

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Microbiología I



**LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN ESPAÑA:
PARADIGMA DE UNA ENFERMEDAD
EMERGENTE.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana Pérez de Ayala Balzola

Bajo la dirección del doctor

Rogelio López-Vélez Pérez

Madrid, 2011

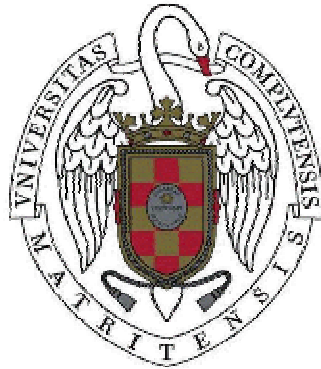
ISBN: 978-84-694-2284-7

© Ana Pérez de Ayala Balzola, 2010

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología I



LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN ESPAÑA.
PARADIGMA DE UNA ENFERMEDAD EMERGENTE.

Tesis Doctoral

Ana Pérez de Ayala Balzola

Madrid, Junio 2010



Hospital Universitario
Ramón y Cajal



D. ROGELIO LÓPEZ-VÉLEZ PÉREZ, Profesor Asociado de la Universidad de Alcalá

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado “La enfermedad de Chagas en España. Paradigma de una enfermedad emergente.” ha sido realizado bajo mi dirección y supervisión por Dña. Ana Pérez de Ayala Balzola en la Unidad de Medicina Tropical, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal.

Considero que reúne las condiciones para optar al grado de Doctora por la Universidad Complutense de Madrid y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a 1 de Junio de 2010.

Fdo: Prof. Dr. López-Vélez

Agradecimientos

A Rogelio, por abrirme las puertas al apasionante mundo de la medicina tropical, enseñarme y transmitirme su pasión por él y por guiarme y potenciarme, no sólo en la elaboración de este trabajo, sino en otros muchos aspectos de la vida.

Al doctor Picazo, por sus valiosos consejos.

Al equipo médico de la Unidad de Medicina Tropical: a Pepe, a Francesca, a Begoña y a Marta, por su apoyo y ayuda día a día.

A los que se fueron, pero sigo sintiendo igual de cerca: a PZ, a Kiko y a Juan. Y en especial a PZ, porque juntas empezamos y juntas acabamos nuestros trabajos, por su comprensión y alegría.

Al equipo no médico: a Paz y a Liliana por su paciencia con la recogida de las historias, y a Lola y a Juan, por su ayuda en el diagnóstico.

A todo el equipo de Salud Pública, gracias al que he podido acercarme a la población de latinoamericanos y entenderles no sólo desde el punto de vista clínico si no desde una visión más humana. Por estar ahí, pues sin ellas todo habría sido más difícil.

Y por supuesto, a todos los anteriores por los buenos momentos que hemos pasado en esta Unidad.

A Ventu, quien fue mi primer mentor, enseñándome con paciencia muchos aspectos de la microbiología, y ahora es además un buen amigo.

A mis padres, pues este largo camino nunca habría sido posible sin ellos.

Y a mi hermano, por abrirme puertas y guiarme en momentos difíciles.

A Juan, por ser mi inmejorable compañero en la vida. Por el proyecto que acabamos de iniciar juntos, ahora más que nunca, y que sin duda dará sus frutos en nueve meses.

Principalmente se afecta el esófago, en forma de megaesófago con características clínicas y manométricas similares a las presentes en la acalasia idiopática. La afectación del colon, más tardía en el curso de la enfermedad, es la siguiente en frecuencia, aunque todo el intestino puede verse implicado³⁷. 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 chagásica. La afectación esofágica es progresiva en algunos pacientes, evolucionando de manera independiente a la cardiopatía si ésta existe previamente³². Los pacientes con megaesófago tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago; sin embargo, no se ha observado un aumento en la frecuencia de cáncer colorectal en pacientes con megacolon.

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 ó pseudo-obstrucción. Además se han descrito casos de dilatación vesicular y de los conductos biliares, así como casos de afectación de la vejiga, aunque muy poco frecuentes³⁸.

1.4.2.3. Afectación del **sistema nervioso periférico**

Es mucho menos frecuente que las anteriores, y consiste en una neuritis que se presenta fundamentalmente con parestesias e hipoestesia en miembros y disminución o abolición de los reflejos osteo-tendinosos. Se puede demostrar observando la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas en un electromiograma.³²

1.5. Diagnóstico

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 interrogarle 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.

1.5.1. 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. 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, 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%⁶ 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 mililitros 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 los 60 días desde que comenzaron los síntomas. Pasados los 60-90 días ya no se considera fase aguda, siendo prácticamente imposible encontrar parásitos por detección directa y debiendo recurrir ya a las técnicas serológicas, aunque estas determinaciones no suelen usarse para el diagnóstico en fase aguda por su escasa utilidad. 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.

El diagnóstico en la fase aguda es de extrema importancia debido a la alta eficacia del tratamiento en este momento.

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 en el recién nacido es negativa, el diagnóstico debe de hacerse con la detección de anticuerpos pasados los 8-9 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos ya no están presentes.

- En los casos de reactivación por inmunodepresión la parasitemia es generalmente muy elevada, detectándose con facilidad incluso a veces en el líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico o aspirado de ganglios linfáticos o médula ósea. Sin embargo, se han dado algunos casos de daño orgánico

severo en pacientes inmunodeprimidos sin evidencia de parasitemia. Por lo tanto, si existe alta sospecha clínica, la ausencia de parásitos en sangre no excluye el diagnóstico de meningoencefalitis o miocarditis, por lo que habrá que realizar una biopsia del tejido afectado, dónde puede ser más frecuente encontrar los parásitos, para realizar el diagnóstico lo antes posible³⁹.

- En pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano sólido se debe de realizar un estudio parasitológico semanalmente el primer mes, quincenalmente los siguientes tres meses, mensualmente a partir de entonces y en cualquier momento si apareciera cualquier síntoma sugestivo de reactivación.

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 al paciente a estudio triatominos sanos procreados en el laboratorio y en ayunas de 10-15 días. Al cabo de 30-60 días se examinan sus heces en busca del *Trypanosoma*. 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 los resultados tardan en obtenerse varias semanas, por lo que se necesitan métodos diagnósticos mejores.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podría suplir esta carencia, ya que actualmente es la técnica parasitológica más sensible⁴⁰, pero su eficacia varía debido a la baja parasitemia presente y por otro lado, al hecho de que la presencia de parásitos en los tejidos es escasa y está restringida a pocos lugares anatómicos⁴¹. Además, 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 inmunodeprimidos⁴² 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 inespecíficos⁶ pero, a diferencia de lo que ocurre en la fase crónica en la que debido a los bajos niveles de parasitemia presentes se pueden dar falsos negativos, en esta fase es una técnica muy útil para detectar la presencia del parásito.

1.5.2. Fase crónica

En el caso de sospecha de fase crónica se debe de recurrir a las técnicas serológicas, 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 Ig G (Ig G1-Ig G3), pero también pueden verse, en un 5-10% de los casos Ig M y en menor proporción Ig A.

Técnicas convencionales: 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*⁴³ 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.

Técnicas no convencionales: 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 sólo una de las dos diera positiva habría que repetir las o realizar una tercera técnica diferente a las anteriores.

En casos de dudas diagnósticas en esta fase pueden emplearse técnicas parasitológicas, que son positivas en menos de la mitad de los pacientes infectados, principalmente en aquellos en los extremos de la vida, cuando la parasitemia suele ser más elevada. La técnica más usada en los últimos años para estos casos es, por su mayor sensibilidad⁴⁴ la PCR; pero en esta fase pueden darse casos de falsos negativos debido a la parasitemia fluctuante. Por tanto, un resultado positivo nos confirmaría la presencia del parásito, pero un resultado negativo no lo excluiría⁴⁵.

1.6. Tratamiento

1.6.1. Fármacos disponibles:

En la actualidad sólo existen dos fármacos disponibles con eficacia demostrada frente a *T. cruzi*: nifurtimox y benznidazol, ambos pertenecientes al grupo de los benzimidazoles.

Nifurtimox se comercializó por Bayer en 1967 con el nombre de Lampit[®], y benznidazol por Roche en 1972 como Rochagan[®] o Radanil[®]. Actualmente ninguna de las dos compañías farmacéuticas continúa con la producción por la falta de intereses económicos y por tanto actualmente es difícil obtener estos

fármacos. La producción de benznidazol ha sido recientemente transferida a los laboratorios Lafepe, en Pernambuco, Brasil, dónde también se está desarrollando una formulación pediátrica⁴⁶. 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, 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 dosifica generalmente de 5 a 7,5 mg/kg/día, en dos o tres tomas, durante 30 a 60 días y está disponible en comprimidos de 100 mg. Nifurtimox se administra en dosis de 8-10 mg/kg/día, dividido en tres o cuatro tomas, durante 90 a 120 días y está disponible en comprimidos de 30 y 120 mg. El mecanismo de acción de ambos fármacos no se conoce con exactitud; parece que actúan a través de la generación de radicales nitrogenados producidos por las nitroreductasas humanas que, en presencia de oxígeno se transforman en radicales libres. La deficiente actividad detoxificadora de estos compuestos por *T. cruzi* le haría mucho más sensible que las células humanas^{47, 48}. La mayor parte del metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo en el hígado por el sistema citocromo p 450, y en mucha menor medida, por las enzimas xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa. Dado que en experimentos con animales se ha visto que atraviesan la placenta y son teratogénicos, no se recomienda su administración a mujeres embarazadas⁴⁷.

