empadronados a 1 de Enero de 2008¹). Los más numerosos son los pertenecientes a la UE-27 y dentro de los extracomunitarios destacan los marroquíes (644.688), ecuatorianos (420.110) y los colombianos (280.705). Los bolivianos y los argentinos también migran a España con frecuencia (239.942 y 145.315 respectivamente). Durante el año 2007 más de 1,5 millones del total de inmigrantes empadronados eran latinoamericanos, de los que el 46,8% eran mujeres.

Así en Europa y especialmente en España, esta enfermedad se ha convertido en los últimos años en una enfermedad emergente por el aumento de la inmigración procedente de zonas endémicas y cobra importancia por el potencial problema de salud pública que representa. Debido al poco

conocimiento que existe acerca de esta enfermedad es muy importante para los técnicos de salud disponer de información práctica sobre ella, conocer su distribución mundial, y establecer estrategias de actuación para poder actuar con eficacia.

La Unidad de Medicina Tropical (UMT) del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal posee una experiencia acumulada de 19 años en la asistencia clínica a viajeros e inmigrantes. Los pacientes inmigrantes atendidos son reclutados pasivamente y mediante búsqueda activa en asociaciones de inmigrantes y ONGs. Actualmente se están realizando charlas informativas sobre la enfermedad de Chagas dirigidas a inmigrantes procedentes de zonas endémicas, con el fin de concienciar sobre la importancia de detectar la infección y de remitir al paciente a un centro de referencia donde pueda recibir la atención médica adecuada.

II. *Trypanosoma cruzi*

T. cruzi es un protozoo flagelado de la familia *Trypanosomatidae*, orden *Kinetoplastida* y género *Trypanosoma*. Este género está constituido por cerca de 20 especies de las que tres infectan al ser humano y dos son patógenas: *T. cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, y *T. brucei*, productor de la enfermedad del sueño o Tripanosomiasis africana. Dentro de las demás especies, hay algunas que causan enfermedades graves y económicamente importantes en mamíferos domésticos.

T. cruzi pasa a través de tres fases morfológicas en sus hospedadores vertebrados e invertebrados (epimastigote, amastigote y tripomastigote), lo cual lo diferencia de otras especies de su género, como *T. brucei*, que no muestran la forma de amastigote intracelular.

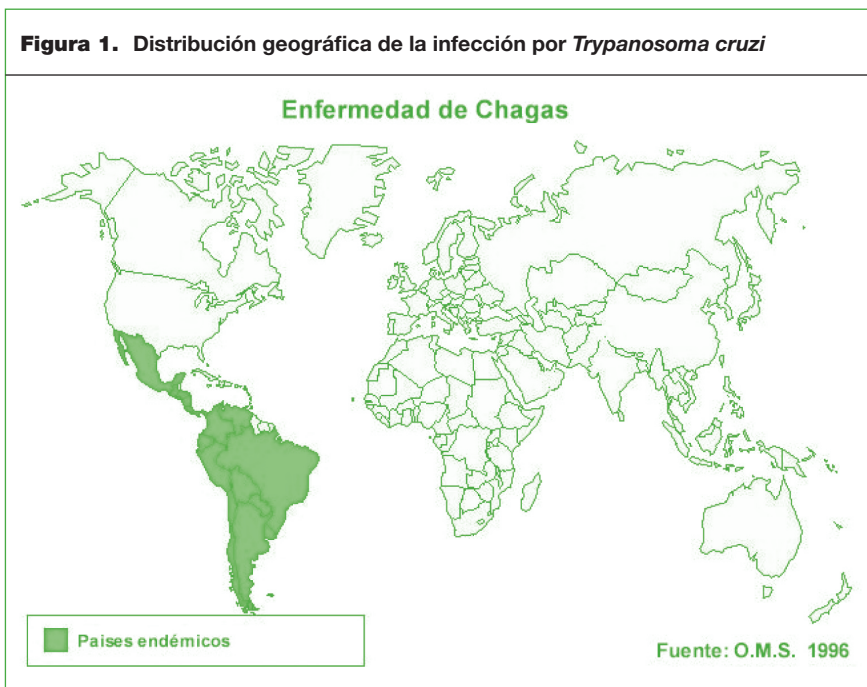
Según su fase de desarrollo en el vector, *T. cruzi* se clasifica dentro del grupo *Stercoraria*: ya que la multiplicación en el huésped mamífero tiene lugar en la fase de amastigote de manera discontinua, y en el vector el desarrollo se completa en el intestino posterior, transmitiendo la enfermedad a través de las heces. En el grupo *Salivaria* (*T. brucei*) la multiplicación en el mamífero es continua en fase de tripomastigote, y el desarrollo en el vector (*Glossina* o mosca tse-ste) se completa en las glándulas salivales².

II.1. Distribución geográfica

La enfermedad de Chagas empezó a expandirse a finales del siglo XIX y alcanzó las cifras más altas en la primera mitad del siglo XX. Enfermedad inicialmente asociada con la pobreza y las malas condiciones de vida, se encuentra ampliamente difundida principalmente en las áreas rurales de todo el continente latinoamericano, incluyendo Méjico, Centroamérica y todo Suramérica; donde habita el vector triatomino capaz de transmitir la infección. La figura 1 muestra las áreas endémicas de la enfermedad de Chagas. Como puede verse, no hay solapamiento con las áreas endémicas de la enfermedad del sueño, limitada al continente africano, pero que presenta una gran similitud genética y morfológica con el agente causal de la enfermedad de Chagas.

Dentro de *T. cruzi* hay diferencias en la especie del parásito según el área geográfica, que quedan manifiestas por las diferentes frecuencias de afectación orgánica, la respuesta al tratamiento o la tasa de transmisión congénita³.

Debido a la existencia de otras vías de infección (transfusión sanguínea y congénita) y tras el éxodo rural a las ciudades, la enfermedad dejó de limitarse a zonas rurales. Actualmente, debido a la migración de individuos infectados a países no endémicos, como EEUU, Canadá o España, la distribución geográfica de la infección es más amplia todavía, habiendo traspasado los límites de distribución del vector.



II.2. Ciclo biológico

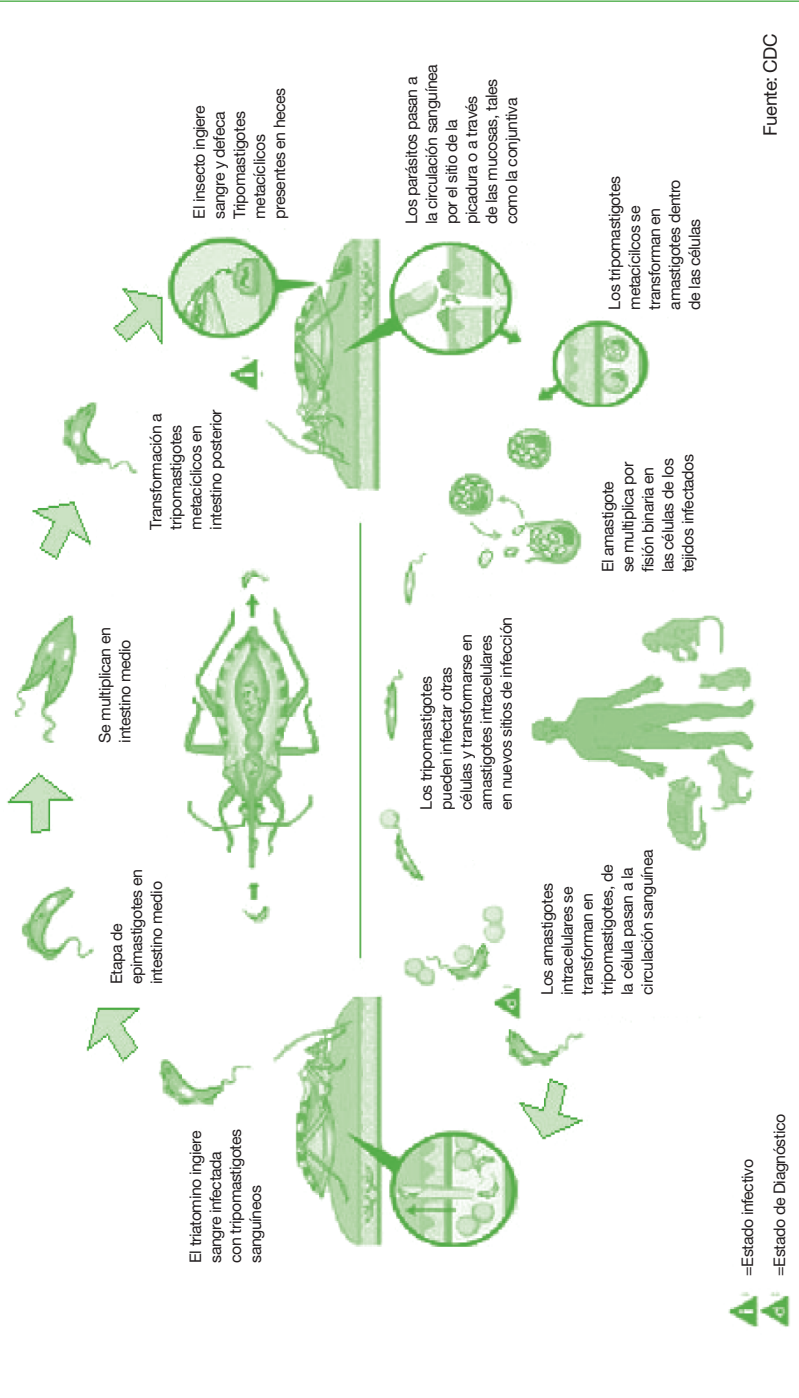
T. cruzi se transmite, en más del 80% de los casos cuando hablamos de áreas endémicas, a través de la picadura de insectos triatomíneos, hematófagos obligados de hábitos nocturnos que constituyen el principal mecanismo de transmisión en la naturaleza.

La forma infectante (tripomastigote metacíclico) es transmitida al ser humano en las heces del triatoma vector en el momento de la picadura, ya que a la vez que se alimenta de sangre, defeca. Las heces contaminadas pueden ser llevadas a la conjuntiva, por donde penetra fácilmente el parásito, o hacerlo a través de cualquier pequeña herida o más raramente, por vía oral. Al ingresar en el organismo, el tripomastigote es fagocitado por los macrófagos en cuyo citoplasma se transforma en amastigote y se divide por fisión binaria. A los 5 días vuelve de nuevo al estadio de tripomastigote, se rompe la célula y se distribuye por el organismo a través de la circulación sanguínea y linfática, penetrando en las células de los tejidos por los que tiene especial tropismo (tejido miocárdico y tubo digestivo principalmente), donde se transforma de nuevo en amastigote. Periódicamente estos amastigotes intracelulares pasan al estadio de tripomastigotes metacíclicos y se liberan a sangre, momento en el que pueden ser ingeridos por otro insecto vector no infectado. En el interior del vector pasa a la porción media del tubo digestivo donde se diferencia a epimastigote (forma de reproducción asexual en el vector), se multiplican por fisión binaria y migran a la porción final del tubo digestivo quedando anclados a la pared por su flagelo donde se transforma de nuevo a tripomastigote metacíclico y sale con las heces la próxima vez que el insecto se alimenta, infectando a otro ser humano y cerrando así el ciclo.

El vector se vuelve infectante a los 30-40 días de haber ingerido la sangre infectada y persiste infectado toda su vida (un año aproximadamente).

En la figura 2 puede verse de manera esquemática el ciclo de vida de *T. cruzi*.

Figura 2. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*



Fuente: CDC

Los huéspedes definitivos son, además del ser humano, animales vertebrados domésticos (perros y gatos) y silvestres (armadillos, zarigüeyas, murciélagos y ratas comunes), los cuales además de por la picadura pueden infectarse comiendo estos insectos. Animales de los que puede también alimentarse el vector pero que son refractarios a la infección son: pájaros, reptiles y anfibios.

La probabilidad de adquirir la infección después de una picadura por un triatomo infectado es de aproximadamente un 1%⁴.

II.3. Vector

El insecto vector de la infección pertenece a la familia *Hemiptera reduviidae*. Tanto los machos como las hembras se alimentan de sangre en cantidad que puede llegar hasta 8 o 9 veces su propio peso. El tamaño de los insectos adultos varía entre 1,5 y 2 cm de longitud y el color es variable según la especie. Poseen alas dobles que se mantienen dobladas sobre el dorso aunque en general son más caminadores que voladores. Se reproducen mediante huevos, cada hembra pone cientos de ellos cuando empiezan los primeros calores y se prolonga durante todo el verano y parte del otoño, según la temperatura de la región. La eclosión tiene lugar entre los 15 y 50 días, según la temperatura ambiente, tras lo cual experimentan una metamorfosis incompleta (huevo, ninfa y adulto) pasando las ninfas por cinco estadios antes de llegar a adulto. En la última muda aparecen las alas y el insecto adopta el aspecto definitivo. Este proceso de desarrollo dura alrededor de 8 meses y la vida total del insecto, desde que nace hasta que muere, puede llegar a alcanzar 15 meses. Los triatomos son hematófagos en todos sus estadios y desde que comienzan a alimentarse (ninfa estadio I), pueden infectarse y transmitir la enfermedad de Chagas.

Existen numerosas especies de insectos triatomos vectores del parásito que presentan diferente comportamiento biológico, pudiendo vivir tanto en el ambiente extra como intradomiciliario del hombre. Las especies con mayor capacidad vectorial y distribución geográfica pertenecen a los géneros *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*. Según el hábitat preferido del insecto se distinguen tres ciclos de transmisión de *T. cruzi* en los que interviene el vector⁵:

Ciclo doméstico: La estructura de las casas rurales o peri-urbanas las hace especialmente vulnerables a la infección por triatomos: las paredes de adobe, los techos de paja y las grietas ofrecen un hábitat ideal para la domiciliación de estos insectos. Además la estrecha asociación entre los

habitantes y los animales domésticos constituyen una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, por lo que se alcanzan grandes densidades de vectores en el interior de estas viviendas. *Triatoma infestans* es el principal vector domiciliado en los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay). *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* en los países andinos y centroamericanos y *Triatoma barberi* en Méjico.

Ciclo peri-doméstico: Sirve de nexo entre el ciclo doméstico y el selvático. En él intervienen gran variedad de mamíferos (roedores, marsupiales, perros) que entran y salen libremente de las viviendas, y triatomos selváticos que son atraídos a las casas por la luz y el alimento, como *Triatoma dimidiata*.

Ciclo selvático: Intervienen triatomos selváticos que infectan a numerosas especies y subespecies de mamíferos salvajes, terrestres o arbóreos. Algunos de los más frecuentes son: *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* y *Triatoma pseudomaculata* en Brasil, *Rhodnius pallescens* en Colombia y Panamá o *Triatoma pallidipennis* en Méjico. En este ciclo selvático, los mamíferos pueden adquirir la infección también al ingerir triatomos infectados.

Estos insectos son conocidos con nombres diferentes según el país: vinchuca en Bolivia, Argentina y Chile, chipo en Venezuela, chiribico en Colombia o *barbeiro* en Brasil, entre otros.

II.4. Otras vías de transmisión

II.4.1. Transfusión sanguínea/Trasplante de órganos

La transfusión sanguínea de sangre completa o de hemoderivados es la segunda forma más frecuente de adquirir la infección después de la transmisión vectorial en diversas zonas de América, siendo la principal vía de transmisión en áreas urbanas, donde no es habitual encontrarse el vector. Aproximadamente un 20% de las personas que reciben una transfusión de un donante infectado adquieren la infección.⁶

Debido al aumento progresivo de casos de enfermedad de Chagas en España, y tras la aparición de tres casos transmitidos por esta vía en nuestro país⁷⁻⁹, se publicó, en el año 2005, el Real Decreto 1088/2005, por el que se obliga a todos los centros de transfusión a realizar estudio serológico a todo posible donante nacido, hijo de madre nacida o que haya sido transfundido en países donde la enfermedad es endémica.

Además, el 14 de Marzo de 2008 se publicó el Plan Nacional de Sangre de Cordón, donde se recogen las mismas recomendaciones que con la transfusión sanguínea para todo potencial donante.

II.4.2. Vía vertical

La prevalencia de infección crónica por *T. cruzi* en mujeres en edad fértil, la tasa de transmisión y la morbimortalidad de los casos de infección congénita varían en las distintas áreas estudiadas; constituyendo una vía de infección frecuente que supone un importante problema de salud pública en la mayoría de las áreas endémicas así como en zonas no endémicas. La tasa descrita de transmisión congénita oscila entre un 1 y un 10%³. En un estudio realizado en Bolivia, se observó una tasa de transmisión congénita del 5-6%¹⁰, similar a la descrita en Argentina¹¹, pero mayor que en Brasil¹² o Paraguay¹³.

Una mujer embarazada puede transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección y en cualquier momento del embarazo, incluso durante el parto. Los mecanismos implicados en la transmisión no se conocen con exactitud: se sabe que *T. cruzi* invade y se multiplica en las células de Hofbauer de la placenta, desde donde libera tripomastigotes al embrión o al feto. Para que se produzca la infección trasplacentaria debe de existir parasitemia detectable en la mujer embarazada, siendo por tanto más frecuente en la fase aguda, pero llama la atención el hallazgo de placentas parasitadas sin infección en el neonato. Además una misma mujer puede dar a luz niños con infección congénita en uno o más embarazos y a su vez una hija infectada podrá transmitir en un futuro la infección a sus hijos, lo que se conoce como Chagas congénito de segunda generación. De esta forma, la vía de transmisión maternofetal puede propagar la infección en áreas no endémicas e incluso en personas que nunca han vivido en área endémica.

Así como la transmisión por transfusiones y trasplantes están controladas en España, la detección de una posible transmisión vertical es un tema pendiente de regulación. Hay hospitales donde se hace el screening en mujeres embarazadas, pero sólo en algunas autonomías, como Cataluña o la Comunidad Valenciana, está regulada la necesidad de realizar pruebas a las mujeres embarazadas latinoamericanas para descartar que padezcan una infección crónica y que puedan transmitírsela a sus hijos. Se recomienda realizar serología de *T. cruzi* a toda mujer embarazada latinoamericana o hija de latinoamericana, en cualquier momento de la gestación o incluso en el momento del parto. En el caso de que esta fuera positiva, habrá que realizar la búsqueda del parásito en el recién nacido; si los estudios parasitológicos son negativos se deben de repetir al mes. Si en cualquiera de los dos casos anteriores se detecta parásito se debe de tratar al recién nacido, en el caso

de que no se detectara parásito, se debe de hacer serología de *T. cruzi* a los 9 meses de vida del niño, tratando en el caso de que el resultado fuera positivo y terminando el seguimiento si fuera negativo¹⁴.

No se ha demostrado la presencia de parásito en la leche de mujeres con enfermedad de Chagas, por lo que no se recomienda suspender la lactancia en tal caso, salvo que existan heridas considerables en el pezón¹⁵.

II.4.3. Otras

Otras posibles vías de transmisión, que se han dado en ocasiones, pero siempre de manera esporádica (<1%), incluyen:

- **accidente de laboratorio:** vía conjuntival por aerosoles producidos tras centrifugar muestras contaminadas o por pinchazos con agujas infectadas.
- **ingestión oral:** se han dado brotes tras ingestión de zumo de caña de azúcar y de agua contaminada con heces de vinchuca, principalmente descritos en Brasil^{16,17}.

III. Epidemiología

III.1. Áreas endémicas

La enfermedad de Chagas ha sido, históricamente, una enfermedad propia de gente pobre de las áreas rurales de América Latina, donde el ser humano entró en contacto con los focos naturales, al trabajar la tierra en las áreas enzoonóticas en las que son abundantes las especies del vector adaptables a las viviendas del ser humano. Así se forzó a los triatominos infectados a ocupar viviendas humanas, donde éstos encontraron un refugio y suficiente alimento en la sangre humana y en la de los animales domésticos. De esta manera puramente accidental, el hombre pasó a formar parte de la cadena epidemiológica de la enfermedad de Chagas. El aislamiento geográfico de estas zonas, el escaso desarrollo rural, la falta de integración, el hábitat propicio para el triatomo, la carencia de trabajo y recursos y los obstáculos para acceder a la información y a los adecuados procesos educativos, consolidan un escenario difícil de abordar.

Aún así y debido a los altos índices de morbimortalidad descritos por esta enfermedad¹⁸, comenzaron a llevarse a cabo distintas iniciativas en el control vectorial en varios países endémicos:

- La Iniciativa de los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay) surgió en el año 1991 para tratar de disminuir la principal vía de transmisión mediante la fumigación de las viviendas con insecticidas de efecto residual (piretroides) y la vigilancia continua de su re-infestación por los triatominos, así como el control de la sangre usada en los centros de transfusiones. Estudios posteriores han demostrado que estos controles han reducido la incidencia de la enfermedad en un 70% en los países del Cono Sur, observándose por ejemplo en Argentina reducciones del 92% en las tasas de infestación domiciliar en todas las provincias endémicas. Bolivia es uno de los países más retrasados a este respecto, debido a que no se pusieron en marcha estos programas hasta 1998; aún así en ciertas áreas donde el porcentaje de casas infestadas era del 70%, después de la fumigación ha disminuido a un 3%. Uruguay, Chile y Brasil fueron declarados libres de la transmisión por *Triatoma*

infestans en los años 1997, 1998 y 2006 respectivamente. Además se ha visto una disminución en las tasas de infección en niños menores de 5 años. Aún así, queda mucho por hacer, debido a la existencia de focos difíciles de evaluar por su pobre acceso, el riesgo de reinfestación debido a la probable inclusión de *Triatoma infestans* en un ciclo selvático, principalmente en Bolivia y la aparición de resistencias de los triatomos a los productos insecticidas en algunas zonas de Argentina.

- Iniciativas similares se crearon en el año 1997 en los países Andinos (IPA) y en Centro América (IPCA) y en el Amazonas en el 2004 (AMCHA). En estos países la eliminación vectorial es más complicada y los programas no están tan avanzados¹⁹.

A principios del siglo XXI, los movimientos migratorios a las ciudades cambiaron las características epidemiológicas de la enfermedad, así en los cinturones de pobreza alrededor de las grandes ciudades se establecen las personas infectadas que migran buscando mejores oportunidades de trabajo, donde no tienen posibilidad de acceder a una atención médica adecuada. Actualmente se estima que alrededor del 70% de la población latinoamericana vive en áreas urbanas, cuando las cifras en los años 30 mostraban que el 70% habitaba en áreas rurales.

Así la infección pasó de ser rural a ser urbana y transmisible por otras vías diferentes a la vectorial (transfusión sanguínea, trasplante de órganos, vía vertical). Actualmente la vía congénita se está haciendo cada vez más importante, como es el caso de Argentina, donde los casos congénitos son casi diez veces más frecuentes que los casos agudos por transmisión vectorial.

La enfermedad de Chagas constituye todavía, un serio problema sanitario y social en gran parte del continente americano. Aunque no existen datos metodológicamente validados ni actualizados, se estima que aproximadamente 40 millones de personas están en riesgo de contraer la infección²⁰ y el pronóstico de la afectación cardíaca chagásica, que es la causa más común de muerte por esta enfermedad, parece ser peor que el de otras miocardiopatías, siendo la infección por *T. cruzi* la causa más frecuente de miocardiopatía en América Latina²¹.

III.2. Áreas no endémicas

El aumento de los movimientos migratorios fuera de América Latina ha hecho que una enfermedad endémica del continente americano pueda

diagnosticarse en cualquier parte del mundo, incluso en países donde no hay transmisión vectorial, como EEUU, Canadá o Europa. En estos países, además de observarse un aumento progresivo en el número de casos de infección crónica, se puede perpetuar la transmisión por vías distintas a la vectorial²².

España ha sido tradicionalmente un destino atractivo para la población latinoamericana, debido a los vínculos culturales y lingüísticos existentes. En los últimos años se ha producido un aumento exponencial de esta población en nuestro país, lo cual tuvo implicaciones de salud pública debido a la posibilidad de transmisión por vía sanguínea y por trasplantes de órganos estableciéndose el Real Decreto 1088/2005²³ y el Plan Nacional de Sangre de Cerdón²⁴.

Recientemente se realizó en la UMT una estimación de la prevalencia de infección por *T. cruzi* en población inmigrante procedente de áreas endémicas y los casos potenciales de cardiopatía chagásica que podrían aparecer en los próximos años en nuestro país. Para ello se tuvo en cuenta el número de inmigrantes empadronados en España procedentes de países endémicos en Enero del 2008¹ y los datos de prevalencia disponibles en cada uno de esos países en donantes de sangre entre los años 1993 y 2002²². Dado que la población donante de sangre es adulta y sólo un 80,2% de los inmigrantes empadronados en España lo son, se aplicó un factor de corrección por edad. Posteriormente se procedió a definir dos tipos de escenarios para estimar el número de cardiopatías chagásicas que podrían aparecer en población inmigrante durante los próximos años. Teniendo en cuenta que sólo del 20 al 30% de los infectados desarrollan cardiopatía²⁵, en el escenario optimista se consideraron las cifras más bajas de prevalencia junto con la menor proporción de progresión, mientras que el escenario pesimista se calculó sobre la base de las prevalencias más altas y la mayor proporción de aparición de cardiopatía (Tabla 1). Con estos datos, en el escenario optimista se podría estimar una prevalencia de 29.485 adultos infectados por *T. cruzi*, y en el escenario pesimista 98.030. Aplicando a estos pacientes la probabilidad de desarrollar cardiopatía y teniendo en cuenta que la edad media a la hora del diagnóstico descrita en España está en torno a los 37 años²⁶, estimamos que en los próximos 10-15 años podrían aparecer entre 5.897 y 29.409 casos de miocardiopatía chagásica.

Tabla 1. Estimación del número de inmigrantes afectados por *T. cruzi* en España

	Inmigrantes latinoamericanos en España (2007)	Seroprevalencia en donantes de sangre	Número potencial de inmigrantes infectados
Ecuador	420,110	0.1-0.2 %	420-840
Colombia	280,705	0.1-1.2	280-3,368
Bolivia	239,942	9.9-45.4	23,754-108,933
Argentina	145,315	4.4-5.5	6,393-7,992
Perú	120,272	0.1-0.2	120-240
Brasil	115,390	0.6-0.7	692-807
Venezuela	57,679	0.6-1.3	346-749
Paraguay	66,710	2.8-4.7	1,615-3,135
Chile	45,515	0.4-1.2	182-546
Uruguay	49,970	0.4-0.6	199-299
Total	1,541,608		36,567-122,232
Adultos	1,236,369		29,485-98,030
Número estimado de cardiopatías chagásicas			5,897-29,409

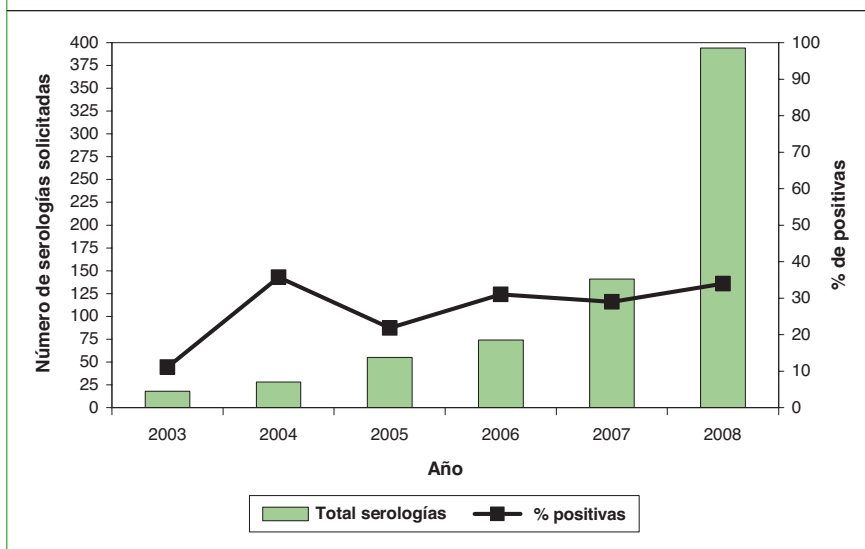
*Aplicando un factor de corrección por edad (80,2% de los inmigrantes en España son adultos).

Además de la imprescindible sensibilización de la comunidad médica frente a una enfermedad emergente en nuestro medio y con tal potencial de morbimortalidad, es necesario disponer de datos epidemiológicos sólidos y representativos de la población inmigrante, que permitan dimensionar la magnitud de un problema de trascendencia para la salud pública y la planificación de los recursos sanitarios.

III.3. Características epidemiológicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal

Durante el periodo de tiempo transcurrido entre Enero del 2003 y Diciembre del 2008 un total de 1.681 inmigrantes fueron atendidos en la consulta de la UMT, observándose un crecimiento exponencial en el número de personas que acudieron a la consulta para conocer si estaban infectados por *T. cruzi*, como puede verse en la figura 3.

Figura 3. Número total de serologías para *T. cruzi* solicitadas anualmente y porcentaje de positividad.



Durante ese periodo de tiempo, un total de 710 personas se realizaron las pruebas diagnósticas para *T. cruzi*, resultando 196 positivos (27,6%). El 69,4% de ellos son mujeres, con una edad media de 36 años y llevan viviendo en España una media de 3 años. El 95,9% de ellos son bolivianos, el resto de los países de procedencia se ven en la tabla 2.

Tabla 2. Países de procedencia de los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Argentina	1	0,5
Bolivia	188	95,9
Brasil	1	0,5
Chile	1	0,5
Ecuador	2	1,0
Honduras	1	0,5
Paraguay	2	1,0
Total	196	100

La mayoría de los pacientes (75,5%) residían en su país en una zona rural, viviendo en casas de adobe y un 83,7% recordaban haber visto en sus casas o en su entorno al vector transmisor de la enfermedad (vinchuca). Estos datos se ven más detalladamente en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Zona de residencia en el país de origen de los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Rural	148	75,5
Suburbio	4	2
Urbana	36	18,4
Desconocido	8	4,1
Total	196	100

Tabla 4. Visualización previa del vector por parte de los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	164	83,7
No	20	10,2
Desconocido	12	6,1
Total	196	100

Cuando preguntamos acerca de otros antecedentes epidemiológicos de riesgo para adquirir la infección observamos que sólo un 12% de los pacientes habían recibido transfusiones sanguíneas y un porcentaje importante de ellos (42,3%) no sabían si su madre estaba infectada, desconociendo por tanto la posibilidad de transmisión vía vertical.

Tabla 5. Número de pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT que habían recibido transfusiones sanguíneas previamente

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	24	12,2
No	149	76
Desconocido	23	11,7
Total	196	100

Tabla 6. Número de pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con madre con infección conocida

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	25	12,8
No	88	44,9
Desconocido	83	42,3
Total	196	100

Otros antecedentes epidemiológicos de interés tenidos en cuenta fueron la existencia de otros familiares con infección conocida, la presencia de un diagnóstico previo en su país y en el caso de que esto fuera así, si habían recibido tratamiento o no y con qué fármaco. Se puede destacar que un 60,7% de los pacientes tenían algún familiar infectado, dando esto más importancia, junto con el alto número de pacientes que habían visto la vinchuca en sus casas, a la transmisión vectorial.

Tabla 7. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con familiares afectados

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	119	60,7
No	60	30,6
Desconocido	17	8,7
Total	196	100

Tabla 8. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT que habían sido diagnosticados previamente

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	104	53,1
No	92	46,9
Total	196	100

De los 104 pacientes diagnosticados previamente, la mayoría (91,3%) fueron diagnosticados en su país de origen y el resto en España. Sólo 22 habían recibido tratamiento específico para la enfermedad de Chagas, y

de ellos, en el 40,9% de los casos el tratamiento había sido completo con benznidazol.

Tabla 9. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT que habían sido tratados previamente

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si, completo con Benznidazol	9	40,9
Si, incompleto con Benznidazol	6	27,2
Si, evolución desconocida	7	31,8
Total	22	100

En cuanto al motivo por el cual estos pacientes acudieron a la consulta de la UMT, en un 25,5% de los casos fue por reclutamiento activo (charlas informativas impartidas en ONGs, medios de comunicación, como la televisión o la prensa escrita) y en un 33,5% por iniciativa propia, teniendo conocimiento de la existencia de una consulta especializada a través de amigos, familiares, etc.

Tabla 10. Motivo de consulta de los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Iniciativa propia	66	33,7
Reclutamiento activo	50	25,5
Remitido centro de transfusiones	10	5,1
Remitido Atención Primaria	26	13,3
Remitido otros centros	37	18,9
Otro motivo diferente a la enfermedad de Chagas	7	3,5
Total	196	100

IV. Clínica

Los síndromes clínicos de la infección aguda por *T. cruzi* y de la enfermedad de Chagas crónica son muy diferentes. El primer caso se debe al primer encuentro del huésped con el parásito, mientras que en la fase crónica se producen una serie de secuelas a largo plazo.

IV.1. Fase aguda

La enfermedad chagásica aguda puede ocurrir a cualquier edad, pero la mayoría de los casos ocurre en niños menores de 12 años, con mayor frecuencia entre el primero y los cinco primeros años de vida. Sólo una pequeña proporción de infecciones agudas se reconocen como tal, debido fundamentalmente a la levedad y a lo inespecífico de los síntomas, pero también debido a la falta de acceso a asistencia médica.

En el caso de la transmisión vectorial, la fase aguda aparece entre los 5 y los 14 días tras la infección. Se caracteriza por presentar parasitemia circulante detectable en sangre periférica y, en aproximadamente el 90% de los casos, ausencia de sintomatología. Si aparecen síntomas generalmente son leves e inespecíficos. La primera manifestación puede ser el chagoma, que es clínicamente evidente en menos del 5% de los casos. Se trata de una zona eritematosa e indurada en el lugar de entrada del parásito que aparece una o dos semanas después de la picadura del triatomino y que es producto de la multiplicación de los amastigotes de *T. cruzi* dentro de los macrófagos locales. Suele ser indoloro o levemente doloroso y se acompaña de adenopatía satélite. Puede localizarse en cualquier parte del cuerpo siendo más frecuente en las zonas del cuerpo que quedan expuestas, durante el sueño, a la picadura. Cuando la puerta de entrada es la conjuntiva se produce un edema periorbitario, unilateral e indoloro, que se conoce como el signo de Romana.

Tras esta fase localizada, el parásito se disemina sistémicamente invadiendo ganglios linfáticos y distintos órganos (bazo, médula ósea, corazón, tubo digestivo, cerebro) pudiendo aparecer, entre la segunda y la tercera semana después de la infección, un cuadro de fiebre sin un patrón característico, malestar general, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías generalizadas o anemia entre otros²⁷.

Los músculos, incluyendo el miocardio, pueden ser altamente parasitados produciéndose una acción tóxica del parásito. En el electrocardiograma (ECG) se pueden ver los signos de compromiso cardíaco (taquicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, disminución del voltaje del complejo QRS o cambios en la onda T), que suelen desaparecer, en la mayoría de los casos, sin dejar secuelas. Sin embargo, en menos de un 3% de los casos de los niños menores de tres años, la miocarditis puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca congestiva con muy mala evolución. La invasión del sistema nervioso central es poco frecuente y se da principalmente en lactantes y menores de 2 años, produciendo una meningoencefalitis que suele ser fatal. La probabilidad de muerte en esta fase de la enfermedad parece estar en relación con la edad, siendo mayor en niños que en adolescentes y adultos. Se han descrito porcentajes de mortalidad entre el 2 y el 7% durante la fase aguda²⁷.