Ambos fármacos demostraron rápidamente su eficacia frente a *T. cruzi*, pero presentan una serie de inconvenientes:

- Su eficacia varía en función del tiempo que el paciente lleve infectado, disminuyendo según aumenta el tiempo de evolución.

- Su tolerancia no es buena, presentando efectos secundarios principalmente, en el caso del benznidazol que es el más usado, en forma de

hipersensibilidad cutánea, lo que conlleva a una tasa de abandono de un 15% aproximadamente.

- La duración del tratamiento es prolongada, lo que junto con su elevado precio y la necesidad de seguimiento estrecho disminuye la adherencia.

- 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.

Por otra parte, se han realizado diferentes estudios con otros fármacos disponibles, sin obtener resultados alentadores hasta el momento, como son la combinación de ketoconazol y de ofloxacino con benznidazol⁴⁹.

Dos nuevos fármacos están listos para entrar en estudios clínicos en humanos: el ravuconazol, prodroga que se ha mostrado eficaz en estudios *in vitro* y en estudios animales en la inhibición del crecimiento de *T. cruzi*^{50, 51} y el posaconazol, que ha demostrado eficacia en la erradicación de amastigotes intracelulares en cardiomiocitos *in vitro*⁵² y en algún caso aislado *in vivo*⁵³.

1.6.2. Eficacia e indicaciones de tratamiento:

La eficacia del tratamiento con estos dos fármacos depende de la fase de la enfermedad.

1.6.2.1. Fase aguda

La tasa de curación parasitológica estimada en esta fase es del 60-85% y de más del 90% en las infecciones congénitas tratadas durante el primer año.

En los niños el tratamiento se tolera mejor y por tanto 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 clínicos⁴. Generalmente la duración del tratamiento en estos casos es de 60 días salvo en los accidentes de laboratorio en los que se recomienda tratar durante 10-15 días.

1.6.2.2. Fase indeterminada y crónica temprana

Es la más frecuentemente diagnosticada y en la que no existe consenso en cuanto al beneficio del tratamiento. Los estudios disponibles 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 aleatorizados⁵⁴. Como respuesta a esta incógnita, se puso en marcha un ensayo clínico prospectivo a nivel mundial, el estudio BENEFIT, para evaluar el efecto del tratamiento con benznidazol en pacientes en la fase crónica de la enfermedad de Chagas con cardiomiopatía leve, que ofrece una gran esperanza para dar mayor solidez a la decisión de tratamiento en estos pacientes³³. Su hipótesis inicial es que eliminando o reduciendo el agente etiológico de la enfermedad, la evolución clínica de la cardiomiopatía, inducida por la carga parasitaria, será mas favorable. La inclusión de pacientes comenzó en noviembre del año 2004, pero la necesidad de un gran tamaño muestral y de un periodo de seguimiento de por lo menos 5 años, harán que el estado actual de incertidumbre se mantenga durante un tiempo.

1.6.2.3. Fase crónica tardía

La probabilidad de respuesta es baja (10-20%), sobre todo si existe afectación orgánica avanzada donde, hasta el momento no se ha demostrado su utilidad^{26, 55, 56}. Actualmente se sabe que la persistencia del parásito juega

un papel fundamental en el daño miocárdico crónico y que la carga parasitaria circulante, y el ADN o los antígenos parasitarios, se relacionan con el grado de inflamación en los tejidos diana^{57, 58}. Así, hay quien apoya el tratamiento en fases avanzadas basándose en que, a pesar de que se ha visto que las formas latentes de *T. cruzi* presentes en los tejidos no son eliminadas con el tratamiento, si se ha demostrado que es eficaz en cuanto a la disminución de la carga parasitaria y el título de anticuerpos, que pueden ser los responsables del daño miocárdico⁵⁹.

Otros grupos en los que se puede plantear la necesidad de tratamiento y en los que existe poca experiencia son los pacientes 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 previo al trasplante de corazón en las mismas pautas descritas anteriormente. 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, podría hacerse un seguimiento estrecho del paciente para detectar una reactivación en cuanto se produzca y tratarla en ese momento¹⁰.

En el caso del donante con enfermedad de Chagas, el uso del corazón está contraindicado pero no el de otros órganos. La mayor experiencia existe con el trasplante de riñón e hígado, en cuyo caso hay quien apoya un seguimiento estrecho del receptor con serología y técnicas parasitológicas y dar tratamiento sólo en el caso de que se reactivara la enfermedad en el órgano trasplantado¹⁰. Si bien hay quien recomienda realizar profilaxis con benznidazol 300mg/día durante 2 semanas tras el trasplante, con lo que el riesgo de desarrollo de la enfermedad es prácticamente nulo⁶⁰.

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/ μ L que afectan al sistema nervioso central en forma de meningoencefalitis, al corazón como miocarditis o ambos, presentando un mal pronóstico. En el caso de que ocurra una reactivación debe darse tratamiento lo antes posible y por lo menos durante 30 días³⁰. Dada la gravedad de los casos descritos parece razonable el tratamiento preventivo de los individuos coinfectados. Así y aunque no existen datos suficientes, en el caso de un paciente asintomático con serología positiva frente a *T. cruzi* y frente a VIH se recomienda realizar tratamiento con benznidazol a las dosis habituales (5mg/kg/día)³⁹.

La duración no está establecida aunque hay autores que propugnan prolongar el tratamiento hasta el doble de lo habitual (120 días)^{61, 62}. 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 en pacientes con CD4<200/ μ L. No pueden hacerse recomendaciones en cuanto al tiempo durante el cual debería mantenerse o cuando considerar su suspensión, pero parece razonable continuar la profilaxis con benznidazol 5 mg/kg día, tres veces por semana o 200 mg en pauta diaria, mientras los linfocitos CD4 no superen los 200-350/ μ L y la carga vírica no esté controlada, como mínimo durante seis meses⁶³. Por otro lado se recomienda empezar con tratamiento antiretroviral tan pronto como sea posible para facilitar la recuperación del sistema inmune.

Figura 3. Indicación del tratamiento según la fase de la enfermedad.

Actualmente existe **evidencia de la eficacia** del tratamiento, tanto con benznidazol como con nifurtimox, en las siguientes situaciones^{64, 65}:

- infección aguda.

- infección congénita reciente.
- infección crónica en niños menores de 18 años.
- accidentes de laboratorio.
- reactivación en pacientes inmunodeprimidos, por VIH/SIDA o por cualquier otra causa.

La **opinión de expertos** en la fase crónica de la enfermedad y en otras situaciones especiales es:

- Ofrecer tratamiento a adultos menores de 50 años en la fase indeterminada de la enfermedad o con cardiopatía leve.
- Profilaxis pretrasplante cardiaco: pauta habitual.
- Profilaxis de la reactivación en VIH: benznidazol 90-120 días.
- Profilaxis secundaria en VIH con CD4<200/ μ L: benznidazol 5 mg/kg 3veces por semana.

1.6.3. Contraindicaciones:

No se debería de ofrecer el tratamiento a aquellos pacientes con enfermedad cardiaca avanzada ya que no hay posibilidad de revertir el daño miocárdico. En pacientes con megaesófago y disfagia severa deberán ser tratados previamente con balón o con cirugía pues el fármaco no se absorberá adecuadamente. Una vez reinstaurado el tránsito podrán tratarse.

Dado que la excreción de ambos fármacos es vía hepática y renal, no está indicado el tratamiento en pacientes en insuficiencia de estos órganos.

El tratamiento está contraindicado en el embarazo.

1.6.4. Efectos secundarios:

Los efectos secundarios de estos fármacos son importantes, imposibilitando su uso en numerosas ocasiones y empeorando con la edad. En el caso del benznidazol, es frecuente la aparición de molestias

gastrointestinales en los tres primeros días postratamiento que suelen ser bien toleradas. 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^{47, 64, 65}. Recientemente se ha descrito la aparición de síndrome de dolor invalidante asociado al uso de benznidazol⁶⁶.

Figura 4. Criterios para la suspensión del tratamiento con benznidazol.

Los criterios para la suspensión del tratamiento son³³:

- leucopenia <2.500/ μ l.
- neuropatía periférica.
- reacción de hipersensibilidad cutánea sin respuesta a corticoides.

En el caso del nifurtimox, las reacciones adversas aparecen en más del 40% de los casos, siendo las más frecuentes anorexia, náuseas, vómitos, y ocasionalmente dolor abdominal y diarrea. También puede producirse pérdida de peso, irritabilidad, somnolencia y alteraciones psiquiátricas.

Los efectos adversos se correlacionan de manera directa con la edad del paciente, observándose con mayor frecuencia en adolescentes y adultos que en niños y lactantes. En todos los casos desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Por lo tanto, el tratamiento deberá de suministrarse bajo estricto control médico para reconocer y tratar precozmente la aparición de efectos secundarios y suspender la administración del fármaco en los casos necesarios.