En el caso de la transmisión congénita el 65% de los pacientes permanecen asintomáticos. El resto de los casos pueden manifestarse, pasados 10-14 días, con hepatoesplenomegalia (28%), hepatitis (11%), sepsis (9%), meningitis (5%), miocarditis (4%) o anemia hemolítica (2%). Aunque existen datos contradictorios al respecto, se cree que en ausencia de transmisión fetal la infección en la madre no tiene ningún efecto negativo en la gestación, el desarrollo fetal ni en la salud del recién nacido¹⁰.

En la transmisión por transfusión sanguínea a pesar de la alta parasitemia inicial, la presencia de sintomatología en la fase aguda es muy rara, pasando la mayoría de los casos desapercibidos. Se cree que esto se debe a que la mayoría de los receptores de transfusiones son inmunocompetentes²⁸.

En la mayoría de los casos la fase aguda se resuelve espontáneamente en 4-8 semanas, entrando en la **fase indeterminada** de la enfermedad, definida como la ausencia de síntomas, parasitemias fluctuantes y presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi*.

La reactivación de pacientes en fase crónica que, por distintos motivos pasan por un periodo de inmunodepresión (SIDA, trasplante de órganos, procesos tumorales), está bien descrita. En estos casos se produce un aumento importante de la parasitemia con enfermedad grave, principalmente en forma de meningoencefalitis (79%) o de miocarditis aguda (25%). Aproximadamente el 50% de los pacientes con coinfección (*T. cruzi*/VIH) que desarrollan miocarditis tienen también meningoencefalitis. Los casos de miocarditis aguda por reactivación pueden confundirse con la progresión de una miocardiopatía chagásica crónica, aunque los primeros suelen presentar parasitemias muy altas fácilmente detectables con métodos parasitológicos directos. Realizar un correcto diagnóstico diferencial de estas dos entidades es importante ya que tiene implicaciones terapéuticas diferentes²⁹.

En el caso del SIDA es más frecuente la meningoencefalitis con absceso cerebral, llamado “Chagoma cerebral”. Generalmente se trata de una lesión única subcortical de sustancia blanca. Otras manifestaciones atípicas son la presencia de alteraciones dermatológicas en forma de nódulos subcutáneos, paniculitis inflamatoria, placas eritematosas induradas con áreas de necrosis o úlceras cutáneas³⁰.

En el caso de los trasplantes de órgano sólido, aproximadamente el 22% de los receptores con enfermedad de Chagas se reactivan.

IV.2. Fase indeterminada

Un 95% de las personas infectadas por *T. cruzi*, hayan presentado una fase aguda sintomática o no, pasan a la fase indeterminada de la enfermedad. De estos pacientes, aproximadamente el 70% continúan asintomáticos el resto de su vida con un alto número de anticuerpos anti-*T. cruzi* y una parasitemia subclínica y un 30% desarrollarán sintomatología: en forma de cardiomiopatía de diferentes grados de severidad (20-30%), manifestaciones gastrointestinales en forma de megaesófago o megacolon (8-10%) o ambas (10%). Menos de un 5% de las personas desarrollan la forma neurológica de la enfermedad con afectación del sistema nervioso periférico.

Para clasificar correctamente al paciente en la fase indeterminada o crónica sintomática habrá que investigar acerca de la sintomatología que presente y buscar posibles afectaciones orgánicas. Los síntomas sugerentes de la enfermedad de Chagas son muy diversos e inespecíficos, por lo que hay una gran cantidad de enfermedades a considerar en su diagnóstico diferencial.

Así la fase indeterminada de la enfermedad se define como la presencia de dos serologías frente a *T. cruzi* positivas, ausencia de síntomas sugerentes de enfermedad de Chagas y pruebas cardíacas y digestivas sin alteraciones.

Esta fase es la más prevalente de la enfermedad, tiene un excelente pronóstico y una gran importancia desde el punto de vista epidemiológico, ya que estos pacientes no deberán de donar sangre ni órganos, las mujeres embarazadas deberán realizar el estudio serológico a sus hijos, (no hay contraindicación en que estas mujeres den el pecho a sus hijos salvo que presenten grietas sangrantes en el pezón) y habrá que vigilar cualquier posible episodio de inmunodepresión, ya que en ese caso, pueden presentar una reactivación aguda de la enfermedad con sintomatología más grave que la propia de un paciente inmunocompetente²⁸.

IV.3. Fase crónica sintomática

Los mecanismos por los que *T. cruzi* produce daño orgánico son controvertidos, hay quien apoya la teoría de que la presencia del parásito en los tejidos induce una respuesta inflamatoria crónica que con el paso del tiempo produce los cambios patológicos observados, pero actualmente se apoya más la etiología mixta entre el daño directo del parásito acumulado en los tejidos y un fenómeno autoinmune asociado. Además otros mecanismos descritos que pueden influir son las alteraciones microvasculares y la denervación autonómica.

Sea cual sea el mecanismo, no se puede predecir qué pacientes van a evolucionar a la fase sintomática de la enfermedad y cuáles van a permanecer asintomáticos. Lo que sí se conocen son factores predictores que pueden influir, como son el nivel de parasitemia, la virulencia del parásito, factores geográficos, la inmunidad del huésped, su estado nutricional, la edad y la severidad de la primoinfección o la exposición a posibles reinfecciones.

IV.3.1. Afectación cardiaca

La afectación cardiaca es el aspecto más importante a tener en cuenta en un paciente con enfermedad de Chagas, principalmente debido a su frecuencia y a sus consecuencias: aparece en un 20-30% de los pacientes infectados por *T. cruzi* y un 2% de los pacientes en fase indeterminada progresan a la forma cardiaca cada año³. Se da principalmente en hombres entre la cuarta y la sexta década de la vida.

En Latinoamérica esta patología se ha descrito entre las primeras causas de arritmias, insuficiencia cardiaca y muerte súbita; debiendo considerar a todo paciente con cardiopatía chagásica sintomática como un paciente con elevado riesgo de muerte súbita.

Las características principales de esta cardiopatía son:

- Cardiopatía fibrosante localizada generalmente en la región posteroinferior y apical del ventrículo izquierdo (VI), nódulo sinusal y sistema de conducción por debajo del haz de His; generando afectación segmentaria de la contractilidad y un gran potencial arritmogénico.
- Miocardiopatía dilatada con gran tendencia a formar aneurismas, sobre todo apicales, con una elevada frecuencia de fenómenos tromboembólicos.

Por lo tanto, los síntomas que nos pueden orientar hacia una cardiopatía subyacente son:

- Síntomas secundarios a bradi/taquiarritmias: palpitaciones, síncope, presíncope, lipotimia.
- Síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas de miembros inferiores.
- Síntomas secundarios a fenómenos tromboembólicos: embolias pulmonares, accidentes cerebro-vasculares.
- Síntomas secundarios a alteraciones microvasculares: dolor torácico atípico.

Entre un 20 y un 30% de las personas con infección por *T. cruzi* en área endémica tienen afectación cardíaca subclínica, demostrada precozmente en el ECG³, por tanto es importante realizar pruebas de afectación orgánica independientemente de la presencia de sintomatología que la sugiera.

ECG: En las fases crónicas de la infección las alteraciones en el ECG preceden en años a la aparición de los síntomas y de la cardiomegalia, por lo que a todo paciente con diagnóstico de infección por *T. cruzi* se le debe de realizar un ECG convencional de 12 derivaciones³¹.

Un ECG normal excluye la presencia de disfunción moderada o grave del VI con un valor predictivo negativo cercano al 100%, presentando estos pacientes una supervivencia a 7 años del 100%³². Por lo tanto, un paciente asintomático con ECG normal tiene un pronóstico excelente. Si no existen alteraciones en el ecocardiograma y no aparecen nuevos síntomas se recomienda repetirlo anualmente.

La primera vía de conducción en afectarse es la rama derecha, seguida del fascículo anterosuperior de la rama izquierda. La afectación del fascículo posterior es infrecuente pero es un marcador de gravedad. Por tanto, las alteraciones más frecuentes en el ECG serán el bloqueo completo de rama derecha (BCRD) con o sin hemibloqueo anterior de rama izquierda (HBAI). Otras alteraciones frecuentes son:

- Bloqueos auriculoventriculares de 1º, 2º o 3º grado.
- Extrasístoles ventriculares aisladas o repetitivas (dos o más veces seguidas).
- Taquicardia ventricular (su presencia se asocia con mortalidad del 100% a 8 años).
- Bradicardia sinusal <50 latidos/min.
- Ondas Q.

Otras alteraciones menos frecuentes son: arritmias supraventriculares sostenidas (fibrilación auricular o flutter), complejo QRS de bajo voltaje, elevación convexa del segmento ST-T en derivaciones precordiales (altamente indicativa de aneurisma apical) o bloqueo de rama izquierda.

Ecocardiograma (ECC): Debido a su utilidad para valorar la función ventricular y a ser una técnica incruenta, todo paciente con enfermedad de Chagas debería de tener un ecocardiograma basal, donde se puede ver el deterioro progresivo tanto de la función sistólica como diastólica. Los hallazgos más frecuentes serán³¹:

- Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica de ambos ventrículos, principalmente de la pared posteroinferior y ápex del VI.
- Aneurisma apical (también pero menos frecuente en pared inferior) o presencia de trombo intracavitario.
- Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), aumento del diámetro telesistólico del VI y patrón restrictivo del flujo mitral (predictores ecocardiográficos pronósticos más importantes).
- Miocardiopatía dilatada.
- Dilatación y disfunción del ventrículo derecho.

Aunque no existen estudios al respecto, se ha visto que en pacientes asintomáticos con ECC normal la progresión a cardiopatía es lenta, por lo que se recomienda repetirlo cada 5 años siempre que no aparezcan síntomas o alteraciones nuevas en el ECG. Si el ECC es anormal es más aconsejable repetirlo cada 1-3 años debido al mayor riesgo de progresión, especialmente si la FEVI es <40%. De esta manera se podrá detectar a los pacientes con disfunción moderada todavía asintomáticos y que podrían beneficiarse del tratamiento precoz de su cardiopatía³¹.

En áreas endémicas, donde el acceso a la ecocardiografía es más limitado suele realizarse **radiografía de tórax**. La sensibilidad de esta técnica de imagen para detectar disfunción ventricular es baja, pero detecta fácilmente la existencia de cardiomegalia, que podría ser un factor predictivo de riesgo de muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

Otras exploraciones complementarias pueden ser útiles en ciertos casos:

- **Resonancia magnética nuclear cardíaca** en pacientes con alteraciones en el ecocardiograma que deban estudiarse en profundidad. Se observan mejor las zonas hipo o disquinéticas y los aneurismas.

- **Estudio Holter de 24 horas** en pacientes en los que sea necesario establecer la posible relación entre los síntomas y una arritmia observada en el ECG, identificando a los pacientes con riesgo de muerte súbita.
- **Estudio electrofisiológico** para identificar alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular y analizar la posibilidad de inducir arritmias malignas.
- **Prueba de esfuerzo** para valorar la capacidad funcional o la respuesta cronotrópica.
- **Coronariografía** principalmente en casos de dolor torácico y cardiopatía chagásica para conocer la etiología del dolor.

IV.3.2. Afectación digestiva

La frecuencia de afectación digestiva varía según el área geográfica donde nos encontremos, siendo predominante en la parte sur y central de Sur América (fundamentalmente en Brasil central) y casi inexistente en otras zonas endémicas como Venezuela o Colombia. *T. cruzi* afecta principalmente al esófago y al colon, siendo más frecuente la primera afectación. En ambos casos la evolución final es hacia un megaesófago y megacolon respectivamente.

La afectación del colon suele ir acompañada de afectación esofágica, fundamentalmente en edades avanzadas, además, la mitad de los pacientes que presentan afectación esofágica tienen alteraciones electrocardiográficas compatibles con cardiopatía chagásica³. La afectación esofágica es progresiva en algunos pacientes, evolucionando de manera independiente a la cardiopatía si esta existe.

En un estudio longitudinal realizado en Brasil se observó que un 0,33% de los pacientes en fase indeterminada de la enfermedad progresaban a esofagopatía, asociada o no con la presencia de disfagia³³.

A pesar de la menor frecuencia y menor gravedad de las alteraciones digestivas en comparación con las cardíacas, éstas suponen un gran sufrimiento para las personas afectadas con un importante deterioro en su calidad de vida. Los síntomas sugestivos de esta afectación dependerán de la zona del tubo digestivo más implicada:

Esófago: la manifestación principal es la disfagia, generalmente progresiva para sólidos y líquidos. Puede acompañarse de odinofagia, halitosis, dolor retroesternal o pirosis y, en fases más avanzadas, regurgitación de predominio nocturno con riesgo de broncoaspiración y pérdida progresiva de peso que lleva a la desnutrición. En un 25% de los casos de megaesófago se observa

aumento de la salivación e hipertrofia parotídea. En estadios avanzados puede producirse esofagitis y más raramente carcinoma de esófago.

Colon: *T. cruzi* afecta principalmente a la parte más distal (sigma y recto en el 80%)³⁴ y es más frecuente en el sexo masculino y en edades mayores que la esofagopatía. Se manifiesta como un estreñimiento lentamente progresivo que puede alcanzar hasta semanas entre cada deposición y llegar a ser refractario a laxantes y a enemas, presentando dolor abdominal, meteorismo y flatulencia. A veces llegan a producirse fecalomas en la ampolla rectal, dolor abdominal agudo por vólvulos o perforación por decúbito.

Además del esófago y del colon, el segmento del tracto digestivo que más veces se encuentra dilatado es el **duodeno**, lo que puede producir dispepsia, náuseas, vómitos o pseudo-obstrucción. Además se han descrito casos de dilatación vesicular y de las vías biliares, así como casos de afectación de la vejiga, pero muy poco frecuentes³⁵.

Enteropatía chagásica: poco frecuente, se manifiesta con hipoperistalsis, hipotonía, disminución de la secreción ácida y disminución en el vaciado gástrico; la presencia de síntomas es poco frecuente, así como la dilatación del estómago³⁶.

Las pruebas más usadas para detectar la afectación del tubo digestivo son:

Manometría esofágica: Detecta las alteraciones más precoces del esófago, demostrando afectación típica de la enfermedad de Chagas en personas asintomáticas con estudios baritados normales. Lo más frecuente es observar aperistalsis, relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI), presión elevada a nivel intraesofágico y en EEI; siendo indistinguibles de las alteraciones propias de una acalasia idiopática.

Tránsito esófago-gastro-duodenal: permite medir el vaciamiento esofágico y confirmar la dilatación de dichos órganos.

Enema opaco: técnica diagnóstica de elección para la confirmación de dolico colon y megacolon.

La realización de una **endoscopia** es necesaria en ocasiones, fundamentalmente para descartar otras causas de obstrucción esofágica o colónica como un cáncer.

La afectación esofágica se puede clasificar, según su estadio evolutivo, en cuatro grupos (criterios de Rezende)³⁷:

Grupo I: trastornos motores sin dilatación esofágica. Retención parcial de contraste y tránsito lento.

Grupo II: Dilatación moderada (<5cm). Actividad muscular incoordinada en tercio distal.

Grupo III: Gran dilatación (>5cm) con retención de contraste. Cuerpo hipotónico e hipoquinético.

Grupo IV: Dolicomegaesófago. Gran dilatación y elongación.

IV.3.3. Afectación del sistema nervioso periférico

Mucho menos frecuente que las anteriores, produce una neuritis que se presenta fundamentalmente con parestesias e hipoestesia en miembros y disminución o abolición de los reflejos osteo-tendinosos.

La realización de un **electromiograma** (EMG) nos mostrará la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas.³

IV.4. Características clínicas de los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal

A todos los pacientes atendidos en la UMT con el resultado de dos técnicas serológicas distintas frente a *T. cruzi* positivas se les realizó una anamnesis adecuada con especial énfasis en los síntomas sugerentes de patología relacionada con la enfermedad de Chagas que hemos descrito en los apartados correspondientes. El número y porcentaje de pacientes con síntomas cardiacos, digestivos y del sistema nervioso periférico sugerentes de afectación chagásica se observan en las tablas 11, 12 y 13.

Tabla 11. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con sintomatología cardiaca

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	111	56,6
No	85	43,4
Total	196	100

Tabla 12. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con sintomatología digestiva

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	77	39,3
No	119	60,7
Total	196	100

Tabla 13. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con sintomatología del sistema nervioso periférico

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	57	29,1
No	139	70,9
Total	196	100

A todo paciente asintomático se le solicitó un ECG, un ECC y una manometría esofágica, ya que se consideran las pruebas más útiles para detectar una afectación orgánica precoz. La presencia de afectación orgánica sugestiva de Chagas en dichas pruebas se describe en las tablas 14, 15 y 16. Como se puede ver, no todos los pacientes se realizaron todas las pruebas, algunos porque tienen un diagnóstico muy reciente, otros por falta de disponibilidad, fundamentalmente por no poder faltar al trabajo o porque se les ha perdido en el seguimiento, porque se han ido a vivir a otra ciudad o por otros motivos. En el caso de la manometría esofágica hay un gran número de casos que no se realizan la prueba, muchos de ellos por imposibilidad de canalizar la sonda.

Tabla 14. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* con alteraciones en el ECG (de 146 realizados)

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	38	26
No	108	73,9
Total	146	100

Tabla 15. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con alteraciones en el ECC (de 138 realizados)

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	14	10,1
No	124	89,8
Total	138	100

Tabla 16. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT con alteraciones en la manometría esofágica (de 82 realizados)

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Si	3	3,6
No	79	96,3
Total	82	100

En cuanto a las demás pruebas de detección de afectación cardiaca, la resonancia magnética nuclear cardiaca se solicitó a 9 pacientes que presentaron alguna alteración en el ECC, presentando 4 de ellos afectación.

En aquellos que presentaban sintomatología digestiva se les realizó un tránsito esófago-gastro-duodenal o un enema opaco:

El tránsito esófago-gastro-duodenal se realizó en 46 casos observándose la presencia de reflujo gastroesofágico en tres pacientes y estómago hipersecretor en cuatro, pero ningún caso presentaba patología relacionada con la enfermedad de Chagas.

El enema opaco se hizo en 66 casos de los que tres presentaron patología propia de la enfermedad: un caso de dolico colon y dos de dolico sigma. El resto de los pacientes no presentaron patología alguna salvo dos casos de divertículos en colon y cinco de espasticidad en el sigma o sigma redundante.

Nueve personas refirieron parestesias por lo que se les hizo un EMG, que no mostró afectación del sistema nervioso periférico en ningún caso, salvo en una paciente que fue diagnosticada de síndrome del túnel del carpo.

Con el resultado de todas estas pruebas se clasificó a los pacientes en diferentes grupos de afectación orgánica, considerando “no valorable” a aquellos que no tenían al menos el ECG y el ECC. Los que presentaban estas dos pruebas normales pero estaban pendientes de la manometría esofágica o no se les pudo realizar por problemas para introducir la sonda, se les clasificó dentro del grupo “sin afectación cardíaca”. Los resultados se pueden ver en la tabla 17.

Tabla 17. Afectación orgánica por la enfermedad de Chagas en los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* en la UMT

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Con afectación cardíaca	37	18,9
Con afectación digestiva	4	2
Con afectación cardíaca y digestiva	2	1
Sin afectación orgánica	55	28,1
Sin afectación cardíaca	38	19,4
No valorable	60	30,6
Total	196	100

Así podemos decir que de los 196 pacientes diagnosticados en la UMT, 55 (28,1%) están en la fase indeterminada de la enfermedad y 43 (21,9%) en la fase crónica. En los restantes 98 pacientes no disponemos de la suficiente información para clasificarlos en su correcto estadio.

V. Procedimientos diagnósticos

Lo primero para un correcto diagnóstico de la enfermedad de Chagas es saber si la persona es susceptible de haberse infectado, por lo que habrá que interrogar acerca de los antecedentes epidemiológicos y de los posibles datos clínicos que nos puedan hacer sospechar la enfermedad. El diagnóstico definitivo depende de la fase de la enfermedad:

En la **fase aguda** debe de considerarse el diagnóstico en personas de cualquier edad, en especial en niños menores de 12 años, que procedan de zonas endémicas y que consulten por un cuadro febril. La mayoría de los casos de infección aguda pueden perderse si no se incluye la enfermedad de Chagas aguda en el diagnóstico diferencial. El síntoma más constante es la fiebre, en general baja. Se ha visto que gran cantidad de pacientes con enfermedad aguda sintomática han visitado distintos especialistas sin llegar a un diagnóstico claro (dermatólogos por chagoma, oftalmólogos por signo de Romaña, hematólogos por anemia o infectólogos por fiebre prolongada entre otros).

El diagnóstico en esta fase se realiza mediante la visualización directa del parásito en líquidos corporales, generalmente en sangre periférica (sensibilidad entre 80 y 90%), pero también puede verse en líquido pericárdico o cefalorraquídeo. Cuando la parasitemia es alta se puede ver fácilmente el parásito en fresco con sus rápidos movimientos. La sangre también puede observarse en láminas teñidas con Giemsa, pero en un frotis de sangre periférica es necesaria una alta parasitemia para detectarlo y en una gota gruesa la morfología del parásito puede alterarse por lo que se requiere cierta experiencia. La sensibilidad del frotis/gota gruesa oscila entre el 60-70%. Si no se visualiza el parásito se puede recurrir a técnicas de concentración que aumentan la sensibilidad al 90-100% ⁵ como son:

Microhematocrito: generalmente usado en recién nacidos, consiste en obtener sangre del pulpejo de los dedos en un capilar heparinizado y centrifugarlo en la microcentrífuga, observando posteriormente la interfase leucocitaria en el microscopio.

Método de Strout: consiste en la extracción venosa de un mínimo de 3 ml de sangre sin anticoagulante, dejarla a 37°C durante dos horas y tras la correcta formación del coágulo, transferir el suero a otro tubo, centrifugarlo

suavemente (5 minutos a 400 revoluciones por minuto) y este sobrenadante centrifugarlo intensamente (10 minutos a 2.000 revoluciones por minuto) observando el sedimento al microscopio.

La sensibilidad de estas técnicas disminuye entre los 30 y 60 días de iniciada la fiebre y pasados los 60 días ya no se considera fase aguda, siendo prácticamente imposible encontrar parásitos por detección directa y debiendo recurrir ya a los anticuerpos. El diagnóstico en la fase aguda es de extrema importancia debido a la alta eficacia del tratamiento en este momento.

Los anticuerpos IgM en fase aguda pueden detectarse a títulos bajos a partir de los 15-20 días de la primoinfección, entre los 30-60 días aumentan para disminuir posteriormente. Esta determinación no suele usarse para el diagnóstico en fase aguda por su escasa utilidad.

En los casos de fase aguda por transmisión distinta a la vectorial hay algunas particularidades a tener en cuenta:

- en el caso de la transfusión sanguínea la parasitemia suele ser muy alta pero por motivos desconocidos no se suele detectar hasta pasados 120 días de la transfusión.
- si la transmisión es vía vertical la detección de parásitos es variable dependiendo del momento de la transmisión, que puede ser incluso durante el parto. Por lo tanto, si la parasitemia es negativa, el diagnóstico debe de hacerse con la detección de anticuerpos pasados los 9 meses de vida.
- en los casos de reactivación por inmunodepresión la parasitemia es muy elevada, detectándose con facilidad incluso a veces en el líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico o aspirado de ganglios linfáticos o médula ósea.
- en pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano sólido se debe de realizar estudio parasitológico semanalmente durante los primeros 3 meses, mensualmente durante el siguiente año, bianualmente y en cualquier momento si apareciera cualquier síntoma sugestivo.

Si estos métodos no permiten detectar la presencia de *T. cruzi* en un paciente cuyos antecedentes clínicos y epidemiológicos sugieren dicha infección, como ocurre a menudo, será necesario realizar el cultivo de muestras de sangre o el xenodiagnóstico, técnicas más usadas en áreas endémicas:

- el **xenodiagnóstico** consiste en aplicar triatominos sanos procreados en el laboratorio en ayunas de 10-15 días al paciente a estudio y

examinar sus heces al cabo de 30-60 días en busca del tripanosoma. Es una técnica tediosa, con baja sensibilidad y que lleva mucho tiempo para obtener los resultados.

- **hemocultivo:** la sangre debe de centrifugarse antes del cultivo para retirar los anticuerpos que pueden interferir en el crecimiento de *T. cruzi*: La siembra se hace en medios específicos de compleja preparación y deben de dejarse de 3 a 6 meses y examinarlos mensualmente para la búsqueda de parásitos, obteniendo una baja sensibilidad.

Estas técnicas son laboriosas, no tienen sensibilidades altas y tardan en dar los resultados varias semanas, por lo que se necesitan métodos diagnósticos mejores. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede suplir esta carencia. Es una técnica compleja y cara que no está disponible en todos los laboratorios y que ha demostrado mayor utilidad en casos de reactivación en inmunodeprimidos y en casos de Chagas congénito. Consiste en la amplificación de unas secuencias del ADN del parásito a partir de sangre anticoagulada con EDTA para preservar intactos los ácidos nucleicos. Se han dado casos de falsos positivos al amplificarse productos inespecíficos⁵.

En el caso de sospecha de **fase crónica** se debe de recurrir a los exámenes serológicos, ya que la parasitemia en esta fase es fluctuante. El protozoo *T. cruzi* es extremadamente antigénico, por lo que pocos meses después de la infección existe una respuesta inmune humoral muy eficaz que intenta frenar el aumento de la parasitemia, pudiéndose detectar anticuerpos frente a distintos antígenos del parásito, fundamentalmente de tipo IgG (IgG1-IgG3), pero también pueden verse, en un 5-10% de los casos IgM y en menor proporción IgA.

Existen diferentes métodos de detección de dichos anticuerpos: inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemoaglutinación indirecta (HAI) o enzimoimmunoensayo (ELISA), todos ellos emplean antígenos no purificados del parásito y se conocen como técnicas convencionales. Con ellos es posible detectar más del 95% de los infectados pero la especificidad es baja ya que existen reacciones cruzadas con otros parásitos, como con *Trypanosoma rangeli*³⁸ y, fundamentalmente con *Leishmania*, siendo difícil el diagnóstico en las zonas donde ambas infecciones se superponen. Se consideran valores positivos de las pruebas serológicas más usadas a un ELISA > 0,5 y una IFI > 1/40.

En un intento de mejorar la especificidad se estudiaron técnicas de detección con antígenos purificados, recombinantes y con péptidos sintéticos, llamadas técnicas no convencionales, de uso todavía limitado.

La OMS recomienda el uso de dos técnicas serológicas distintas de dos principios diferentes (IFI y ELISA son las más usadas) para realizar el correcto diagnóstico de un caso clínico. Si una de las dos diera positiva

habría que repetirlas o realizar una tercera técnica diferente a las anteriores. En el caso de los bancos de sangre se puede usar únicamente un ELISA por su elevada sensibilidad.

En casos de dudas diagnósticas en esta fase pueden emplearse técnicas parasitológicas, que son positivas en menos de la mitad de los pacientes infectados. En los extremos de la vida la parasitemia suele ser más elevada. La técnica más usada en los últimos años para estos casos es, por su mayor sensibilidad,³⁹ la PCR.

Un inconveniente de la serología es la lenta disminución de los títulos tras el tratamiento, que suelen hacerse indetectables a los 10 años de haberlo recibido, no disponiendo en la actualidad de ningún otro marcador que pueda indicar una buena respuesta al tratamiento.

VI. Tratamiento y seguimiento

VI.1. Fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas

El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* ha variado muy poco en los últimos 30 años. En la actualidad están disponibles dos fármacos del grupo de los benzimidazoles: el nifurtimox (Lampit®) comercializado en 1967 por Bayer, y el benznidazol (Rochagan® o Radanil®) comercializado en 1972 por Roche. Ambos medicamentos demostraron rápidamente eficacia en la infección aguda, aunque no se usaron durante mucho tiempo en los casos de infección crónica. Esto fue debido a la alta frecuencia de efectos adversos que se producen con su administración, a su aparente falta de eficacia en esa indicación, y a la creencia de que en la infección crónica el principal papel patogénico correspondía a la respuesta inmune del hospedador y no al parásito⁴⁰⁻⁴².

La producción de nifurtimox se suspendió por parte de Bayer en Argentina en 1997. En el año 2000, y para cumplir los compromisos con la OMS para el tratamiento de la enfermedad del sueño, se reinició la producción en la planta de Bayer en Ilopango en El Salvador. Actualmente hay un acuerdo con el laboratorio farmacéutico por el que la producción de nifurtimox queda garantizada mientras exista demanda. Junto a esto, Bayer llegó a un acuerdo con la OMS para donar el fármaco durante cinco años para cubrir las necesidades de los países Latinoamericanos. Benznidazol se comercializa actualmente por los laboratorios Roche aunque la tecnología para su producción y manufactura se está transfiriendo a los laboratorios Lafepe, en Pernambuco (Brasil), donde también se está desarrollando una formulación pediátrica⁴⁰.

Nifurtimox se suele administrar en dosis de 8-10mg/kg/día, administrado en tres o cuatro tomas, durante 90 a 120 días y está disponible en comprimidos de 30 y 120mg. Benznidazol se dosifica generalmente de 5 a 7,5mg/kg/día, en dos o tres tomas, durante 30 a 60 días y está disponible en comprimidos de 100mg.

El mecanismo de acción de ambos fármacos no está claramente dilucidado. Parece que actuarían a través de la generación de radicales nitrogenados producidos por las nitroreductasas humanas, que en presencia

de oxígeno, se transformarían en radicales libres. La deficiente actividad detoxificadora de estos compuestos por *T. cruzi* le haría mucho más sensible que las células humanas. En el caso de benznidazol la unión covalente de estos intermediarios nitrorreducidos a componentes del parásito, su ADN, lípidos o proteínas, sería la causante de su actividad antiparasitaria. En ambos casos, más que como un proceso de detoxificación, la reducción actuaría como un proceso de activación de los compuestos nitro^{43, 44}.

La mayor parte del metabolismo de éstos fármacos se lleva a cabo en el hígado por el sistema citocromo p450, y en mucha menor medida, por las enzimas xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa. En otros tejidos aparte del hígado (testículos, ovarios, adrenales, colon o esófago) la actividad reductora es variable, mientras que en el tejido mamario la rica actividad oxidoreductasa contribuye significativamente al metabolismo de estos fármacos. Dado que en experimentos con animales se ha visto que atraviesa la placenta y es teratogénico, no se recomienda su administración a embarazadas⁴³.

VI.2. Indicaciones

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Chagas en la actualidad no resulta satisfactorio por varios motivos:

- Su eficacia depende mucho del tiempo que el paciente lleve infectado, siendo bastante dudosa en la fase crónica sintomática tardía.
- La tolerabilidad es regular, lo que resulta en una proporción de abandono por efectos adversos hasta de un 15%.
- El tratamiento es prolongado (30-60 días), lo que unido a la necesidad de un seguimiento médico estrecho, y el elevado precio hace que en muchos países endémicos la adherencia sea baja.
- No existen formulaciones pediátricas adecuadas.

A pesar de la importancia en términos de salud pública de la enfermedad de Chagas, existen muy pocos estudios con una metodología rigurosa que arrojen luz sobre las decisiones terapéuticas. Algunos de los factores que dificultan la investigación clínica son la compleja historia natural de la enfermedad, su largo tiempo de evolución y la ausencia de marcadores subrogados de curación suficientemente sensibles y específicos.

Los resultados del tratamiento con benznidazol o nifurtimox dependen mucho de la fase de la enfermedad^{45, 46}. Los casos en los que la indicación es clara son las infecciones agudas, en las crónicas recientes (niños de menos

de 12-19 años de edad), las congénitas y en las adquiridas por accidente de laboratorio. Basándose en la información de ensayos clínicos realizados en los años 90 y en la experiencia clínica, el tratamiento de las infecciones agudas y congénitas con benznidazol y nifurtimox resulta eficaz en la disminución de la parasitemia y en la reducción de la gravedad y duración de los síntomas^{42, 47}. La tasa de curación parasitológica estimada es del 60-85% en la fase aguda, y de más del 90% en las infecciones congénitas tratadas durante el primer año. En los niños el tratamiento se tolera mejor y la infección debe ser tratada en cuanto se diagnostique. En los casos de infección aguda el tratamiento debe comenzarse lo antes posible, y en los accidentes de laboratorio se recomienda hacerlo de forma inmediata incluso antes del desarrollo de síntomas clínicos.

En la enfermedad de Chagas crónica tardía la probabilidad de respuesta es baja (10-20%), sobre todo si existe afectación orgánica avanzada donde no se ha demostrado su utilidad^{45, 46, 48}. Es en esta situación donde las dudas sobre el balance beneficio-riesgo del tratamiento son mayores. Actualmente se sabe que la persistencia del parásito juega un papel fundamental en el daño miocárdico crónico. La carga parasitaria circulante, y el ADN o los antígenos parasitarios, se relacionan con el grado de inflamación en los tejidos diana^{49, 50}. Además, la terapia tripanocida es eficaz en las fases aguda y precoz donde los ensayos clínicos han demostrado altas tasas de curación^{51, 52}. Ambos factores darían plausibilidad biológica al tratamiento del infectado crónico tardío como forma de prevención de las complicaciones. Sin embargo, esta variable final (desarrollo de cardiopatía, arritmias, muerte, etc) no ha sido verificada en ensayos clínicos debidamente diseñados y los datos disponibles son de estudios observacionales donde no siempre los resultados son concordantes. A esto hay que sumar que los marcadores intermedios de curación, como el descenso en los títulos de la serología, pueden tardar años en modificarse. Además, hay que tener en cuenta que la respuesta terapéutica puede variar en función del área geográfica y la cepa infectante de *T. cruzi*, habiéndose descrito resistencia al benznidazol con algunas cepas concretas^{53, 54}.

Las pautas de tratamiento difieren entre niños y adultos, y si se trata de una infección aguda o crónica (Tabla 18). El medicamento con el que existe más experiencia y del que hay más datos publicados es benznidazol. Además es el único que puede obtenerse en España para el tratamiento de los pacientes chagásicos.

Tabla 18. Pautas de administración de los fármacos para la Enfermedad de Chagas

Indicación	Pauta terapéutica
<p>Infección congénita e infección aguda</p> <p>Reactivación de una infección crónica por inmunodepresión (quimioterapia, trasplante o infección por VIH)</p>	<p>Benznidazol 5-7,5mg/kg/día (Adultos) o 10mg/kg/día (Niños ≤12a) durante 30-60 días.</p> <p>Nifurtimox 8-10mg/kg/día (Adultos) o 15-20mg/kg/día (Niños 1-10a), o 12,5-15mg/kg/día (Niños 11-16a), durante 90-120 días.</p>
<p>Infección crónica reciente: niños menores de 12-19 años y adultos con menos de 10 años de evolución. En la infección crónica tardía, asintomática o con afectación visceral leve, su eficacia es dudosa.</p> <p>En sujetos con cardiopatía chagásica pretrasplante se puede administrar como tratamiento preventivo. En los pacientes infectados por el VIH la mayor experiencia se tiene con benznidazol. Podría considerarse prolongar el tratamiento con benznidazol a 90-120 días, y añadir itraconazol en casos con afectación orgánica grave.</p>	<p>Benznidazol 5-7,5mg/kg/día (Adultos) o 10mg/kg/día (Niños ≤12a) durante 30-60 días.</p> <p>Nifurtimox 8-10mg/kg/día (Adultos) o 15-20mg/kg/día (Niños 1-10a), o 12,5-15mg/kg/día (Niños 11-16a), durante 90-120 días.</p>
<p>Infección accidental (laboratorio). Comenzar el tratamiento inmediatamente.</p>	<p>Benznidazol 5-7,5mg/kg/día 10-15 días, o Nifurtimox 8-10mg/kg/día, durante 10-15 días.</p>
<p>Como profilaxis secundaria en pacientes con infección por el VIH que han sido tratados de una reactivación y hasta la recuperación inmunológica.</p>	<p>Benznidazol 5 mg/kg día, tres veces por semana o 200 mg en pauta diaria.</p>

Benznidazol puede administrarse en dos o tres tomas al día y Nifurtimox en tres o cuatro tomas.