1.6.5. Seguimiento postratamiento:

Hasta el momento no existen marcadores fiables que nos muestren una respuesta clara al tratamiento. El parásito es extremadamente antigénico, produciendo una fuerte respuesta de anticuerpos incluso tras la curación, por lo que éstos permanecen a títulos detectables durante años tras el tratamiento, incluso en pacientes curados⁴⁵. Los títulos de anticuerpos pueden empezar a disminuir a los 5 años o más de haber recibido el tratamiento correcto. Esta disminución se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, siendo más rápida en los niños que en los adultos⁴⁵. Actualmente no disponemos de ningún otro marcador que pueda indicar una respuesta precoz al tratamiento, aunque se están realizando estudios con anticuerpos frente a diferentes tipos de antígenos y péptidos detectados por ELISA⁶⁷.

El valor de la PCR en estos casos es solo útil cuando ésta es positiva tras el tratamiento, siendo en este caso un marcador temprano de fallo terapéutico. La presencia de una PCR negativa tras el tratamiento no indica cura debido a la existencia de parasitemia fluctuante en la fase crónica⁶⁸.

Por tanto, hay otra serie de artículos que apoyan el tratamiento independientemente de la fase de la enfermedad basándose en el hecho de que los estudios que no aconsejan el tratamiento por su falta de eficacia realmente es una falta de evidencia de respuesta serológica más que una falta de eficacia del fármaco⁶⁹.

Existen datos prometedores con un autoantígeno (sCha), antígeno identificado recientemente como un marcador de la progresión de la enfermedad, al correlacionarse directamente con la sintomatología e indirectamente con el tratamiento⁷⁰. Actualmente se están realizando estudios para valorar su utilidad como seguimiento a corto plazo de los pacientes tratados.

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Chagas ha estado confinada, hasta hace pocos años a los límites geográficos del continente americano, pero el incremento de los viajes al extranjero y especialmente de los movimientos migratorios, han provocado un importante cambio epidemiológico.

España se ha convertido, después de EEUU, en el segundo país receptor de latinoamericanos⁷¹. Actualmente un 12,2% de la población española es inmigrante (5.708.940 personas) y de ellos un 30% (1.715.995) procede de áreas endémicas de *T. cruzi*. La comunidad procedente de Bolivia, país con la prevalencia más alta de infección por *T. cruzi* en Latinoamérica⁷², continúa siendo muy numerosa, representando un 3,7% del total de extranjeros⁷³. En concreto en la Comunidad de Madrid un 43% de los inmigrantes proceden de zona endémica y un 4,7% de la población extranjera son bolivianos⁷⁴.

Todo esto ha hecho que la infección por *T. cruzi* se convierta en una enfermedad emergente en países donde no existe la transmisión vectorial, pero sí la posibilidad de transmisión por otras vías diferentes.

Teniendo en cuenta que, entre un 10 y un 30% de los casos infectados desarrollan, de 20 a 30 años tras la primoinfección, una infección crónica sintomática fundamentalmente en forma de cardiopatía³² y que los inmigrantes que vemos actualmente en nuestras consultas tienen una edad media de 35 años⁷⁵, podríamos pensar que estarían en el grupo de edad que podría desarrollar una cardiopatía chagásica en los próximos años; por lo que la miocardiopatía chagásica potencialmente se convertiría en una entidad común en las consultas de cardiología, con una alta morbimortalidad. Además, no hay que olvidar que también pueden desarrollar otras manifestaciones graves digestivas como megaesófago o megacolon^{32, 75, 76} que pueden suponer un gran sufrimiento y deterioro en la calidad de vida de estos pacientes.

Al ser una enfermedad silente es importante realizar el cribado de la infección así como la búsqueda de afectación visceral incluso en pacientes asintomáticos. Parece claro que a todo paciente con infección por *T. cruzi* se le debe de realizar un ECG y un ECC para valorar la presencia de cardiopatía incipiente, pero poco se ha dicho acerca de la valoración de la afectación digestiva.

El diagnóstico en la fase crónica se basa en la concordancia de por lo menos dos técnicas serológicas de principio y antígenos diferentes, sólo disponibles en ciertos laboratorios y laboriosas de realizar. La PCR es el método parasitológico más sensible⁴⁰, pero debido a la fluctuación habitual de la parasitemia su utilidad diagnóstica, en especial en la fase crónica de la enfermedad, es limitada y no se conoce con exactitud si puede existir relación con la afectación orgánica. Existen diferentes inmunocromatografías disponibles para realizar un diagnóstico rápido y sencillo, pero la sensibilidad y especificidad de estas técnicas no son óptimas.

Todavía hoy en día no existe consenso sobre el beneficio del tratamiento tripanosomicida en la fase crónica de la infección, que es la que nos encontramos predominantemente en las consultas de medicina tropical, aunque hay diferentes estudios que recomiendan su uso ya que podría evitar la progresión a cardiopatía o frenar su evolución si ésta ya existiera⁷⁷. El tratamiento en países dónde no hay transmisión vectorial y dónde por lo tanto la posibilidad de reinfección es mínima, tiene unas expectativas de éxito mayores.

Incluida dentro de las más olvidadas de las enfermedades olvidadas, su llegada al mundo occidental se presenta como una excelente oportunidad para poner en marcha estudios de investigación que podrían mas adelante establecerse en los países endémicos.

Por todo esto, debido al poco conocimiento que existe acerca de esta enfermedad en zonas no endémicas y a las numerosas preguntas sin respuesta a las que nos enfrentamos cada día, consideramos oportuno realizar este estudio para dar a conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes infectados en España, así como establecer estrategias de actuación para poder actuar con eficacia en los diferentes aspectos de esta enfermedad.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos primarios

3.1.1. Estimación de los casos de infección y de cardiopatía chagásica que puede presentarse en población inmigrante latinoamericana en España en años venideros.

3.1.2. Descripción de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes latinoamericanos con infección crónica por *T. cruzi* atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal.

3.1.3. Describir el grado de afectación orgánica de pacientes sintomáticos o no mediante pruebas de extensión.

3.1.4. Evaluar la seguridad del tratamiento con benznidazol en pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

3.1.5. Evaluar la efectividad del tratamiento con benznidazol en pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

3.2. Objetivos secundarios

3.2.1. Valorar la utilidad de la manometría esofágica y de técnicas radiográficas baritadas en pacientes sin síntomas digestivos para detectar la afectación del tracto digestivo por *T. cruzi*.

3.2.2. Valorar la asociación entre la presencia de una PCR positiva en sangre y la cardiopatía chagásica.

3.2.3. Estudiar la sensibilidad y especificidad de un test inmunocromatográfico para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*.

4. METODOLOGÍA

4.1. Variables primarias de valoración

4.1.1. Estimación de los casos de infección y de cardiopatía chagásica

La estimación de los casos de infección y de cardiopatía chagásica en población inmigrante latinoamericana en España se realizó y se publicó en la revista *Emerging Infectious Diseases* en abril del 2009⁷⁶.

La estimación del número de inmigrantes infectados en España se realizó recogiendo el número de inmigrantes empadronados en España procedentes de países endémicos de Sur-América en el año 2008, según los datos del Instituto Nacional de Estadística español. A estos datos les aplicamos un factor de corrección por edad, teniendo en cuenta que un 80,2% del total de inmigrantes son adultos⁷³. Por otro lado, los datos de prevalencia de la infección por *T. cruzi* se obtuvieron a partir de los datos de prevalencia disponibles en cada uno de esos países en donantes de sangre⁷¹ y en estudios de prevalencia de infección realizados en adultos por la Iniciativa del Cono Sur⁷⁸ y la Iniciativa Andina⁷⁹.

Para estimar el número de cardiopatías chagásicas que podrían aparecer en la población inmigrante con serología positiva durante los próximos años, procedimos a definir dos tipos de escenarios. Teniendo en cuenta que el 20-30% de los infectados desarrollan cardiopatía³², en el escenario optimista se consideraron las cifras más bajas de prevalencia descritas con nuestros cálculos junto con la menor proporción de progresión a cardiopatía (20%), mientras que el escenario pesimista se calculó sobre la base de las prevalencias más altas y la mayor proporción de aparición de cardiopatía (30%).

4.1.2. Población de estudio

Para el estudio clínico-epidemiológico se incluirán todos los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Ramón y Cajal durante el periodo comprendido entre enero del 2003 y diciembre del 2009 que procedan de áreas endémicas de la enfermedad de Chagas y que presenten dos serologías positivas frente a *T. cruzi* en dos técnicas serológicas distintas (ELISA e IFI) frente a antígenos diferentes del parásito. En la mayoría de los casos se practicó adicionalmente una o dos pruebas de PCR para *T. cruzi*.

Para evaluar la seguridad y la efectividad del tratamiento se incluirá a todos aquellos pacientes descritos en el apartado anterior que no habían recibido tratamiento frente a *T. cruzi* previamente, que no estén embarazadas y que no presenten ninguna enfermedad concomitante que pudiera verse afectada negativamente por el tratamiento.

4.1.3. Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de cohortes, longitudinal y prospectivo.

4.1.4. Descripción de las características clínico-epidemiológicas

Se realizará analizando:

- Variables sociodemográficas: sexo, edad, país de procedencia y tiempo residiendo en España.

- Variables relacionadas con los antecedentes epidemiológicos: zona de procedencia, visualización del vector, diagnóstico previo de la infección, transfusiones sanguíneas en su país, familiares afectados y posibilidad de transmisión vertical.

- Presencia de síntomas sugerentes de afectación orgánica mediante la adecuada anamnesis en la consulta:

Afectación cardíaca: síntomas secundarios a bradi/taquiarritmias (palpitaciones, síncope, presíncope, lipotimia), propios de insuficiencia cardíaca (disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas de miembros inferiores), secundarios a fenómenos tromboembólicos (embolias pulmonares, accidentes cerebrovasculares) o secundarios a alteraciones microvasculares (dolor torácico atípico).