Otros grupos con los que existe poca experiencia pero en los que se puede plantear la necesidad de tratamiento son los trasplantados y los inmunodeprimidos. En los primeros la infección puede adquirirse del donante o bien reactivarse en un receptor infectado. El tratamiento estaría indicado en aquellos sujetos con cardiopatía chagásica previamente a ser trasplantados de corazón. Sin embargo, en los trasplantados de otros órganos (incluyendo los hematológicos), el papel del tratamiento preventivo no está claro. Una opción sería tratar antes del trasplante, cuando la situación clínica del paciente sea estable y para evitar en lo posible la toxicidad e interacciones potenciales del tratamiento en el período post-trasplante. O

bien, puede hacerse un seguimiento estrecho del paciente para detectar una reactivación en cuanto se produzca y tratarla en ese momento⁵⁵. En personas que sufren procesos hematológicos, o necesitan tratamiento corticoideo, pueden producirse reactivaciones. En estos casos se desconoce la utilidad del tratamiento profiláctico, y lo más juicioso sería la detección precoz de las reactivaciones para tratarlas.

En el caso concreto de los pacientes con infección por el VIH, la enfermedad de Chagas se comporta como otras infecciones oportunistas. La mayoría de los casos descritos son reactivaciones en pacientes con menos de 200 CD4/ÅL que afectan al SNC (en forma de meningoencefalitis), al corazón (miocarditis) o ambos, presentando un mal pronóstico. Dada la gravedad de los casos descritos parece razonable el tratamiento preventivo de los individuos coinfectados. La mayor parte de la experiencia se tiene con benznidazol. La duración no está establecida aunque hay autores que propugnan prolongar el tratamiento hasta el doble de lo habitual (120 días)⁵⁶⁻⁵⁸. Con la profilaxis secundaria la falta de información es aún mayor. Por sus similitudes con otras infecciones oportunistas y la gravedad de sus manifestaciones clínicas, podría considerarse el uso del benznidazol como profilaxis secundaria. No pueden hacerse recomendaciones en cuanto al tiempo durante el cual debería mantenerse o cuando considerar su suspensión, pero como en otras infecciones oportunistas parece razonable continuar la profilaxis mientras los linfocitos CD4 no superen los 200-350/ÅL y la carga vírica no esté controlada, como mínimo durante seis meses⁵⁹.

VI.3. Tolerabilidad del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Chagas

Las reacciones adversas más frecuentes con nifurtimox son la anorexia, náuseas, vómitos, y ocasionalmente dolor abdominal y diarrea. También puede producir pérdida de peso, irritabilidad, somnolencia y alteraciones psiquiátricas. En el caso de benznidazol es frecuente la presencia de molestias gastrointestinales que son las primeras en aparecer (primeros 3 días) y suelen ser bien toleradas por los pacientes. Las reacciones de hipersensibilidad cutánea son la causa más frecuente de abandono del tratamiento (hasta en un 18% de los casos), y se caracterizan por la aparición de un exantema eritematoso y pruriginoso. Generalmente aparecen a los 10-12 días de tratamiento. En ocasiones se trata de auténticas reacciones de hipersensibilidad que se acompañan de fiebre, edema, linfadenopatía,

artromialgias y afectación hepática. Menos frecuente, pero más grave, es la mielosupresión que se manifiesta, cerca del mes de tratamiento, en forma de neutropenia con o sin trombopenia. La aparición de polineuropatía periférica es tardía y muy inusual pero podría confundirse con manifestaciones de la propia enfermedad^{43, 51, 52, 60-65}. Recientemente se ha descrito la aparición de síndrome de dolor invalidante asociado al uso de benznidazol⁶⁶. Ambos fármacos no deben ser administrados a embarazadas por su potencial teratogénico.

Para mejorar la tolerabilidad se ha sugerido no superar una dosis total de 300 mg al día⁶⁷. No obstante, la información disponible de ensayos clínicos y estudios observacionales no parece indicar que exista un umbral a partir del cual se incremente significativamente la toxicidad.

VI.4. Revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento con benznidazol de la enfermedad de Chagas en fase crónica

Los estudios sobre el tratamiento de la enfermedad de Chagas en la fase crónica no permiten establecer una indicación absoluta sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes. Esto es debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas, las variables finales analizadas, el período de seguimiento, las pautas terapéuticas estudiadas, y a que prácticamente toda la información sobre el tratamiento en esta fase proviene de estudios no aleatorizados. Para poder dar una respuesta definitiva a esta pregunta nació la iniciativa del estudio BENEFIT⁶⁸. Este ensayo clínico, de asignación aleatoria y doble ciego, aglutina a más de 60 centros latinoamericanos de ocho países coordinados por el Instituto Dante Pazzanese de San Pablo en Brasil, y por el Instituto de Investigación de Salud Poblacional de la Universidad McMaster de Canadá. El objetivo primario del BENEFIT es determinar si el tratamiento con benznidazol durante 60 días reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores (variable compuesta que incluye cualquiera de los siguientes: fallecimiento, paro cardíaco con resucitación, implantación de marcapasos o desfibrilador, taquicardia ventricular sostenida, trasplante cardíaco, desarrollo de insuficiencia cardíaca, ictus, tromboembolismo sistémico o pulmonar). La inclusión de pacientes comenzó en noviembre de 2004 y en enero de 2008 había cerca de 1000 pacientes incluidos.

Aunque el estudio BENEFIT responda a la pregunta sobre la eficacia del benznidazol, el gran tamaño muestral y el prolongado periodo de seguimiento necesarios (cinco años), harán que siga manteniéndose el

estado actual de incertidumbre durante bastante tiempo. Por estos motivos en la UMT del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, procedimos a realizar una revisión sistemática con un metaanálisis de los estudios publicados de tratamiento con benznidazol en la fase crónica de la enfermedad de Chagas.

El objetivo de esta revisión fue sintetizar la mejor evidencia disponible del efecto del tratamiento con benznidazol, en comparación con placebo o no tratamiento, en pacientes con infección crónica por *T. cruzi*. Se realizó una revisión de la literatura publicada, sin restricciones de idioma, hasta junio de 2008 en las siguientes bases de datos bibliográficas: MEDLINE, EMBASE, biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas y el registro Cochrane de ensayos clínicos. Además, como búsqueda secundaria se consultó la bibliografía de los artículos incluidos, así como informes, monografías y capítulos de libros sobre el tema objeto de estudio. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron Chagas Disease o *Trypanosoma cruzi* y Therapeutics. Los trabajos incluidos fueron estudios en pacientes con infección crónica, sin restricción de edad, en fase indeterminada o con afectación visceral, en los que se comparó el tratamiento con benznidazol con placebo o no tratamiento.

En este metaanálisis se incluyeron tanto los ensayos clínicos de asignación aleatoria como los estudios observacionales. Prácticamente la totalidad de la evidencia existente en adultos, así como la más reciente, proviene de estudios no aleatorizados. Aunque estos trabajos no se han incluido en metaanálisis previos^{45, 46, 48}, es sobre los que descansa buena parte de las recomendaciones de tratamiento actuales en la fase crónica tardía^{31, 41, 46}. Por otra parte no es esperable que a corto plazo se disponga de información de nuevos ensayos clínicos. Además, su inclusión permitiría una generalización mayor de los resultados que ahora se circunscriben principalmente a la población pediátrica. La heterogeneidad que puede presentarse en este tipo de análisis, por sí sola es un argumento débil y muchas veces inconsistente para evitar una síntesis cuantitativa de la información⁶⁹. Este tipo de análisis es posible e incluso recomendable en situaciones como la presente teniendo precaución con ciertas limitaciones potenciales del mismo. Entre éstas cabe destacar que los metaanálisis de estudios observacionales pueden presentar una precisión espuria, que el sesgo de confusión no se haya controlado adecuadamente en los trabajos analizados, o que los estudios observacionales están más sujetos al sesgo de información que los ensayos clínicos⁶⁹⁻⁷¹. Teniendo en cuenta las limitaciones expuestas, el metaanálisis presenta ventajas adicionales sobre las revisiones narrativas como son el examen, valoración y modelización de la consistencia del efecto. Junto a esto, mejora la comprensión de las variables que influyen en el resultado y en su generalización⁶⁹.

Para el metaanálisis de los estudios seleccionados se escogió un modelo de efectos aleatorios ya que se parte de la base, por las evidencias de los ensayos clínicos de asignación aleatoria y los estudios observacionales, de que benznidazol tiene un efecto sobre las variables estudiadas que no es consistente y varía mucho en función de la edad o el tipo de estudio^{42, 45, 48, 51, 52, 60-64}. Se ha escogido como medida resumen la OR de Mantel-Haenszel, en lugar de la OR de Peto, porque se afecta menos por el desequilibrio muestral entre expuestos y no expuestos, y menos también cuando la fuerza de la asociación es grande⁷². Dada la diversidad de los estudios incluidos, de las poblaciones y las variables estudiadas era presumible una alta heterogeneidad en el análisis. Por ello se realizó un análisis de sensibilidad en función de las variables que más podían influir en la magnitud del efecto: tipo de estudio, edad de los sujetos y resultado estudiado.

La extracción de datos se hizo por duplicado utilizando un formato estándar diseñado para este estudio. La mayoría de los trabajos consideraron la respuesta en términos parasitológicos (negativización del xenodiagnóstico o de la PCR), o serológicos (disminución o negativización de los títulos), mientras que la respuesta clínica sólo se estudió en una minoría de los estudios. En cinco estudios la variable principal fue la negativización de la serología, en otros tres fue la negativización de la PCR, el xenodiagnóstico o los hemocultivos, y en uno fue el empeoramiento de la cardiopatía. Se calcularon las razones de odds para un evento favorable en función de las variables principales analizadas en cada estudio.

En total se localizaron 696 estudios de los que 671 se descartaron tras la lectura del título y el resumen por no ser trabajos originales, referirse a estudios en animales, ser artículos de revisión o sobre infección aguda o congénita, utilizar fármacos distintos de benznidazol, no existir brazo comparador de placebo o no tratamiento, o referirse a técnicas diagnósticas. De los 25 restantes y después de leer los artículos se eliminaron 16 por no ser estudios comparativos, aportar datos recogidos ya en otra publicación o estudiar un resultado con una técnica experimental. Finalmente se incluyeron nueve estudios, tres ensayos clínicos^{51, 52, 61} y seis estudios observacionales^{60, 62-65, 73}, en los que se comparaba benznidazol frente a placebo o no tratamiento en pacientes con enfermedad de Chagas crónica indeterminada o sintomática (Tabla 19).

Tabla 19. Resumen de las características de los estudios incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Edad (años)	Seguimiento	Forma clínica	Tamaño muestral	Grupos	End point primario (End points secundarios)	Efectos adversos
Andrade 1996 ⁵¹	Aleatorizado, doble ciego	7-12	36 meses	Fase crónica indeterminada	129	64: BNZ 7,5 mg/kg/d x 60 d 65: PLB	Seronegativización 37/64 Seronegativización 3/65	Nauseas, anorexia, cefalea y artralgias (<5%). Exantema morbiliforme más frecuente con BNZ (8 vs 2), con abandono del tratamiento en 1 caso. No hubo toxicidad hematológica ni hepática en ambos grupos
Coura 1997 ⁵¹	Aleatorizado, aparentemente doble ciego	Adultos	12 meses	Fase crónica indeterminada	50 Sin contar brazo de NFT	26 BNZ 5mg/kg/d x 30 d 24 PLB	XD negativo 24/26 XD negativo 1/24	Erupción cutánea, neuropatía periférica, y alteraciones GI leves o moderadas. 11,5% abandonados por toxicidad. 7 pacientes presentaron efectos adversos: alteraciones GI, cefalea y somnolencia. 8,3% de abandonos por toxicidad
Sosa Estani 1998 ⁵²	Aleatorizado, doble ciego	6-12	48 meses	Fase crónica indeterminada	106	55 BNZ 5 mg/kg/d x 60 d 51 PLB	Seronegativización 27/44 (XD negativo 40/42) Seronegativización 0/44 (XD negativo 21/43)	El cólico intestinal y el exantema fueron más frecuentes con BNZ. Un 10% tuvieron efectos adversos moderados que desaparecieron con la suspensión del BNZ No descritos
Lauria-Pires 2000 ⁷³	Cohortes prospectivo	Adultos (31-60)	Media 10 años.	Fase crónica indeterminada y sintomática	57 Sin contar brazo NFT	17 BNZ 10 mg/kg/d x 60d 46 No tratados	Negativización PCR 0/17 Negativización PCR 3/46	No descritos (menos que NFT). Sólo el 70% tomaron 60d de BNZ No registrado
Gallerano 2000 ⁸³	Estudio de cohortes prospectivo-retrospectivo	10-79 (media 33,4)	Media 5,3 años (60 m BNZ)	Fase crónica indeterminada y sintomática	798	130 BNZ 4-8 mg/kg/d 45-60d 668 No tratados	Seronegativización 3/130 Seronegativización 0/668	Intolerancia gástrica, erupción dérmica y neuropatía periférica (32%), 10% de discontinuación de BNZ No reportados

Tabla 19. Continuación

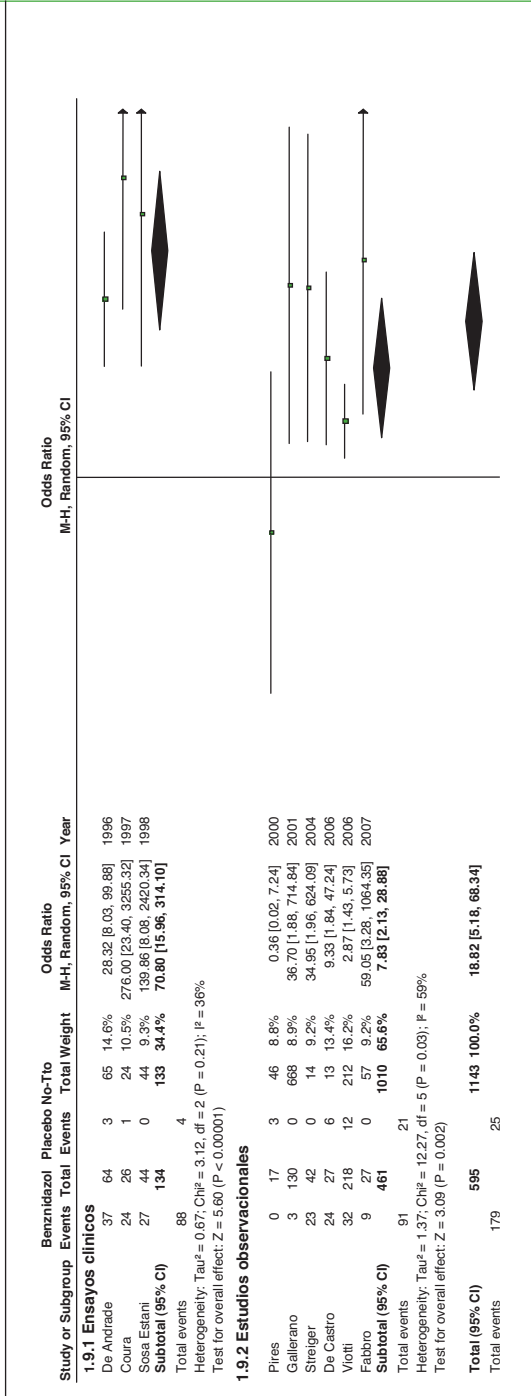
Referencia	Tipo de estudio	Edad (años)	Seguimiento	Forma clínica	Tamaño muestral	Grupos	End point primario (End points secundarios)	Efectos adversos
Gallerano 2007 ⁵³	Estudio de cohortes prospectivo-retrospectivo	10-79 (media 33,4)	Media 5,3 años (80 m BNZ)	Fase crónica indeterminada y sintomática	788	130 BNZ 4-8 mg/kg/d 45-60d	Seronegativización 3/130	Intolerancia gástrica, erupción dérmica y neuropatía periférica (32%). 10% de discontinuación de BNZ
Streiger 2004 ⁵²	Estudio cohortes prospectivo	1-14	BNZ 4-24 años (mediana 3 años) No tratados 8-24 años	Infección crónica precoz	88	64 BNZ 5 mg/kg/d 30d 24 No tratados	Seronegativización 23/37 Seronegativización 0/24	Vómitos, entena y prurito. Dos pacientes abandonan BNZ, uno por vómitos y otro por exantema cutáneo y edema
Viotri 2006 ⁵⁰	Estudio de cohortes prospectivo	30-50 (media 39)	9,8 años de media	Fase crónica indeterminada y sintomática	566	283 BNZ 5 mg/kg/d 30d 283 PLB	Evolución de cardiopatía 12/283 Mortalidad 3/283 (Seronegativización 32/218)	37 abandonan por efectos adversos: dermatitis alérgica (33) e intolerancia GI (4). Otros 55 pacientes tuvieron efectos adversos que no obligaron a la suspensión: dermatitis, cefalea, fiebre, intolerancia GI y prurito No reportado
De Castro 2006 ⁵⁵	Observacional prospectivo	23-88 (media 49)	24 meses	Fase crónica	40	27 BNZ 5mg/kg/d 60 d 13 No tratados	Negativización de hemocultivos 24/27 Negativización de hemocultivos 6/13	3 discontinuaciones de BNZ por reacciones adversas
Fabbro 2007 ⁵⁴	Observacional prospectivo y retrospectivo	17-46	BNZ media 20,6 años, NIT media 21,7 años	Fase crónica indeterminada y sintomática	84	27 BNZ 5mg/kg/d 45-60d 57 No tratados	Seronegativización 9/27 (XD negativo 2/27) Seronegativización 0/57 (XD negativo 1/57)	En 9/33 pacientes efectos adversos (6 discontinuaciones): eritema maculopapular, edema, náusea, cefalea, prurito, aleración del perfil hepático.

BNZ: benzidazol; GI: gastrointestinal; NIT: nifurtimox; PLB: placebo; XD: xenodiagnóstico

Los dos ensayos clínicos realizados en niños fueron doble ciego mientras que el llevado a cabo en adultos aparentemente también, aunque no queda claramente definido en los métodos. Los seguimientos son muy dispares, desde 12 meses hasta 24 años, con una mediana de 4 años. Los pacientes se encontraban en la fase crónica de la enfermedad en todos los casos, con mayor o menor evolución, y en algunos estudios con afectación orgánica. La dosis más usada de benznidazol fue la de 5 mg/kg y día oscilando desde los 4 mg hasta los 10 mg. Para medir la proporción de respuesta se usó generalmente la negativización de la serología (5 estudios), seguida de la negativización del xenodiagnóstico o de la PCR (3 estudios). Sólo el estudio observacional de Viotti et al⁶⁰ recogió de forma protocolizada los eventos clínicos durante un periodo de tiempo prolongado. No obstante en el análisis conjunto de la variable principal de todos los estudios, en el trabajo de Viotti et al se utilizó la negativización de la serología para mantener el sentido del efecto. La descripción de la incidencia de reacciones adversas fue a menudo insuficiente, lo que dificulta la interpretación del perfil de seguridad de benznidazol.

Tomando todos los estudios y teniendo en cuenta la variable final principal medida en cada uno de ellos, el tratamiento con benznidazol en relación a placebo o no tratamiento, incrementa 18 veces la probabilidad de un evento favorable en relación a uno desfavorable: razón de odds global 18,8 (IC 95% 5,2-68,3). Este efecto protector se observa principalmente en los ensayos clínicos (OR 70,8; IC 95% 16-314), mientras que en los estudios observacionales es mucho menos marcado (OR 7,8; IC 95% 2,1-28,9). (Figura 4) Resulta llamativo que el efecto en los estudios observacionales resulte de menor magnitud que en los ensayos clínicos. Normalmente, y debido a los sesgos que no siempre pueden controlarse en este tipo de diseños, la estimación del efecto es mayor que en los ensayos clínicos. Este resultado paradójico seguramente es consecuencia de que la infección por *T. cruzi* responde mucho mejor al tratamiento con benznidazol en los niños que en los adultos.

Figura 4. Evaluación del efecto de benznidazol, en comparación con placebo o no-tratamiento, en la variable principal de cada estudio según tipo de estudio (ensayos clínicos vs observacionales)



Para reducir la heterogeneidad en el análisis se estratificó el tipo de diseño por la edad de los participantes (Figuras 5 y 6), observándose que la mayor parte de la heterogeneidad es debida a los estudios observacionales llevados a cabo en adultos. Es en este grupo, el de mayor interés en función del tipo de paciente más frecuente en España, donde la incertidumbre sobre el beneficio del tratamiento es mayor. La OR global para los estudios observacionales en adultos fue de 6,3 (IC 95% 1,6-24,7). Esto supondría que, en el peor de los casos, los pacientes adultos tratados aumentarían sólo 1,6 veces la probabilidad de un evento favorable sobre los no tratados.

Figura 5. Evaluación del efecto de benznidazol, en comparación con placebo o no-tratamiento, en la variable principal de cada estudio según tipo de estudio (ensayos clínicos vs observacionales)

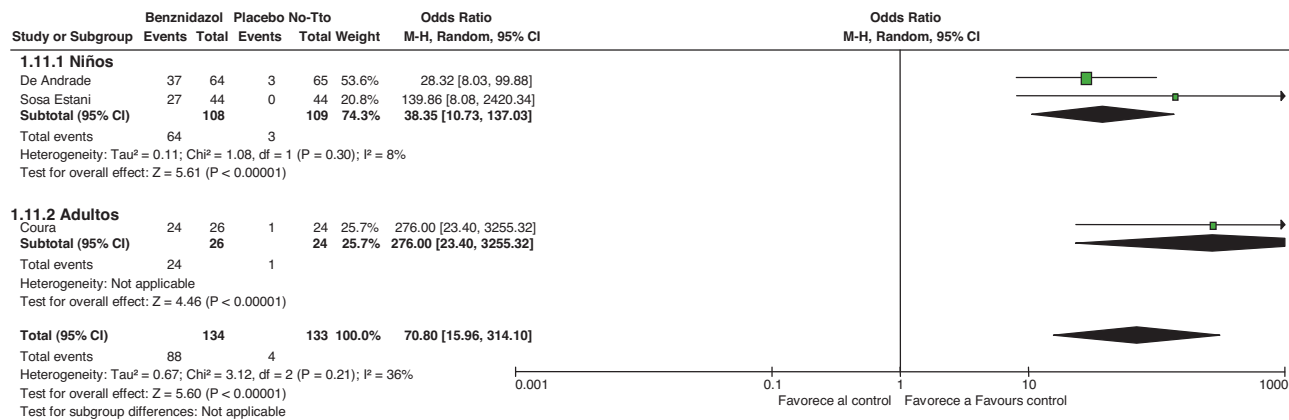
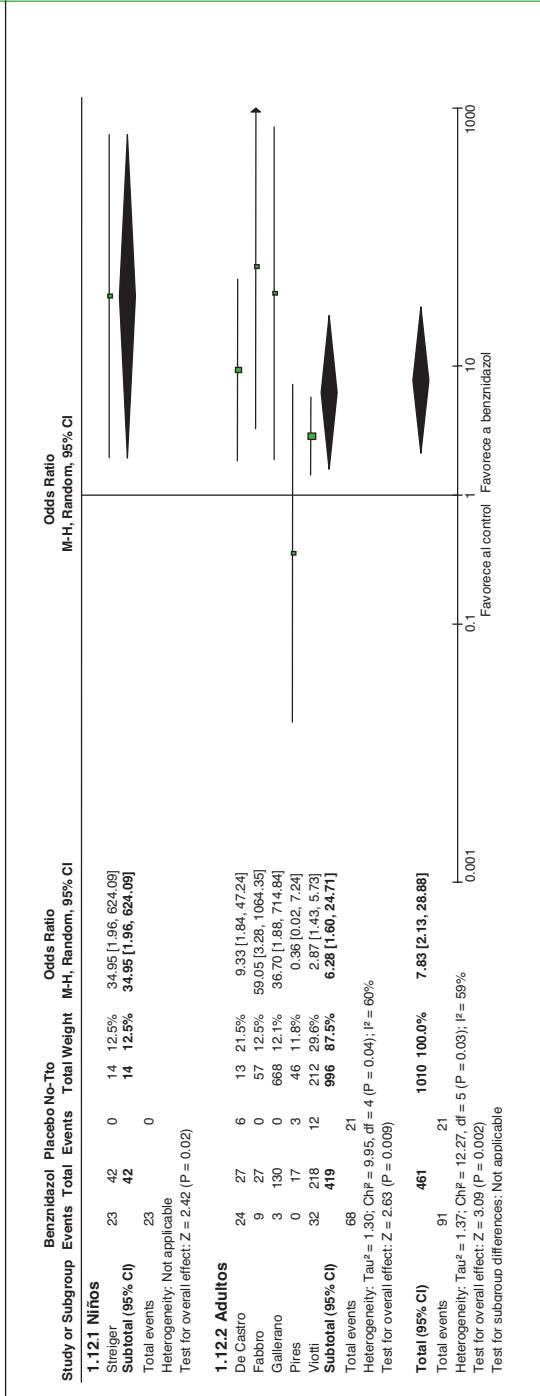


Figura 6. Evaluación del efecto de benznidazol, en comparación con placebo o no-tratamiento, en la variable principal de los estudios observacionales según la edad de los participantes (niños <14 años vs adultos)



En relación con el efecto de benznidazol sobre la respuesta de marcadores intermedios, como la serología o la presencia de parasitemia medida por xenodiagnóstico o PCR, se observa como la razón de odds es significativamente favorable al tratamiento (Figuras 7 y 8). La OR de seronegativización con benznidazol es de 23,8 (IC 95% 5,0-113,3), y la de respuesta parasitológica de 13,3 (IC 95% 2,4-72,7). La variable final más importante desde el punto de vista de evolución de la enfermedad, la aparición de eventos clínicos relacionados, sólo se midió en dos estudios que no fueron de asignación aleatoria (Figura 9). El tratamiento con benznidazol disminuyó significativamente el riesgo con respecto a no tomar tratamiento: OR de 0,29 (IC 95% 0,16-0,53).

Figura 7. Evaluación del efecto de benznidazol, en comparación con placebo o no-tratamiento, sobre la negativización de la serología

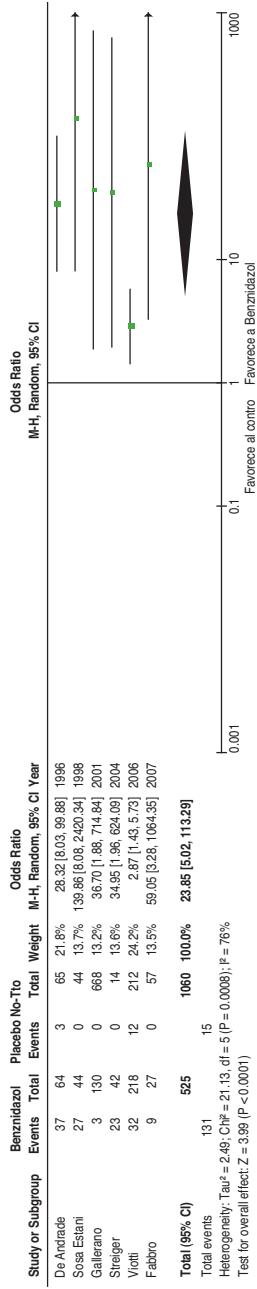


Figura 8. Evaluación del efecto de benznidazol, en comparación con placebo o no-tratamiento, en la negativización de las pruebas parasitológicas

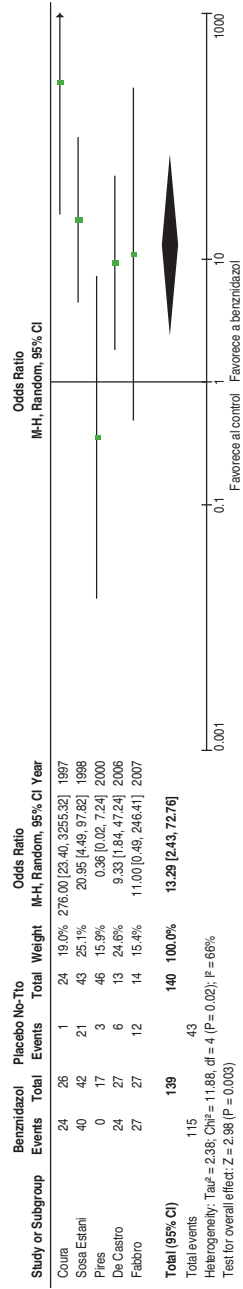
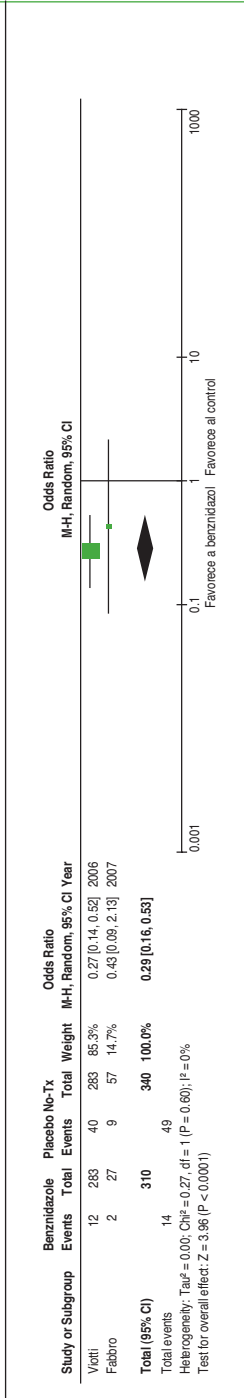


Figura 9. Evaluación del efecto de benznidazo, en comparación con placebo o no-tratamiento, en la respuesta clínica (aparición de eventos)



Las reacciones adversas más frecuentes fueron las molestias gastrointestinales, la anorexia y la toxicidad cutánea. Ésta última se presentó en forma de exantema morbiliforme generalmente pruriginoso. Otras toxicidades descritas fueron artralgias, neuropatía periférica, cefalea y alteración del perfil hepático. La proporción de abandonos del tratamiento por toxicidad osciló del 1% al 18% (mediana 10%), siendo menos frecuente en niños que en adultos. Las causas principales fueron las reacciones cutáneas seguidas de las molestias gastrointestinales.

Las principales limitaciones de este análisis se centran en el probable sesgo de publicación de los estudios observacionales, y en que la información en los adultos proviene de este tipo de estudios casi exclusivamente. Sin embargo, es precisamente en los adultos crónicamente infectados donde el beneficio del tratamiento está menos claro y por ello se incluyeron esos trabajos en el presente análisis. Es probable que aquellos estudios observacionales sin resultados significativos no hayan sido publicados, y que esta situación haya sido frecuente teniendo en cuenta la eficacia limitada de benznidazol en la fase crónica tardía de la enfermedad. Una forma de estimar este sesgo de publicación es calcular el número adicional necesario de estudios (a los que han sido localizados) con resultados no significativos, que serían necesarios para que el resultado encontrado en este metaanálisis pasase a ser no significativo^{74, 75}. En el presente caso el número de estudios no publicados ascendería a 233. Por tanto, aunque es muy probable que hayan quedado bastantes estudios sin publicar con resultados no significativos, su número debería de ser muy elevado para neutralizar el efecto observado del benznidazol en este metaanálisis.

Otra limitación, que no es propia de este análisis sino de la mayoría de los estudios incluidos, es que las variables estudiadas son marcadores subrogados (parasitológicos o serológicos) del evento final de interés, la aparición de complicaciones asociadas a la infección crónica. La negativización de la parasitemia o de la serología no ha sido todavía validada con la evolución clínica de la enfermedad, en la que sólo un 30-40% de los pacientes infectados crónicamente desarrollan enfermedad orgánica.

Mientras que la indicación del tratamiento con benznidazol de la fase crónica de la enfermedad de Chagas en los niños está bien sustentada por la evidencia científica, y así se recoge en las diferentes recomendaciones publicadas^{31, 41, 46, 76}, no ocurre lo mismo con los adultos. El beneficio del tratamiento de la infección crónica en esta población parece limitado y basado en estudios de menor grado de evidencia científica. No obstante, existen factores que apoyarían la decisión de tratar a estos pacientes en nuestro medio como son la gravedad de las complicaciones de la enfermedad de Chagas, el hecho de que no se reinfectarían tras el tratamiento, que la duración de la terapia no es muy prolongada, y un perfil de toxicidad

aceptable. Por el contrario, en aquellos sujetos con enfermedad cardiaca o digestiva avanzada probablemente el tratamiento tenga muy pocos beneficios que ofrecerles.

VI.5. Experiencia en la UMT

De los 196 pacientes diagnosticados en la consulta, 90 han recibido tratamiento con benznidazol 5mg/kg/día en dos tomas. Cuarenta y nueve lo tomaron de forma completa, durante 60 días, 32 a día de hoy han recibido un tratamiento incompleto (considerado como menor a un mes), bien por efectos adversos que obligaron a la suspensión (en 18 pacientes: 20% de todos los que recibieron tratamiento) o bien porque estén en tratamiento actualmente y todavía no podemos conocer la evolución. Los nueve restantes tienen una evolución desconocida porque no han acudido a las visitas de control postratamiento.

De los 90 pacientes que recibieron tratamiento, 35 (38.8%) desarrollaron reacciones adversas, presentando alguno de ellos más de una: 28 (31,1%) presentaron hipersensibilidad cutánea, 9 (10%) molestias gastrointestinales, 2 (2,2%) polineuropatía periférica y un paciente (1.1%) presentó leucopenia transitoria. Todos los pacientes en los que las reacciones adversas obligaron a la suspensión del tratamiento fueron debido a reacciones cutáneas, una de ellas grave en forma de hipersensibilidad tipo IV que requirió ingreso hospitalario.

VII. Prevención

VII.1. Prevención primaria en áreas endémicas

Los primeros programas nacionales de control de la enfermedad de Chagas comenzaron en la década de los 70, priorizando la mejora de la vivienda (en Venezuela y partes de Uruguay). De forma paralela, se incrementaron por todo el continente los estudios epidemiológicos basados principalmente en encuestas entomológicas y serológicas que mostraban la distribución de los vectores infestados y determinaban tasas directas de prevalencia y las estimaciones de incidencia en los países y subregiones. En la década siguiente se priorizaron los programas de control en países como Argentina, Brasil, Chile y Uruguay, y destaca el incremento del control de los bancos de sangre. A partir de esta década hubo avances técnicos significativos, como la aparición de insecticidas piretroides de síntesis, con mayor efecto residual y menor daño ambiental y personal, con lo que reemplazaron a los fosforados y órgano-clorados. A partir de la década de los 90 se ponen en marcha las “Iniciativas Intergubernamentales para el Control de la Enfermedad de Chagas” en las Américas, bajo la coordinación de los países involucrados y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁷⁷.