Afectación digestiva: por afectación esofágica (disfagia progresiva para sólidos y líquidos, odinofagia, halitosis, dolor retroesternal, pirosis, regurgitación) o por afectación colónica (estreñimiento lentamente progresivo, dolor abdominal, meteorismo, flatulencia).

Afectación del sistema nervioso periférico: parestesias/hipoestesias en miembros y disminución o abolición de los reflejos osteo-tendinosos.

4.1.5. Grado de afectación orgánica

Se estudiará por la presencia de alteraciones en alguna o varias de las siguientes pruebas: ECG, ECC, radiografía de tórax, resonancia magnética nuclear cardíaca, Holter de 24 horas, estudio electrofisiológico, prueba de esfuerzo, coronariografía, manometría esofágica, enema opaco, neuroelectromiograma.

En cuanto a la afectación cardíaca, 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 realizará un ECG convencional de 12 derivaciones³⁶. Además, debido a su utilidad para valorar la función ventricular y a ser una técnica incruenta, todo paciente con enfermedad de Chagas deberá de tener un ecocardiograma basal, donde se puede ver el deterioro progresivo tanto de la función sistólica como diastólica. El resto de los estudios se realizarán en base a la presencia o no de sintomatología o en la necesidad de estudiar más a fondo la patología cardíaca.

Las alteraciones más frecuentes en el ECG que se considerarán como propias de la enfermedad de Chagas serán:

- Bloqueo completo de rama derecha (BCRD) con o sin hemibloqueo anterior de rama izquierda (HBAI).

- 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 una mortalidad del 100% a los ocho años).

- Bradicardia sinusal menor de 50 latidos por minuto.

- Ondas Q anormales.

Otras alteraciones menos frecuentes serán: 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.

Los hallazgos que se considerarán patológicos en el ECC serán³⁶:

- Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica de ambos ventrículos, pero principalmente de la pared posteroinferior y ápex del ventrículo izquierdo (VI).

- Aneurisma apical, también pero menos frecuente en la pared inferior o presencia de un trombo intracavitario.

- Disminución de la fracción de eyección del VI (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.

Las demás pruebas que evalúan la afectación cardíaca por *T. cruzi* nos podrán dar la siguiente información:

- Radiografía de tórax: Cardiomegalia

- Resonancia magnética nuclear cardíaca: zonas hipo o disquinéticas y aneurismas.

- Estudio Holter de 24 horas: útil en casos 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: usado 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.

En cuanto a las pruebas de afectación digestiva, las alteraciones observadas en relación a la enfermedad de Chagas serán:

- 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 será observar aperistalsis, relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI), presión elevada a nivel intraesofágico y en el EEI; siendo estas anomalías 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 un dolico colon y de un megacolon.

La realización de una endoscopia será necesaria sólo en ocasiones, fundamentalmente para descartar otras causas de obstrucción esofágica o colónica, como una neoplasia.

En los casos en los que el paciente refiera sintomatología del sistema nervioso periférico, la realización de un electromiograma (EMG) nos mostrará la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas.³²

Además se estudiará la presencia de otras patologías propias o más frecuentes en el lugar de origen de los pacientes mediante el screening habitual que se realiza en la consulta a todo inmigrante asintomático (Mantoux, VIH, virus de las hepatitis B y C).

4.1.6. Seguridad del tratamiento

Se evaluará según la proporción global de reacciones adversas, su tipo y graduación según el Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Versión 2.0⁸⁰, la proporción de reacciones adversas que conlleven la suspensión del tratamiento, la proporción de reacciones adversas graves y la descripción de las mismas.

4.1.7. Efectividad

Se medirá según la proporción de pacientes en los que se observe una disminución significativa o la negativización de la serología frente a *T. cruzi* tras haber recibido al menos un mes de tratamiento. Además se estudiará el número de pacientes en los que, presentando una o más PCR positivas previas al tratamiento, ésta se negativice tras recibir el fármaco.

4.2. Variables secundarias de valoración

4.2.1. Valoración de la utilidad de la manometría esofágica

Para valorar la **utilidad de la manometría esofágica** y de las **técnicas radiográficas baritadas** se realizó un estudio observacional, de cohortes, longitudinal y prospectivo durante el período comprendido entre enero del 2003 y abril del 2009, pendiente de publicación.

A todos los pacientes inmigrantes procedentes de área endémica de *T. cruzi* atendidos en la UMT durante esas fechas se les solicitó una serología frente a *T. cruzi*. A todo paciente con un resultado positivo se le realizó una anamnesis dirigida buscando los síntomas sugestivos de afectación cardiaca y digestiva por enfermedad de Chagas y, como pruebas de afectación orgánica se les hizo un ECG, un ECC y una manometría esofágica. Entre enero del 2003

a junio del 2008 además se les solicitó un tránsito esófago-gastro-duodenal y un enema opaco. Sin embargo, de julio del 2008 hasta abril del 2009 el tránsito esófago-gastro-duodenal o el enema opaco sólo se solicitó si presentaban sintomatología esofágica o colónica respectivamente.

Los síntomas sugerentes de afectación orgánica, en ausencia de otra causa evidente fueron los descritos en el punto 4.1.4, y los hallazgos considerados patológicos en las pruebas de extensión los mismos descritos en el punto 4.1.5.

4.2.2. Valoración de la asociación entre una PCR positiva y la cardiopatía chagásica

Para valorar la asociación entre una PCR positiva y la cardiopatía chagásica se hizo otro estudio pendiente de publicación. Se analizaron los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas por serología en la UMT durante el periodo comprendido entre enero del 2003 y noviembre del 2009. A todos ellos se les realizó por lo menos una PCR en el Instituto de Salud Carlos III (ADN de *T. cruzi* usando los oligonucleótidos 121-122 y Tczl-Tcz2²²). A algunos de los pacientes se les realizó más de una PCR y como algunos de ellos tenían resultados discrepantes (dos PCR positivas o una positiva y otra negativa), se consideraron dos situaciones diferentes en aquellos con dos técnicas de PCR realizadas:

1.- Tanto los pacientes con las dos PCR positivas como los que presentaban una PCR positiva y otra negativa, fueron clasificados como positivos.

2.- Sólo los pacientes con los dos resultados de PCR positivas se consideraron positivos, incluyendo a aquellos con un resultado positivo y otro negativo en el grupo de negativos. Este grupo podría tener mayor riesgo de desarrollo de afectación cardíaca por presentar parasitemia persistentemente positiva.

Los pacientes con una sola PCR realizada fueron clasificados como positivos cuando ésta era positiva.

La presencia de afectación cardíaca se evaluó en esos pacientes siguiendo los mismos criterios que en el punto 4.1.5. El número de pacientes con afectación cardíaca se comparó con los resultados de la PCR.

La relación entre las variables se estudió con el test Chi cuadrado, test de Fisher o t-test para muestras no pareadas en cada caso según fuera necesario. La magnitud de la asociación entre la PCR y la afectación cardíaca se calculó con la odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. Se utilizaron los valores inferiores al 5% como valores significativos de “p”.

4.2.3. Estudio de la sensibilidad y especificidad de un test inmunocromatográfico

Para estudiar la sensibilidad y especificidad de un test inmunocromatográfico se colaboró con el programa extrahospitalario de educación, prevención y diagnóstico de la infección por *T. cruzi* dirigido a personas procedentes de Latinoamérica que el grupo de Salud Pública de la UMT tiene en marcha. El objetivo principal de este programa educativo es informar a la población latinoamericana 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 (CEPIs), 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.

Tras las charlas impartidas entre septiembre del 2008 y diciembre del 2009, se ofreció a los participantes la opción de hacerse el diagnóstico *in situ* mediante un test inmunocromatográfico en sangre total (Simple ChagasWB[®] Operon S.A., España). Para confirmar su resultado y estudiar su sensibilidad y especificidad se recogió, a su vez sangre en un papel de filtro que fue posteriormente remitido al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid) para su confirmación mediante IFI y ELISA.

Los pacientes seronegativos fueron informados por teléfono de los resultados y a los seropositivos se les dio una cita para que acudieran a la consulta de la UMT si así lo deseaban. Esto resulta muy práctico para ellos, pues se ahorran al menos una visita a la consulta.

5. RESULTADOS

5.1. Resultados de los objetivos primarios

5.1.1. Estimación de la infección y de la cardiopatía chagásica en España

Según los datos disponibles en el momento de la realización del estudio, los resultados obtenidos fueron los que aparecen en la tabla 1.

Así, en el escenario optimista estimamos una prevalencia de 29.485 infecciones por *T. cruzi*, lo que podría suponer 5.897 casos de miocardiopatía chagásica. En el escenario pesimista esta cantidad podría aumentar hasta las 98.030 infecciones y 29.409 cardiopatías.

Tabla 1. Número de latinoamericanos residentes en España potencialmente infectados por *T. cruzi*.

	Inmigrantes 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,-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 de infectados	1.541.608		36.567-122.232
adultos	1.236.369		29.485-98.030
Nº cardiopatías chagásicas			5.897-29.409

*Según los datos del Instituto Nacional de Estadística disponibles en diciembre del 2008.