La enfermedad de Chagas está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las NTDs (*Neglected Tropical Diseases*). El *Global Plan to combat Neglected Tropical Diseases, 2008–2015*, tiene como objetivo prevenir, controlar, eliminar y erradicar NTDs y zoonosis que afectan de manera desproporcionada a poblaciones pobres y marginales⁷⁸.

El Programa Regional de Chagas de la OPS⁷⁹ tiene como misión efectuar actividades de cooperación técnica con los países endémicos de enfermedad de Chagas, mediante cuatro iniciativas subregionales cuyos objetivos son:

- Interrumpir la transmisión vectorial domiciliar de *Trypanosoma cruzi*, mediante control integrado, con objetivos ajustados a la realidad epidemiológica de cada país o subregión.
- Contribuir a la interrupción de la transmisión transfusional de *Trypanosoma cruzi*.

- Apoyar cualquier desarrollo efectivo de diagnóstico, manejo y vigilancia de la enfermedad de Chagas planteado por los países.

Las iniciativas subregionales se describen a continuación (Figura 10):

- Iniciativa del Cono Sur para controlar y eliminar la enfermedad de Chagas (INCOSUR). Fue creada en Brasilia el año 1991. Países participantes: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. Como resultados destacados cabe citar la interrupción de la transmisión vectorial de *T. cruzi* por *Triatoma infestans* en la casi totalidad de su área endémica en el año 2000, el descenso de la infestación domiciliar por *T. infestans* en amplias áreas, y la mejora y evaluación de la calidad de la transfusión sanguínea.
- Comisión Intergubernamental de la Iniciativa de los Países de Centroamérica para la Interrupción de la Transmisión Vectorial y Transfusional de la Enfermedad de Chagas (IPCA). Se creó en 1997 en Honduras. Países participantes: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, y Nicaragua. Sus objetivos son la eliminación del vector *Rhodnius prolixus*, la disminución de la infestación intradomiciliar por *Triatoma dimidiata*, y la eliminación de la transmisión transfusional de *T. cruzi*.
- Iniciativa de los Países Amazónicos para la Vigilancia y Control de la Enfermedad de Chagas (AMCHA). Fue creada en Manaus en el año 2004. Países participantes: Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Francia, Guayana, Perú, Surinam y Venezuela.
- Iniciativa de los Países Andinos de Control de la Transmisión Vectorial y Transfusional de la Enfermedad de Chagas (IPA). Comenzó en Colombia en el año 1997. Países participantes: Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela.

Figura 10. Iniciativas subregionales de la OPS.



Fuente: OPS. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dch-program-page.htm>

El TDR (*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*) es un programa global independiente de colaboración científica que ayuda a coordinar, subvencionar e influir en los esfuerzos globales para combatir importantes enfermedades relacionadas con la pobreza. Se estableció en 1975 y sus patrocinadores son UNICEF, el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), el Banco Mundial y la OMS.

El programa TDR lleva años subvencionando la investigación para esta enfermedad. Actualmente participa en las siguientes áreas: intervenciones innovadoras en el control vectorial, desarrollo de fármacos y evaluación, y descubrimiento de fármacos para enfermedades infecciosas tropicales.

Recientemente ha aprobado subvenciones con una duración mínima de tres años dirigidas a la investigación de métodos de control mejorados para los vectores de la tripanosomiasis humana africana, la malaria, el dengue y la enfermedad de Chagas. Estas subvenciones tienen un presupuesto anual de 150.000 a 250.000 US\$.

En cuanto a la enfermedad de Chagas, actualmente hay en marcha un proyecto que examinará los factores implicados en la reinfestación de vectores en cuatro países de Latinoamérica: Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay⁸⁰.

Respecto a las actividades en áreas endémicas de Organizaciones No Gubernamentales (ONG), cabe destacar la labor que la ONG Médicos Sin Fronteras (MSF) realiza en varios países de Latinoamérica. MSF asiste a pacientes de Chagas en Bolivia, Guatemala y Nicaragua, donde trabaja desde los años 80. Además, ha desarrollado una estrategia de control de vectores que apoya el papel de los gobiernos municipales en el control de la presencia de insectos y en la rehabilitación de viviendas. El personal “vinchuquero” va de casa en casa buscando nidos de vinchuca (chinche) y ayuda a los propietarios a identificar y planificar mejoras para el hogar, con el objetivo de reducir la anidación de los insectos. En Bolivia, el gobierno municipal gestiona un programa para el control del Chagas que cuenta con equipos de fumigación. Para controlar las poblaciones de vinchuca, dichos equipos rocían las casas, las grietas de las paredes, los techos de paja, las camas y los nidos de animales, así como las zonas circundantes. Las reformas más significativas de las casas incluyen la separación de las zonas destinadas a cocinar, estar, dormir, almacenamiento y animales. En Guatemala, los equipos enseñan a los propietarios de viviendas rurales a incorporar materiales de construcción tomados del entorno, con cualidades repelentes naturales. Por ejemplo, se utiliza adobe para cerrar las grietas de las paredes y crear así hogares resistentes a la infestación por insectos. Se efectúan asimismo chequeos rutinarios en las casas que ya han sido tratadas por el programa estatal de fumigación, para comprobar que no se hayan producido nuevas infestaciones⁸¹.

VII.2. Prevención primaria en áreas no endémicas

En áreas no endémicas de enfermedad de Chagas, como nuestro país, la transmisión de la infección es posible por las siguientes vías:

– **Transfusión de sangre / trasplante de órganos.**

La transmisión por transfusiones y trasplantes están controladas en España. El Real Decreto de septiembre de 2005 sobre hemodonación (Real Decreto 1088/2005) permite aceptar las donaciones de riesgo si se realiza el cribado para marcadores de *T. cruzi*. Se recomienda que dicha detección se realice también en los donantes de órganos que provienen de área endémica⁵⁵.

– **Vía materno-infantil o vertical.**

Como se ha comentado anteriormente, la detección de la transmisión vertical es un tema pendiente de regulación. Determinadas Comunidades

Autónomas realizan ya el cribado de enfermedad de Chagas en las gestantes que provienen de área endémica, o están en trámites de modificar los protocolos que regulan dichos controles del embarazo.

La Comunidad Valenciana indica en su Circular 3/2007 de la Conselleria de Sanitat sobre la Regulación del control de las infecciones congénitas y perinatales⁸² que “la estrategia de diagnóstico y control debe incluir la serología convencional para *T. cruzi* en las mujeres embarazadas procedentes de áreas endémicas y proceder a un adecuado seguimiento de las mujeres y sus hijos para detectar precozmente la infección congénita. Esta determinación deberá realizarse en el primer control rutinario del embarazo. Si durante el embarazo presenta serología (+) para *T. cruzi* (HAI+IFI o HAI+ELISA) o PCR para *T. cruzi* (+) indica madre infectada. En los recién nacidos de madres serológicamente positivas se remitirá una muestra de sangre de cordón umbilical (o de talón) a un centro de referencia para realizar técnica de PCR.”

En Cataluña se procederá en breve a realizar dicho cribado en gestantes de área endémica.

El Grupo de Trabajo de Chagas de la Comunidad Autónoma de Madrid ha elaborado un documento consenso sobre Chagas congénito, en el que se dan recomendaciones para el control de la infección por *T. cruzi* en gestantes latinoamericanas⁸³.

VII.3. Prevención secundaria

La prevención secundaria se centraría en evitar el desarrollo de la enfermedad en aquellas personas infectadas y en fase indeterminada. Como se ha expuesto previamente, el tratamiento farmacológico en esta fase y especialmente en los adultos está discutido aunque, en general, se ofrece a los pacientes. Los grupos que podrían beneficiarse más de la profilaxis secundaria serían los sujetos más jóvenes (menores de 19 años), aquellos con un riesgo de desarrollo de la enfermedad mayor, o cuando las consecuencias de la enfermedad fueran muy graves. Entre estos últimos cabría considerar a las personas infectadas por el VIH (especialmente si presentan PCR positiva para *T. cruzi*), infectados por el VIH que han sufrido una reactivación una vez superada la fase aguda (como profilaxis secundaria hasta la recuperación inmune), trasplantados o receptores de trasplante de donantes infectados, y pacientes sometidos a quimioterapia.

VII.4. Educación para la salud en áreas no endémicas

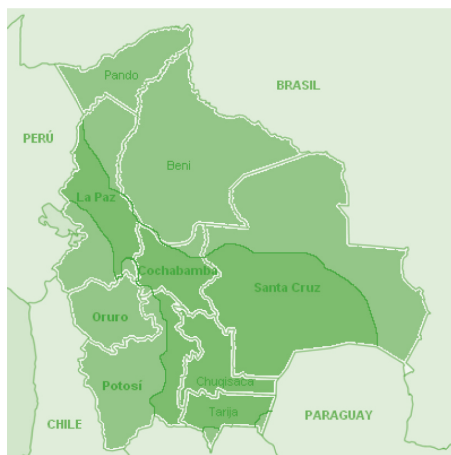
En Europa y especialmente en España, la enfermedad de Chagas se ha convertido en los últimos años en una enfermedad emergente por el aumento de la inmigración procedente de zonas endémicas y cobra importancia por el potencial problema de salud pública que representa.

La prevención es un arma eficaz. Sin embargo, con la población inmigrante es fundamental adaptar los programas a sus antecedentes lingüísticos, culturales, sociales y sanitarios para lograr que la información llegue de manera efectiva. Además, los inmigrantes deberían participar en el diseño, ejecución y evaluación de las intervenciones preventivas. Disponer de información práctica sobre cómo poner en marcha de manera eficaz estrategias educativas/preventivas con población inmigrante proveniente de área endémica resulta hoy en día de gran utilidad para los profesionales sanitarios.

La UMT del Hospital Ramón y Cajal tiene en marcha un programa extrahospitalario específico de educación, prevención y diagnóstico de infección por *T. cruzi* dirigido a personas procedentes de Latinoamérica.

Con el fin de tener una primera toma de contacto con las percepciones de los inmigrantes latinoamericanos sobre la enfermedad de Chagas y ayudarnos así a crear material educativo culturalmente adaptado para ser empleado en programas de Salud Pública sobre la enfermedad, se realizaron entrevistas individuales a un grupo de inmigrantes residentes en la Comunidad de Madrid durante 2007⁸⁴. Se entrevistó a un total de 9 inmigrantes, 7 de ellos mujeres, procedentes de distintas zonas de Bolivia (Figura 11) y con niveles escolares variados. En la Tabla 7.3 se muestran las características sociodemográficas de los entrevistados.

Figura 11. Mapa de riesgo de transmisión de enfermedad de Chagas. Bolivia



■ Área aproximada de riesgo de transmisión vectorial

Fuente: Adaptación de Mapa de riesgo de Chagas. Bolivia 2001. En: Análisis de situación de salud de Bolivia 2004. Ministerio de Salud y Deportes/Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <http://saludpublica.bvsp.org.bo/ass/>

Tabla 20. Características sociodemográficas de los participantes entrevistados

Nombre ficticio	Sexo	Edad (años)	Nivel escolar	Región
Lenny	Mujer	26	Primaria	Oruro
Brenda	Mujer	18	Primaria	Oruro
Pedro	Hombre	28	Secundaria	Potosí
Adela	Mujer	39	Universidad	Cochabamba
Rosa	Mujer	45	Universidad	Cochabamba
Carola	Mujer	31	Universidad	Santa Cruz
Teófilo	Hombre	38	Primaria	Santa Cruz
Emma	Mujer	52	Universidad	La Paz
Carlos	Hombre	50	Secundaria	La Paz

A continuación se exponen las ideas extraídas más significativas, acompañadas de frases textuales de algunos de los participantes.

Los entrevistados mostraron un nivel de conocimientos heterogéneo sobre la enfermedad. Se hallaron diferencias según nivel escolar y zonas de procedencia. Los participantes con bajo nivel escolar o procedentes de zonas de más altitud tenían escasos conocimientos sobre la enfermedad. Por lo general presentaron dudas sobre las vías de transmisión de la enfermedad de Chagas, presentando dudas como si era posible la transmisión a través de las relaciones sexuales o por el contacto cutáneo.

La vía vectorial es la más conocida (triatomino o “vinchuca”), aunque algunos se preguntan si las cucarachas podrían transmitir la enfermedad en España.

Lenny: *Me gustaría tener más información sobre la enfermedad porque aquí hay un montón [de vinchucas], por donde vivo [Vallecas, Madrid] hay muchas.*

Entrevistador: *¿Piensas que se puede contraer la enfermedad en España?*

Lenny: *¡Claro que sí!*

Además, se cree erróneamente que el vector introduce un veneno en el cuerpo, y no un parásito.

Emma: *La vinchuca te muerde e infecta la sangre con una sustancia que llega al corazón.*

Raramente se menciona la transmisión materno-infantil, así como la idoneidad de realizar la detección de la infección durante el embarazo. Se destacan la fumigación y limpieza de las casas como medidas preventivas adecuadas en área endémica.

Brenda: *[las campañas en la televisión] dicen que hay que hacerse análisis y estar limpios, o sea asear las casas.*

Teófilo: *Cada familia tiene que contratar a una empresa para que venga a hacer fumigaciones y eso son los que tienen mucho dinero, los que se sostienen allá.*

Parece existir confusión entre los síntomas/signos de la enfermedad y los posibles efectos adversos del fármaco tripanosomicida, e incluso otras enfermedades.

Adela: *[A mi amiga] le han ido apareciendo unas manchitas blancas y era cuestión del mal de Chagas y poco a poco le dieron medicamentos y en cierto tiempo se olvidó tomarlos y se le fueron cayendo los cabellos pero totalmente.*

Se observa frecuentemente preocupación sobre la gravedad de la enfermedad, considerándola mortal y sin cura.

Carlos: *No creo que [la enfermedad de Chagas] se pueda curar, se mete en el cuerpo hasta que llega a su límite y te mata.*

El mal de Chagas se considera una enfermedad vergonzosa y se estigmatiza a las personas portadoras del parásito.

Rosa: *Cuando uno sabe [que tiene Chagas] no quiere que otro se entere porque tiene quizás... un poco de vergüenza. ¿Que te dirán? Esta debe tener en su casa vinchucas...*


Brenda: *Si dices que tienes mal de Chagas no vas a conseguir trabajo, ¿quién te va a querer?*

Tras recoger dichas opiniones se elaboró un cuestionario para evaluar el nivel de conocimientos de las personas procedentes de zona endémica sobre la enfermedad de Chagas, así como trípticos informativos culturalmente adaptados y ampliamente ilustrados para facilitar su comprensión. La cara interna del tríptico elaborado se muestra en la Figura 12.


Figura 12. Tríptico sobre la enfermedad de Chagas adaptado a la población diana

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Transmisión




Por la picadura de un chinche. También también vector, el perro y el gato.
Es un insecto que vive escondido en las casas de adobe, en zonas rurales.



Pica por la noche, para alimentarse con sangre. Sin hacerle ningún daño que pueden entrar por la picadura, sobre todo al lactante.

Da mucha a hijo durante el embarazo.




A través de transfusiones de sangre y del transplante de órganos desde un donante infectado. En España, la sangre y los órganos de donantes se analizan para evitar la transmisión.


Qué es

La enfermedad de Chagas, o mal de Chagas, es típica de Latinoamérica y está causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Existen entre 8 y 11 millones de personas infectadas.

Síntomas



Normalmente se hace infeccion al adquirir la infección.
La persona puede encontrarse bien y sin saber que está infectada.




Cuando el parásito ha dañado algún órgano pueden aparecer estos síntomas:
Si afecta al corazón: **desmayos, dolor de pecho, palpitaciones, fatiga muy intensa al caminar,**
si afecta al tubo digestivo: **dificultad para tragar, estreñimiento importante.**

Estos síntomas también se ven en otras enfermedades.
El médico solo si pueden detectar a no a la enfermedad de Chagas.

Cómo se detecta


Con un análisis de sangre. Se realizan unas pruebas específicas.



Si se tiene la infección se realizan **más pruebas** para ver si algún órgano está dañado: radiografía, electrocardiograma, ensayo opaco, etc.

Desarrollo

La mayoría de los infectados no desarrollan nunca la enfermedad.




En la mayoría de los casos si se detecta, el diagnóstico se hace a través de análisis de sangre. En algunos casos, la infección se detecta cuando el parásito produce un agrandamiento del corazón o del tubo digestivo.


La enfermedad puede aparecer hasta 30 años después de la infección.

Qué hacer

Si usted vive con la enfermedad de Chagas ya diagnosticada, el médico le remitirá a una consulta especializada (como la del Hospital Ramón y Cajal) donde le harán un seguimiento de la enfermedad.




Si no se ha hecho antes, la prueba del Chagas. Usted puede tener la infección y no saberlo, por lo que es importante detectarla antes de que cause daño.



Si es usted mujer y está embarazada, el doctora o el médico a él debe tener la infección. Si es así se puede curar con un tratamiento.

Una vez el médico especialista haya estudiado la enfermedad, le ofrecerá el tratamiento más adecuado.