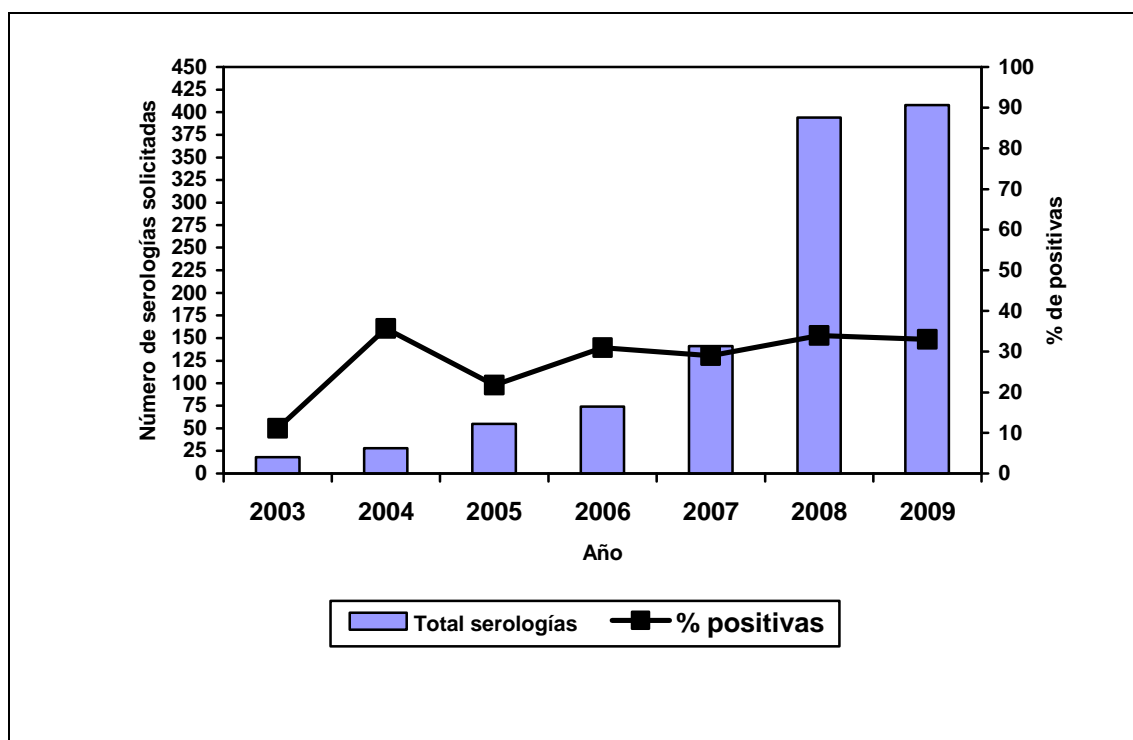
**Aplicando un factor de corrección por edad (80,2% de los inmigrantes en España son adultos)

§ Datos de seroprevalencia en sus países de origen

5.1.2. Características clínico-epidemiológicas

Durante el periodo de estudio un total de 2.125 inmigrantes fueron atendidos en la consulta de la UMT. Se observó un crecimiento exponencial en el número de personas que acudieron a la consulta para conocer si estaban infectados por *T. cruzi* desde el año 2003 (18 serologías realizadas) hasta el año 2009 (408) ($\beta=73$; IC 95%: 31-114, $p=0,007$), como puede verse en el gráfico 1.

Gráfico 1. Número de pacientes que acudieron a la consulta de la UMT para conocer su estado serológico y porcentaje de resultados positivos.



Del total de inmigrantes, a 1.146 se les realizó el estudio serológico para *T. cruzi*, siendo positivo en 357 de ellos (31%). De las 337 pruebas de PCR practicadas a esos sujetos 212 tuvieron las dos o al menos 1 de las dos PCR positivas (63%). Dentro de los que tenían una serología positiva para *T. cruzi*, 146 (41%) fueron remitidos a nuestra consulta desde otro centro sanitario (otro hospital, centro de atención primaria o centro de transfusiones), 103 (29%)

fueron reclutados activamente, 99 (28%) acudieron por iniciativa propia y 9 (2%) acudieron por presentar sintomatología clínica.

- Respecto a las características sociodemográficas más de la mitad de los pacientes eran mujeres (67,5%). La mediana de edad fue de 36 años (rango intercuartil 16-69), y en el momento de la primera consulta la mediana de residencia en España era de 3,4 años (rango intercuartil 0,06-15).

El 97% de los pacientes eran bolivianos (n=346); otros países de procedencia fueron: Paraguay (3), Argentina, Brasil y Ecuador (2 cada uno) y Honduras y Chile (un paciente cada uno).

- Respecto a los antecedentes epidemiológicos se pueden ver resumidos en la tabla 2.

Tabla 2. Datos epidemiológicos de riesgo del total de pacientes cribados.

	Número total	Porcentaje
País de procedencia:	346	96,9%
Bolivia		
Área rural	281	78,7%
Visualización del vector	298	83,5%
Transfusión sanguínea	36	10%
Transmisión vertical	64	18%
Familiares afectos	209	59%

Casi la mitad de los pacientes (168: 47%) conocían su estado serológico previamente por haberse realizado una serología generalmente en centros de transfusión en Bolivia, pero llama la atención que de ellos, sólo 33 recibieron tratamiento previo y en ninguno parecía haber sido completo. Al resto de los pacientes que no sabían su estado serológico, no se les había realizado la serología en otro centro dentro de España.

Así el perfil tipo de los pacientes atendidos corresponde al de una mujer boliviana, en la cuarta década de la vida, que procede de un área rural donde es frecuente la visualización del vector.

- Presencia de síntomas sugerentes de afectación orgánica:

En la anamnesis realizada en la consulta, se preguntó a los pacientes sobre la presencia de síntomas cardiacos, digestivos y neurológicos sugerentes de afectación por la enfermedad de Chagas.

Ciento cuarenta y cuatro pacientes (40%) estaban completamente asintomáticos. De los sintomáticos, lo más frecuente (47,1%) fue observar síntomas cardiacos (principalmente palpitaciones y/o dolor torácico atípico), seguido de la clínica digestiva en 108 pacientes (30%). Setenta y cuatro de estos pacientes (20%) presentaban tanto clínica cardiaca como digestiva y setenta y tres de ellos (22%) se quejaba de síntomas neurológicos que, salvo en once pacientes, venían acompañados de otros síntomas.

Es importante tener en cuenta que estos síntomas no son específicos de la enfermedad de Chagas, pudiendo deberse a otras muchas patologías. De hecho, como veremos más adelante, estas cifras no se correlacionan por completo con los casos en los que se demostró afectación orgánica.

Los síntomas referidos por los pacientes están descritos en la tabla 3, por orden de frecuencia de aparición de los mismos.

Tabla 3. Síntomas propios de la enfermedad de Chagas en los pacientes con serología positiva frente a *T. cruzi* atendidos en la UMT.

Síntomas cardiacos	168 (47,1%)
Palpitaciones	102
Dolor torácico atípico	68
Disnea	59
Síntomas digestivos	108 (30,3%)
Estreñimiento	64
Pirosis/dolor retroesternal	39
Disfagia	19
Dolor abdominal/meteorismo	4
Síntomas neurológicos	73 (20,4%)
Parestesias/hipoestesias	73

5.1.3. Grado de afectación orgánica

Se dispone de los resultados de las pruebas de afectación orgánica de 252 pacientes. En cuanto a los restantes 105, 27 se perdieron en el seguimiento, principalmente porque se fueron a vivir a otra ciudad y 78 están pendientes de los resultados.

Con respecto a la afectación cardiaca, las anomalías más frecuentemente observadas en el ECG fueron: alteraciones en la conducción en forma de BCRD+HBAI (30% de los casos con alteraciones en el ECC), seguidas de trastornos del ritmo (bradicardia sinusal en 25%). En el ECC lo más frecuente fue ver alteraciones en la relajación (76%). Los resultados de las pruebas de extensión cardiológicas pueden verse en las tablas 4 y 5.

Tabla 4: Resultados del ECG sugerentes de afectación chagásica (270 realizados) en los pacientes con serología positiva frente a *T. cruzi* atendidos en la UMT:

Alteraciones en el ECG	40/270 (15%)
Bradicardia sinusal	12
BCRD + HBAI	10
BCRD	9
Bloqueo AV	7
Extrasístoles ventriculares	4
Flutter	1
Elevación del ST	1

Tabla 5: Resultados del ECC sugerentes de afectación chagásica (247 realizados) en los pacientes con serología positiva frente a *T. cruzi* atendidos en la UMT:

Alteraciones en el ECC	17/247 (7%)
Disminución de la FEVI	5
Miocardiopatía dilatada	4
Alteraciones segmentarias de la contractilidad	4
Dilatación de cavidades derechas	3
Aneurisma apical	1

Además, once pacientes de los 110 en los que se realizó una radiografía de tórax presentaban evidencia de cardiomegalia en la silueta cardiaca.

La resonancia magnética nuclear se hizo a 12 pacientes por necesidad de estudiar más a fondo la afectación cardiaca; en tres de ellos se observaron zonas disquinéticas, principalmente en la zona apical y en el otro paciente se observó un aneurisma apical del ventrículo izquierdo.

El estudio Holter de 24 horas, estudio electrofisiológico, prueba de esfuerzo y coronariografía no fue necesario realizarlo en ningún paciente.

Tabla 6: Correlación entre la presencia de síntomas cardiacos y la evidencia de afectación cardiaca en los pacientes atendidos en la UMT con el estudio orgánico completo.

		Afectación cardiaca demostrada		
		Si	No	
Síntomas cardiacos	Si	36	99	135
	No	11	106	117
		47	205	252

Como podemos ver en la tabla 6, el hecho de que los pacientes refieran sintomatología cardiaca sugerente de afectación por *T. cruzi* no se correlaciona con la presencia de daño cardiaco, observando una mejor correlación cuando no presentan síntomas. Hay que tener en cuenta que esta correlación está realizada sobre el número de pacientes que tenían las pruebas de afectación orgánica completas, no sobre el total de pacientes.

En cuanto a la afectación digestiva, tres pacientes presentaban alteraciones en la manometría esofágica (145 realizados) en forma de disfunción leve del EEI. Diez pacientes tenían un enema opaco anormal: tres de ellos presentaban dolico colon, cinco dolico sigma y uno megacolon y otro megacolon y megasigma. El tránsito esófago-gastro-duodenal se realizó a 51 pacientes, sin observar alteraciones en ninguno de ellos.

Tabla 7: Correlación entre la presencia de síntomas digestivos y la evidencia de afectación digestiva en los pacientes atendidos en la UMT con el estudio orgánico completo.

		Afectación digestiva demostrada		
		Si	No	
Síntomas digestivos	Si	8	70	78
	No	5	169	174
		13	239	252

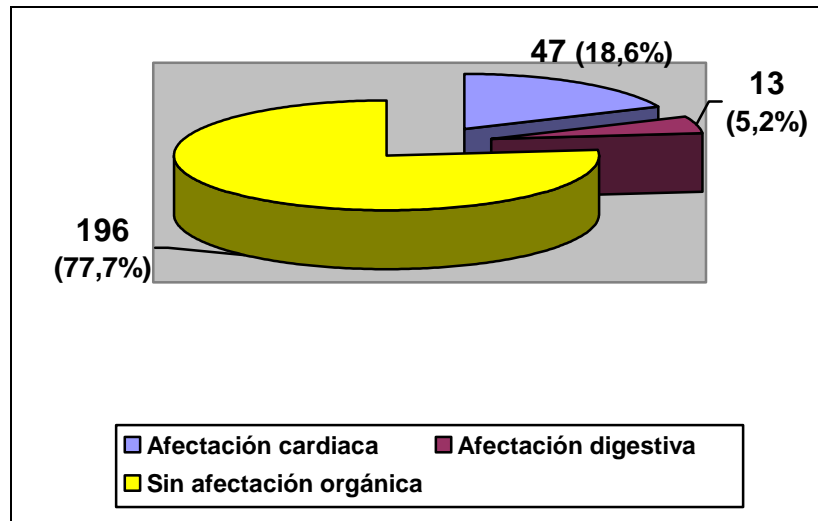
En cuanto a la correlación de la afectación digestiva y la evidencia de afectación orgánica, al igual que en el caso del daño cardíaco, la presencia de síntomas no es un buen predictor de la existencia de afectación del tracto digestivo. Sin embargo, la ausencia de síntomas se correlaciona con más frecuencia con la ausencia de afectación.

Se realizó un EMG en diez casos de mayor sospecha de posible afectación del sistema nervioso periférico, sin observar ninguna patología sugerente de afectación por *T. cruzi*. En un paciente se observó un síndrome del túnel del carpo.

Por lo tanto, dentro de los 252 pacientes que tenían el estudio de afectación orgánica completo, 56 tenían afectación visceral (22%): de ellos 47 presentaban afectación cardíaca (18,6% del total de pacientes con estudio completo) y 13 afectación digestiva (5,2%); cuatro de estos pacientes presentaban ambas afectaciones (1,6%) (Gráfico 2). Ningún paciente presentaba afectación clara del sistema nervioso periférico por *T. cruzi*.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de afectación orgánica y el sexo del paciente ($p=0,21$)

Gráfico 2. Número y porcentaje de pacientes con afectación orgánica de los 252 con el estudio de afectación orgánica completo (4 presentaban tanto afectación cardiaca como digestiva).



De los 47 pacientes que presentaban alteraciones cardíacas: uno falleció por un infarto agudo de miocardio, uno había sido trasplantado previamente, dos están pendientes de trasplante cardíaco y otros dos son portadores de un marcapasos. De los demás, 12 presentaban una miocardiopatía clara en el ECC y los restantes 29 tenían alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente BCRD+/- HAI.

En cuanto a los 13 pacientes con afectación digestiva: un paciente con un fecaloma presentaba megacolon y megasigma, uno con estreñimiento presentaba megacolon y los restantes tres dolico colon y cinco dolico sigma. Por otra parte tres pacientes tenían alteraciones leves en la manometría sugerentes de enfermedad de Chagas.

Respecto a la presencia de otras comorbilidades observamos los siguientes resultados:

- Cuatro pacientes presentaban coinfección por el VIH. Todos ellos tenían un buen estado inmunológico y permanecieron asintomáticos durante el

periodo de estudio sin objetivarse ninguna reactivación de la enfermedad de Chagas.

- Siete pacientes tenían una infección crónica por el virus de la hepatitis B y dos por el virus de la hepatitis C.

- Once mujeres estaban embarazadas, a todas se les siguió durante el embarazo y se estudió al recién nacido sin observar ningún caso de transmisión congénita.

- Veinticuatro pacientes tenían un Mantoux positivo. Todos ellos estaban asintomáticos y tenían una radiografía de tórax normal, por lo que recibieron tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniazida durante 6 meses.

5.1.4 Seguridad del tratamiento

El estudio clínico fue completado en 252 pacientes, de ellos 195 recibieron tratamiento con benznidazol. Los restantes 57 están pendientes de iniciar tratamiento en próximas visitas. De los pacientes tratados, 104 cumplieron correctamente los 60 días del mismo sin evidencia de efectos secundarios o con efectos secundarios leves que no obligaron a la suspensión. Once pacientes presentaron efectos adversos que obligaron a la suspensión del tratamiento, pero cómo ya habían recibido al menos un mes de tratamiento, se consideró tratamiento completo. De los 80 restantes, 33 suspendieron el tratamiento por efectos secundarios antes de cumplir un mes y 47 estaban todavía en tratamiento en el momento del análisis de los datos.

El estudio de tolerabilidad y seguridad se realizó en los 148 pacientes que pudieron ser evaluados. En total, 77 (52%) de los pacientes tratados presentaron efectos secundarios, de ellos 44 (29,7%) interrumpieron el tratamiento aunque los efectos secundarios fueran leves. Los grados de los efectos secundarios pueden verse en la tabla 6. Es importante destacar que la paciente que presentó una reacción adversa severa grado 4, no acudió a la

consulta al empezar a notar los efectos secundarios y continuó tomando el tratamiento hasta sentir la gravedad de los mismos.

El tiempo medio hasta la interrupción del tratamiento fue de 22 días (IC 95% 9-34). La edad, el sexo y el ser VIH positivo no fueron asociados significativamente con la aparición de efectos secundarios ni con la interrupción del tratamiento.

De los 77 pacientes que desarrollaron efectos adversos, los más comunes fueron:

- Toxicidad cutánea (rash morbiliforme, prurito y ocasionalmente afectación mucosa) en 68,7%.

- Molestias gastrointestinales (nauseas, vómitos, dolor de estómago o anorexia) en 20%.

- Afectación del sistema nervioso (dolor de cabeza, ansiedad, mareos, disestesias o parestesias) en 16,2%.

- Cinco pacientes (6,5%) presentaron leucopenia moderada como efecto secundario y dos alteraciones del gusto (2,6%).

Tabla 8: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con benznidazol.

Pacientes evaluados	148
Pacientes con efectos secundarios	77 (52%)
Grado 1	36 (24,3%)
Grado 2	33 (22,3%)
Grado 3	7 (4,7%)
Grado 4	1 (0,7%)
Interrupción del tratamiento por efectos secundarios	44 (29,7%)
Tras > 30 días	11 (7,4%)
Tras < 30 días*	33 (22,3%)

* Considerado tratamiento incompleto

Se hizo un análisis para comprobar si la dosis de benznidazol administrada estaba relacionada con la presencia de efectos adversos y/o con la suspensión del tratamiento. El análisis se hizo en función de si el paciente había recibido ≤ 300 mg/día o > 300 mg/día y en función de la dosis total recibida por día. No se observó una relación estadísticamente significativa entre la dosis de benznidazol recibida (ni agrupada ni en dosis total al día) y la aparición de efectos adversos ni la suspensión del tratamiento. Tampoco se observó relación estadísticamente significativa con el grado de los efectos secundarios (Asociación lineal por lineal 0,212, $p=0,645$).

Tres pacientes recibieron nifurtimox como segunda opción terapéutica, tolerando correctamente el mismo en todos los casos.

5.1.5 Efectividad del tratamiento

La duración media de seguimiento tras el tratamiento fue de un año. En ocho pacientes se observó una disminución paulatina de los títulos en las serologías postratamiento, sin observar hasta el momento ninguna

negativización completa. Sin embargo, en 70 pacientes no se demostró ninguna caída en los títulos hasta la fecha del análisis de los datos.

En todos los casos (65) en que los pacientes tenían al menos una PCR positiva previa al tratamiento, ésta se negativizó tras el mismo, manteniéndose negativa en sucesivas determinaciones.