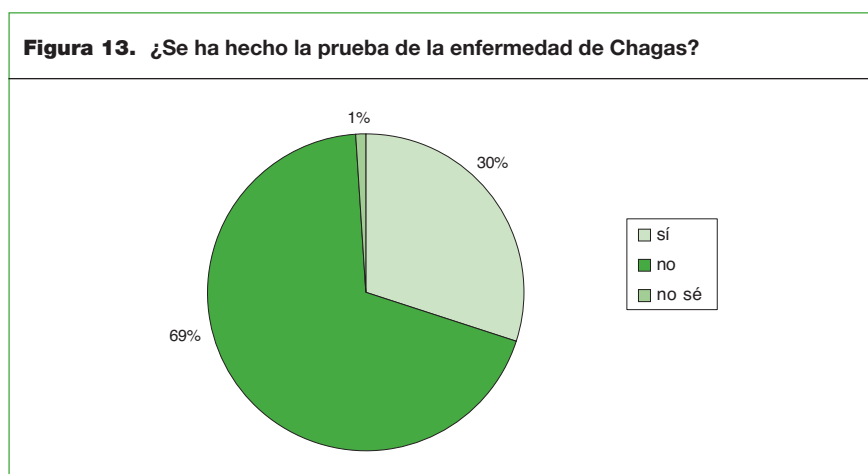
Si tiene la enfermedad de Chagas o cree que pudiera tenerla



Acuda a la Unidad de Medicina Tropical del HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL. En esta consulta especializada se realiza el Diagnóstico, Seguimiento y Tratamiento de la enfermedad de Chagas.
Teléfono para pedir cita: 91 336 81 08

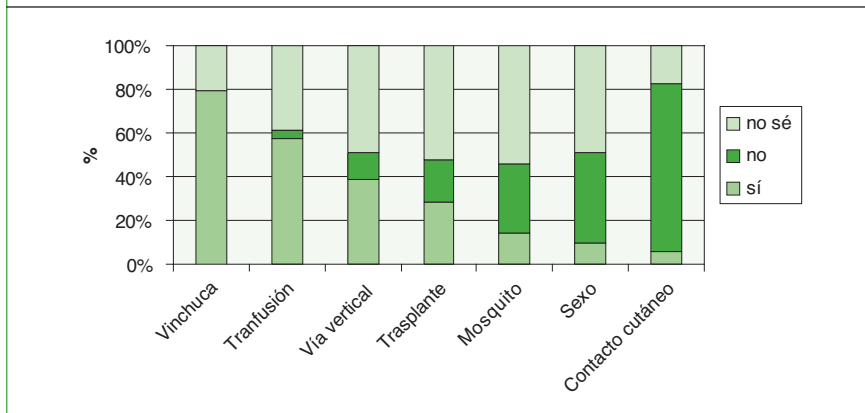
Fuente: Unidad de Medicina Tropical, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Un análisis preliminar de 80 encuestas cumplimentadas de manera anónima nos muestra los siguientes resultados. De un 18 a un 36% de los encuestados no sabía qué era la enfermedad de Chagas, y un 70% desconocía si estaba infectado, puesto que nunca se había hecho la prueba diagnóstica (Figura 13). Estos resultados subrayan aún más la necesidad de poner en marcha programas educativos de estas características.



Al preguntar por las vías de transmisión descubrimos que más de la mitad de los encuestados desconocía que el mal de Chagas se puede transmitir por vía vertical (vía posible en nuestro país) (Figura 14), aun siendo más del 70% de los encuestados mujeres, la mayoría en edad de gestación. En este momento en que los protocolos del control de las infecciones congénitas están todavía modificándose en materia de Chagas en nuestro país, resulta muy útil apoyarse en programas educativos donde se difunda la información en diversos medios para que las mujeres en edad fértil, y especialmente las gestantes, conozcan la enfermedad y sepan dónde acudir para el cribado de la infección, previniendo así nuevos casos de la enfermedad.

Figura 14. ¿Cómo se transmite la enfermedad de Chagas?



El objetivo principal de nuestro programa educativo es informar a la población inmigrante procedente de Latinoamérica residente en Madrid y otras comunidades españolas sobre una enfermedad tan prevalente e importante para su salud y la salud pública en general como es la enfermedad de Chagas.

La información se proporciona mediante sesiones grupales adaptadas culturalmente al colectivo diana en sedes de ONG, Centros de Integración y Participación de Inmigrantes (CEPI), asociaciones de inmigrantes y Centros de Salud. En ellas se explica qué es la enfermedad de Chagas, su curso clínico, cómo se transmite, cómo se trata y dónde acudir para el diagnóstico, seguimiento y control. Las charlas son impartidas por un profesional sanitario de la UMT del Hospital Ramón y Cajal, con experiencia en la enfermedad de Chagas, y se intentan resolver todas las dudas planteadas por los participantes. Las preguntas más frecuentemente formuladas son aquellas relacionadas con los síntomas, el tratamiento (si cura o no) y el cribado en las embarazadas (si se realiza de manera sistemática o no).

Durante el año 2008 hemos impartido la charla educativa a 179 latinoamericanos residentes en la Comunidad de Madrid. El 63% de los participantes eran mujeres y la mediana de edad fue de 32 años. Un 76% provenía de Bolivia, el 33% de zona rural.

Tras la charla, se ofrece a los participantes la opción de hacerse el diagnóstico *in situ* mediante un test rápido con sangre periférica, iniciativa muy bien acogida. Para confirmar el resultado de la prueba rápida se recoge sangre a su vez en un papel de filtro que es posteriormente remitido al laboratorio de referencia para la realización de la serología de Chagas. Esto

resulta muy práctico para los pacientes, pues se ahorran al menos una visita a la consulta.

Resulta de gran utilidad emplear otros medios de difusión (radio, televisión, prensa escrita dirigida a inmigrantes) para informar a la población inmigrante de los recursos y programas disponibles.

Como intervención de gran impacto mediático cabe destacar la noticia que apareció en un periódico dirigido a inmigrantes latinoamericanos (Periódico Latino) en febrero del año 2008⁸⁵. El reportaje informaba sobre la enfermedad de Chagas y sobre los recursos existentes en España para realizarse el diagnóstico y control. En él se citaron concretamente la UMT del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, el centro de Transfusiones de la Generalitat Valenciana en Valencia, y la UMT Drassanes y el Hospital Clínic en Barcelona. Tal fue el número de llamadas recibidas solicitando cita para las consultas de Chagas de los tres centros citados que se decidió analizar el impacto de la difusión de tal información. Concretamente en la UMT del Hospital Ramón y Cajal, en los cuatro meses posteriores a la publicación del reportaje se atendieron 153 primeras consultas de pacientes de área endémica, todos ellos para diagnóstico de la enfermedad de Chagas menos 10. De estos 143, un total de 67 pacientes acudieron a la UMT por la noticia publicada. Todos ellos provenían de Bolivia, excepto 4 que eran de Ecuador, Paraguay y Colombia, y el 66% eran mujeres.

Con esta iniciativa educativa se persigue también integrar a los inmigrantes latinoamericanos a través de la salud, propiciando con las charlas un acercamiento entre éstos y los profesionales sanitarios. Por ello, el personal del programa educativo acude, además, a foros frecuentados por inmigrantes latinoamericanos para informar sobre la enfermedad de Chagas y otras enfermedades transmisibles⁸⁶.

Consideramos asimismo fundamental informar y actualizar sobre la enfermedad de Chagas a los profesionales sanitarios, especialmente a aquellos que se dedican a la Atención Primaria.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal de 2007. (Consultado 13 mayo 2008).
2. Kirchhoff LV. African Trypanosomiasis (Sleeping sickness). In: Guerrant RL, Walker DH and Weller PF (Eds), *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice* Elsevier, Churchill Livingstone. 2006:1072-1081.
3. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* Sep 2001;1(2):92-100.
4. Rabinovich JE, Wisnivesky-Colli C, Solarz ND, Gurtler RE. Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bull World Health Organ.* 1990;68(6):737-746.
5. Enfermedad de Chagas. En: Rosas F, Vanegas D y Cabrales M (Eds). *Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Vascul. Sociedad Española de Cardiología.* 2007.
6. Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl 1:93-101.
7. Fores R, Sanjuan I, Portero F, et al. Chagas disease in a recipient of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Jan 2007;39:127-128.
8. Flores-Chavez M, Fernandez B, Puente S, et al. Transfusional chagas disease: parasitological and serological monitoring of an infected recipient and blood donor. *Clin Infect Dis.* Mar 1 2008;46:e 44-47.
9. Villalba R, Fornes G, Alvarez MA, et al. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. *Clin Infect Dis.* Feb 1992;14:594-595.
10. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* Feb 2004;70:201-209.
11. Basombrio MA, Nasser J, Segura MA, et al. [The transmission de Chagas disease in Salta and the detection of congenital cases]. *Medicina (B Aires).* 1999;59 Suppl 2:143-146.
12. Bittencourt AL. [Congenital Chagas disease as a public health problem]. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1985;65 Suppl 1:103-106.
13. Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* Sep 1998;59:487-491.
14. Documento consenso de recomendaciones para el control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas. Grupo de Trabajo de Chagas de la Comunidad Autónoma de Madrid. 2008
15. Bittencourt AL, Sadigursky M, Da Silva AA, et al. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feeding. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Jan-Mar 1988;83:37-39.
16. Dias JP, Bastos C, Araujo E, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop.* May-Jun 2008;41:296-300.
17. Coura JR. [Transmission of chagasic infection by oral route in the natural history of Chagas disease]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39 Suppl 3:113-117.

18. World Bank WDR, Oxford University Press, p. 216-8.
19. Disponible en: www.paho.org/english/ad/dpc/cd/chagas.htm.
20. Lazdins-Helds JK GF. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Argentina; OMS, 2007
21. Moncayo A. Progress towards the elimination of transmission of Chagas disease in Latin America. *World Health Stat Q.* 1997;50:195-198.
22. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev.* Jan 2005;18:12-29.
23. REAL DECRETO 1088/2005 por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial del Estado nº 225.31288-31304. Madrid, 2005.
24. Plan Nacional de Sangre del Cordón Umbilical. Versión aprobada por la Subcomisión de TPH y por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial. Marzo 2008.
25. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Jul 2003;98:577-591.
26. Manzardo C, Trevino B, Gomez i Prat J, et al. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. *Travel Med Infect Dis.* Jan-Mar 2008;6:4-11.
27. Rosas F VD, Cabrales M en: Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
28. Young C, Losikoff P, Chawla A, Glasser L, Forman E. Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion.* Mar 2007;47:540-544.
29. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* Jan 2007;101:31-50.
30. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. *Int J Dermatol.* Jun 2007;46:607-610.
31. Gascon J, Albajar P, Canas E, et al. [Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Feb 2008;26:99-106.
32. Sousa A. Predictive models of moderate or severe systolic dysfunction in Chagas disease based on clinical. *Rev Bras Eco* 2001.
33. Castro C, Macedo V, Rezende JM, Prata A. [Longitudinal radiologic study of the esophagus, in an endemic area of Chagas disease, in a period of 13 years]. *Rev Soc Bras Med Trop.* Oct-Dec 1994;27:227-233.
34. de Rezende JM, Moreira H. Chagasic megaesophagus and megacolon. Historical review and present concepts. *Arq Gastroenterol.* 1988;25 Spec No:32-43.
35. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol.* Jun 1998;93:884-889.
36. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice.* Vol 2: American Tripanosomiasis (Chagas' Disease) Kirchoff LV. Eds: Churchill Livingstone, 2006.

37. de RJ, Lauar KM, de OA. [Clinical and radiological aspects of aperistalsis of the esophagus.]. Rev Bras Gastroenterol. Sep-Dec 1960;12:247-262.
38. Marcon GE, Andrade PD, de Albuquerque DM, et al. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. Diagn Microbiol Infect Dis. May 2002;43:39-43.
39. Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. J Clin Microbiol. Sep 1993;31:2421-2426.
40. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. Mem Inst Oswaldo Cruz. Oct 30 2007;102 Suppl 1:95-97.
41. OMS. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 17-20 de abril de 2005. Actualizado en julio de 2007. Buenos Aires, Argentina. www.who.int/tdr; 2007.
42. Rodriques Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. Jan 2002;97:3-24.
43. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). Hum Exp Toxicol. Aug 2006;25:471-479.
44. Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez P, et al. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. Apr 2007;146:601-620.
45. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD003463.
46. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. Jama. Nov 14 2007;298:2171-2181.
47. Altcheh J, Biancardi M, Lapena A, Ballering G, Freilij H. [Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina]. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38 Suppl 2:41-45.
48. Reyes PA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane Database Syst Rev. 2005;CD004102.
49. Marinho CR, D'Imperio Lima MR, Grisotto MG, Alvarez JM. Influence of acute-phase parasite load on pathology, parasitism, and activation of the immune system at the late chronic phase of Chagas' disease. Infect Immun. Jan 1999;67:308-318.
50. Higuchi MD, Ries MM, Aiello VD, et al. Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg. May 1997;56:485-489.
51. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet. Nov 23 1996;348:1407-1413.
52. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg. Oct 1998;59:526-529.
53. Camandaroba EL, Reis EA, Goncalves MS, Reis MG, Andrade SG. *Trypanosoma cruzi*: susceptibility to chemotherapy with benznidazole of clones isolated from the highly resistant Colombian strain. Rev Soc Bras Med Trop. Mar-Apr 2003;36:201-209.

54. Villarreal D, Barnabe C, Sereno D, Tibayrenc M. Lack of correlation between in vitro susceptibility to Benznidazole and phylogenetic diversity of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease. *Exp Parasitol.* Sep-Oct 2004;108:24-31.
55. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev.* Jan 2008;21:60-96.
56. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Perez Bianco RP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med.* Jun 1990;88:693-694.
57. Corti M, Yampolsky C. Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop.* Jan-Feb 2006;39:85-88.
58. Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis.* Mar 10 2008.
59. [2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Aug-Sep 2008;26:437-464.
60. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* May 16 2006;144:724-734.
61. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. [Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation]. *Rev Soc Bras Med Trop.* Mar-Apr 1997;30:139-144.
62. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. [Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina]. *Rev Soc Bras Med Trop.* Sep-Oct 2004;37:365-375.
63. Gallerano RR, Sosa RR. [Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2000;57:135-162.
64. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop.* Jan-Feb 2007;40:1-10.
65. de Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, Chiari E, Galvao LM. Detection of parasitemia profiles by blood culture after treatment of human chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res.* Sep 2006;99:379-383.
66. Moll C, Peris P, Moreno A, Munoz J, Guanabens N. Severe invalidating pain syndrome associated with benznidazole therapy for Chagas' disease. *Clin Rheumatol.* Feb 2008;27:269-270.
67. Gascon J. [Diagnosis and treatment of imported Chagas disease]. *Med Clin (Barc).* Jul 9 2005;125:230-235.

68. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr., Morillo CA, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the Benznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* Jul 2008;156:37-43.
69. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Rothstein HR. Reasons or excuses for avoiding meta-analysis in forest plots. *Bmj.* Jun 21 2008;336:1413-1415.
70. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *Bmj.* Jan 10 1998;316:140-144.
71. Kavvoura FK, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Selection in reported epidemiological risks: an empirical assessment. *PLoS Med.* Mar 2007;4:e79.
72. Greenland S, Salvan A. Bias in the one-step method for pooling study results. *Stat Med.* Mar 1990;9:247-252.
73. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg.* Sep-Oct 2000;63:111-118.
74. Gleser LJ, Olkin I. Models for estimating the number of unpublished studies. *Stat Med.* Dec 15 1996;15:2493-2507.
75. Rosenthal R. *Meta-analytic Procedures For Social Research.* Sage Publications. Beverly Hills, California; 1984.
76. *Drugs for Parasitic Infections. Treatment Guidelines from The Medical Letter.* 2007;5 (Suppl).
77. Pinto JC. La Enfermedad de Chagas como reto para la Salud Pública Latinoamericana. En: Primer Taller Internacional sobre Control de la Enfermedad de Chagas. pp 10-16. Belo Horizonte, <<http://cdiaec.uniandes.edu.co/Capitulo%201.pdf>>.
78. Global Plan to combat Neglected Tropical Diseases, 2008-2015. WHO, 2007. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_CDS_NTD_2007.3_eng.pdf>.
79. OPS. Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana) Consultado 13 diciembre 2008. Disponible en: <<http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/dch/chagas.htm>>.
80. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Chagas Disease. Consultado 13 diciembre 2008. Disponible en: <<http://www.who.int/tdr/svc/diseases/chagas>>.
81. Médicos sin Fronteras. Enfermedad de Chagas. Consultado 13 diciembre 2008. Disponible en: <<http://www.msf.es/proyectos/come/enfermedades/chagas/index.asp>>.
82. Regulación del control de las infecciones congénitas y perinatales en la Comunidad Valenciana. Circular 3/2007 de la Conselleria de Sanitat. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/CIRCULAR_3_2007.pdf>.
83. Grupo de Trabajo de Chagas de la Comunidad Autónoma de Madrid. Recomendaciones para el control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/upload/files/Documento_Consenso_Chagas_2008.pdf.
84. Guionnet A, Navarro M, R.Navaza B, Pérez de Ayala A, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. . Enfermedad de Chagas: estudio cualitativo en inmigrantes latinoamericanos y elaboración de material educativo culturalmente adaptado. VI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional Segovia, 5-7 marzo 2008.

85. Redacción Latino. Chagas: la enfermedad silenciosa. Periódico Latino, 22 Feb 2008; 7. Disponible en: <http://www.latinomadrid.com/pdf/149/latino149.pdf>
86. Navarro M, Guionnet A. De salteñas, condones y vinchucas. Blog de Inmigración y Salud. Diario Médico. (Disponible en: <http://medicablogs.diariomedico.com/inmigracion/2008/08/05/de-saltenas-condones-y-vinchucas/>).

La enfermedad de Chagas, en Europa y especialmente en España, se ha convertido en los últimos años en una enfermedad emergente por el aumento de la inmigración procedente de zonas endémicas, y cobra importancia por el potencial problema de salud pública que representa.

Hasta hace pocos años, no se había considerado el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en pacientes fuera de zonas endémicas; pero el incremento de los viajes al extranjero y especialmente de los movimientos migratorios ha provocado que esta circunstancia cambie, con lo que actualmente los profesionales sanitarios de zonas no endémicas se enfrentan a una enfermedad desconocida y potencialmente letal.

Debido al poco conocimiento que existe acerca de esta enfermedad es muy importante disponer de información práctica sobre ella, conocer su distribución mundial, y establecer estrategias de abordaje para poder actuar con eficacia.