5.2. Resultados de los objetivos secundarios

5.2.1. Utilidad de la manometría esofágica y de las técnicas baritadas

Este estudio se realizó 6 meses antes del estudio clínico, por lo que el número de pacientes es menor. Un total de 248 pacientes fueron diagnosticados de infección crónica por *T. cruzi*. El 68,1% eran mujeres con una mediana de edad de 36 años (rango: 16-70). La mayoría (96,4%) provenían de Bolivia, y los restantes de: Ecuador (2), Paraguay (3), y Argentina, Chile, Brasil y Honduras (1 cada uno). El 84% recordaba haber visto el vector transmisor de la infección, el 79% había vivido en zonas rurales, y el 60% tenía familiares diagnosticados de enfermedad de Chagas.

De los 248 pacientes 84 (33,9%) presentaban sintomatología digestiva que podrían deberse a la afectación por *T. cruzi*, como estreñimiento (45), disfagia (13) o dolor abdominal (4).

De estos 248 pacientes, 130 no se realizaron ninguna prueba de afectación digestiva, bien por intolerancia a la misma o bien por pérdida de seguimiento del paciente. A los restantes 118 se les realizó manometría esofágica a todos, enema opaco a 75 y tránsito esófago-gastro-duodenal a 48. Trece (11%) presentaron evidencia de afectación digestiva en dichas pruebas: tres afectación del esófago (relajación incompleta del EEI) y diez afectación del colon (dos megacolon y uno de ellos además megasigma, tres dolico colon y cinco dolicosigma).

De estos 13, sólo seis presentaban sintomatología, todos ellos con estreñimiento y ninguno con disfagia.

Ningún paciente de los 48 en los que se realizó el tránsito esófago-gastro-duodenal, sintomático o no, mostró afectación en dicha prueba. Ningún paciente mostró afectación esofágica y colónica simultáneamente. Los

resultados de las pruebas realizadas en pacientes con y sin síntomas pueden verse en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados de las pruebas de afectación digestiva en pacientes con y sin síntomas digestivos: número de pruebas alteradas respecto al total de pruebas realizadas.

	Con síntomas digestivos:	Sin síntomas digestivos:
Manometría esofágica (n=118)	0/3	3 ^a /115
Enema opaco (n=75)	6 ^c /38	4/37

^a Paciente con afectación cardíaca además de la digestiva

^c Tres de estos pacientes presentaban además afectación cardíaca.

Cuatro de los pacientes que presentaban afectación digestiva tenían además afectación cardíaca demostrada: uno de los que tenía alteración de la relajación del EEI presentaba un bloqueo completo de la rama derecha del Haz de His (BCRD), dos de los pacientes con dolicosigma presentaban, uno BCRD y disfunción sistólica con aneurisma apical, y el otro cardiomegalia y el paciente con megacolon y megasigma tenía evidencia de cardiomegalia y BCRD.

De los 284 pacientes, 165 tenían todas las pruebas cardíacas realizadas, de los que 37 (22,4%) presentaban afectación cardíaca chagásica sin afectación digestiva.

5.2.2. Asociación entre PCR positiva y cardiopatía chagásica

La relación entre la PCR y la presencia de daño cardíaco se evaluó en 246 pacientes. De ellos, 43 presentaban daño cardíaco (17,5%) y 146 tenían más de un resultado de PCR. No se observaron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, país de origen, lugar de residencia, o antecedente de transfusión sanguínea entre los pacientes con PCR positiva y negativa. Sí se

observaron diferencias en cuanto a la administración previa de tratamiento, siendo significativamente más frecuente en aquellos con PCR negativa.

No se observó una asociación entre la PCR y el daño orgánico cuando al menos una PCR positiva fue considerada como positivo (n=157) ni cuando todas las PCR realizadas tenían que ser positivas (n=137). Cuando se realizó un análisis de regresión logística, la presencia de tratamiento previo resultó ser un factor de confusión, pero no modificó la falta de asociación. (Tabla 10).

Tabla 10. Asociación entre el daño cardíaco y la detección de ADN de *T. cruzi* en sangre por PCR.

Odds ratio crudo y ajustado en pacientes con al menos una PCR positiva ¹		
	OR	IC 95%
PCR + vs PCR-	0,95	0,48-1,87
Ajustado por presencia de tratamiento previo ²	0,80	0,40-1,60
Odds ratio crudo y ajustado en pacientes con todas las PCRs positivas		
	OR	IC 95%
PCR+ vs PCR-	1,01	0,52-1,95
Ajustado por presencia de tratamiento previo ²	0,89	0,45-1,73

5.2.3. Sensibilidad y especificidad del test inmunocromatográfico

En cuanto a los resultados de la técnica rápida Simple ChagasWB, realizamos el test a 252 personas con confirmación serológica con IFI y ELISA. Los resultados pueden observarse en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de las pruebas rápidas realizadas y su concordancia con la serología (IFI+ELISA).

		Serología		
		positivo	negativo	
Simple ChagasWB	positivo	31	2	33
	negativo	5	214	219
	dudoso	8	8	16
		44	224	268

Según estos resultados y sin tener en cuenta los resultados dudosos, calculamos la sensibilidad y la especificidad del test con respecto a la serología, que es considerada el test de referencia. Obtuvimos una sensibilidad del 86,1% y una especificidad del 99,1%. Se observaron cinco resultados falsos negativos y dos falsos positivos.

En la población estudiada observamos una prevalencia del 14,3%. Los valores predictivos positivo y negativo para dicha prevalencia fueron 93,9 y 97,7 respectivamente.

Por otro lado hubo 16 tests rápidos cuyo resultado fue interpretado como dudoso o positivo débil. En cuanto a la correlación con la serología, la mitad de ellos fueron confirmados como negativos y la otra mitad como positivos.

6. DISCUSIÓN

Como podemos observar tanto en la estimación de casos de infección y de cardiopatía que nos podemos encontrar en España, como en la cohorte de pacientes atendidos en nuestro hospital, la infección por *T. cruzi* se ha convertido en una entidad relativamente común en países no endémicos, y en concreto en España, dónde hasta hace pocos años era una entidad excepcional.

En este estudio hemos detectado una prevalencia de un 31%. Esta alta prevalencia podría explicarse por un sesgo de selección al actuar nuestra unidad como un centro de referencia y hacerse un reclutamiento activo entre los familiares de los pacientes seropositivos. Sin embargo, en estudios realizados en otros centros de referencia en España se han descrito cifras similares (34%⁷⁵ y 41%⁸¹). Por otra parte, las personas incluidas en el estudio podrían reflejar una población de elevado riesgo de infección, ya que la mayoría (97%) proceden de Bolivia, país de Latinoamérica con las tasas más altas de prevalencia. Además, la mayoría residían en áreas rurales (79%) con una alta exposición al vector (84%) y más de la mitad (59%) tenían familiares infectados por *T. cruzi*.

Además hemos observado un aumento significativo en el número de serologías de *T. cruzi* solicitadas entre los años 2003 y 2009. Esta tendencia ascendente probablemente se mantendrá en los próximos años, independientemente de que continúe el fenómeno migratorio desde Latinoamérica, ya que la mayor parte de los inmigrantes que ya residen en nuestro país desconocen si están infectados o no. De hecho la mayoría de los pacientes atendidos en nuestra unidad llevaban una mediana de 3,4 años de estancia en España.

Por otro lado, las cifras de afectación orgánica observadas son ligeramente menores a las descritas en la literatura: 18,6% de afectación cardiaca y 5,2% de afectación digestiva frente a un 20-30% y 10% respectivamente³². Teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes en

nuestro estudio fue de 36 años, similar a la descrita en otros trabajos españoles⁷⁵, y que el daño orgánico suele darse de 20 a 30 años tras la infección, estos porcentajes podrían aumentar en los próximos años. Parece por tanto, que las manifestaciones clínicas de aquellos que emigran no difieren claramente de las de los pacientes que permanecen en áreas endémicas.

Benznidazol es el fármaco con el que mayor experiencia de uso existe pero, aunque los consensos de expertos mantienen que el tratamiento etiológico debe de ser ofrecido a todo paciente con serología positiva frente a *T. cruzi* sin evidencia de cardiomiopatía avanzada hasta los 50 años de edad^{26, 82}, todavía no existe evidencia clara de su utilidad en la fase crónica de la enfermedad. En nuestro estudio todos los pacientes que cumplieron estos dos criterios fueron tratados con benznidazol, observándose una mala tolerancia al mismo (40% de efectos adversos), pero inferior a lo descrito en la literatura (50%). Un porcentaje sorprendentemente alto de los efectos secundarios comparado con otros estudios, (68,7% vs 20-25%) fueron en forma de hipersensibilidad cutánea⁸³. Aunque en su mayoría los efectos adversos no fueron de gran gravedad y los casos de dermatitis moderada fueron autolimitados, un alto porcentaje de los pacientes con dichos efectos adversos (29,7%) decidieron interrumpir el tratamiento, principalmente por prurito y lesiones cutáneas, dejándonos sin apenas opciones terapéuticas⁸⁴. Aunque en algunos estudios se postula la idea de que la dosis de benznidazol puede estar implicada en la aparición de efectos secundarios, nosotros no observamos diferencias estadísticamente significativas según la dosis recibida.

Nifurtimox tiene tasas de eficacia similares a benznidazol pero también una alta incidencia de efectos adversos (40%)⁸⁵. A pesar de ello, si uno de los fármacos no ha sido eficaz o ha tenido que ser interrumpido, el otro puede ser usado como alternativa⁸⁶. En nuestro caso hemos tratado a pocos pacientes con dosis ascendentes de nifurtimox tras tener que suspender el benznidazol y no han desarrollado hipersensibilidad a este fármaco. Estudios más completos deberán llevarse a cabo para poder sacar conclusiones al respecto.

Aunque existen estudios esperanzadores pendientes de inicio con nuevas moléculas como posaconazol y ravuconazol^{50, 52}, actualmente disponemos de muy pocas opciones terapéuticas frente a *T. cruzi*, fundamentalmente en la fase crónica de la enfermedad.

En cuanto a la evidencia de curación en nuestro estudio, hasta el momento no se ha observado ninguna negativización de la serología ni disminuciones significativas en el título de anticuerpos con las técnicas convencionales, consideradas el gold standard⁶⁸. De todas formas, la caída de anticuerpos se ha descrito a partir de los 5 años o más tras el tratamiento⁴⁵, variando en función de la edad y la fase de la enfermedad en que se de el fármaco, por lo que podríamos esperar una disminución mayor en los próximos años de seguimiento.

Sin embargo, la PCR se ha negativizado en todos los pacientes que presentaban al menos una PCR previa al tratamiento positiva por lo que podemos decir que no se ha dado ningún fallo terapéutico. El papel de la PCR reside principalmente en los resultados positivos, siendo útil en esos casos como un marcador temprano de resistencia al tratamiento, años antes que la serología. Pero es importante recordar que una PCR negativa no garantiza la cura parasitológica debido a la existencia de parasitemia fluctuante en la fase crónica de la enfermedad⁶⁸. Aunque todavía no disponible, parece que la citometría de flujo podría ser una herramienta útil para demostrar la curación en un futuro cercano⁸⁷.

Paralelamente al estudio clínico, se realizó en la UMT una revisión sistemática de la literatura con un meta-análisis de los estudios publicados sobre el tratamiento con benznidazol en la fase crónica de la enfermedad de Chagas⁵⁴. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la mejor evidencia disponible sobre el efecto del tratamiento con benznidazol, en comparación con placebo o no tratamiento, en pacientes con infección en fase indeterminada o crónica con afectación visceral por *T. cruzi*. En adultos en la fase indeterminada de la enfermedad, grupo de mayor interés en nuestro caso por ser el tipo de paciente más frecuente en España y donde la incertidumbre sobre el beneficio

del tratamiento es mayor, la OR global fue de 6,3 (IC del 95%: 1,6-24,7). Esto supondría que, en el peor de los casos, el beneficio teórico de tratar sería sólo 1,6 veces mejor que no tratar, considerando buena respuesta al tratamiento la negativización del xenodiagnóstico o de la PCR, la disminución o negativización de los títulos serológicos o el empeoramiento de la cardiopatía. No está claro si este beneficio superaría el riesgo de presentar un efecto adverso grave.

Así se concluyó que, mientras que la indicación del tratamiento con benznidazol en la fase crónica de la enfermedad de Chagas en los niños está bien sustentada por la evidencia científica, 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 cardíaca o digestiva avanzada probablemente el tratamiento tenga muy pocos beneficios que ofrecerles.

Con todos estos datos nos podríamos atrever a decir, sin que exista todavía evidencia científica al respecto, que aquellos pacientes en la fase indeterminada de la enfermedad o con afectación visceral leve menores de 50 años, son candidatos a recibir tratamiento con benznidazol ya que el beneficio puede superar los riesgos. El tratamiento debe de darse bajo un estrecho seguimiento clínico para detectar lo antes posible la presencia de efectos adversos, ya que éstos empeoran con la dosis acumulada. En la medida de lo posible, se debe de intentar que estos pacientes completen el tratamiento, por lo que se les puede dar antihistamínicos para controlar la toxicidad cutánea.

En el caso de las personas mayores de 50 años en la fase indeterminada de la enfermedad la probabilidad de que se hayan infectado hace más de 30 años es alta, por tanto tendrán una baja posibilidad de

desarrollar afectación orgánica. Por otro lado los efectos secundarios son más frecuentes a partir de esa edad. En esta población podría ofrecerse tratamiento, pero dada la poca probabilidad de obtener un claro beneficio, ante la más mínima aparición de toxicidad, debería de suspenderse.

En cuanto al estudio de la utilidad de las técnicas para la detección de afectación digestiva, observamos entre los pacientes con técnicas manométricas y radiográficas realizadas un 7,6% de afectación digestiva sólo y un 3,4% de afectación cardiaca y digestiva. Las alteraciones digestivas observadas fueron, megacolon, dolico colon y dolico sigma en el enema opaco y relajación incompleta del EEI en la manometría esofágica, sin observarse ninguna afectación del tránsito esófago-gastro-duodenal. El número de pacientes con afectación digestiva es bajo como para sacar conclusiones al respecto, pero a la vista de estos resultados nos planteamos una serie de cuestiones:

- El tránsito esófago-gastro-duodenal no demostró ninguna afectación esofágica, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos. Sin embargo en 3 de estos pacientes, todos ellos asintomáticos, la manometría esofágica demostró una afectación leve. Por lo tanto y al igual que está descrito en otros estudios ⁸⁸, vemos que la manometría podría ser más precoz que el tránsito a la hora de detectar afectación esofágica, siendo posible la afectación de la manometría en personas asintomáticas con estudios baritados normales. En nuestros pacientes no hemos observado una correlación entre la presencia de disfagia y la detección de afectación esofágica por manometría, más estudios serían necesarios para sacar conclusiones al respecto. Por tanto en pacientes bolivianos asintomáticos o paucisintomáticos, consideramos que se podría evitar la realización del tránsito esófago-gastro-duodenal y, a pesar de que las alteraciones descritas en nuestros pacientes en la manometría son muy inespecíficas y a pesar de su invasividad, consideramos que esta prueba podría ser de utilidad para la detección incipiente de afectación digestiva. Pero, dado que en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico de afectación esofágica no va a modificar la conducta terapéutica, salvo en casos evolucionados, lo más lógico sería pensar que no merece la pena realizar una manometría a todo

paciente asintomático. Por otro lado, recientemente se ha demostrado que la afectación cardíaca precoz se beneficia del tratamiento antiparasitario con benznidazol, disminuyendo la progresión de la cardiopatía⁷⁷, por lo que cabría esperar que pasara lo mismo con la afectación digestiva, aunque la evolución de esta afectación visceral ha sido muy poco estudiada hasta el momento y no existe evidencia al respecto. Como cada vez se aconseja más tratar a pacientes asintomáticos, podría no ser necesario realizar ni tan siquiera la manometría, ya que todos recibirían igualmente tratamiento antiparasitario.

- En el caso del enema opaco para estudiar la afectación del colon, hemos encontrado dos casos con afectación evidente del mismo, ambos con presencia de síntomas de afectación colónica de larga evolución. En cuatro pacientes asintomáticos se observó la presencia de dolico colon o dolico sigma, esta alteración puede deberse a la infección por *T. cruzi* pero también puede encontrarse en pacientes sanos, y como su hallazgo no va a modificar nuestra actitud terapéutica, no consideraríamos necesario realizar un enema opaco a todo paciente asintomático; aunque estos hallazgos también podrían indicar una afectación colónica incipiente.

- Además, todo paciente con afectación digestiva debe de ser evaluado para descartar afectación cardíaca. En diferentes estudios se ha visto que alrededor del 50% de los pacientes con afectación esofágica presentan además alteraciones en el ECG compatibles con cardiopatía chagásica³². En nuestro estudio observamos cuatro pacientes con afectación de ambos órganos, uno con afectación esofágica y cardíaca y otro tres con afectación colónica y cardíaca.

En cuanto a la relación entre la PCR y la presencia de daño cardíaco en la fase crónica de la enfermedad, no se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre ambas. Esto podría deberse a que el material genético de *T. cruzi* puede ser difícil de detectar en esta fase incluso en los tejidos afectados. Aunque la presencia de parásitos de *T. cruzi* intactos en tejidos crónicamente inflamados, principalmente en corazón, parece ser bajo, se ha observado una relación entre el ADN del parásito en las lesiones

cardíacas y la progresión y severidad de la enfermedad en diferentes estudios^{89, 90}.

El hecho de que se den casos de transmisión por donación de sangre y transmisión congénita a partir de pacientes crónicamente infectados y la posibilidad de reactivación existente en pacientes inmunodeprimidos, apoya la teoría de que al menos algún parásito debe de persistir en el huésped. Por otro lado se han identificado diferentes cepas de *T. cruzi*, principalmente tres (*T. cruzi* I, II y III). Estas diferentes cepas pueden consistir en poblaciones policlonales con diferente tropismo por los tejidos, por lo que los parásitos detectados en sangre podrían no ser los mismos que los implicados en el daño cardíaco⁹¹⁻⁹³.

Las técnicas inmunocromatográficas son sencillas y rápidas de realizar, por lo que están cobrando cada vez más importancia a la hora de realizar el cribado serológico de diferentes enfermedades infecciosas. En el caso de la enfermedad de Chagas pueden ser de gran utilidad en centros de Atención Primaria o centros de acogida de inmigrantes, dónde se puede detectar con rapidez a aquellos pacientes que deben acudir a un centro especializado en esta enfermedad. En el caso particular de los inmigrantes es muy importante tener en cuenta el problema que este sector de la población presenta a la hora de acudir al médico, debido por un lado a los trabajos precarios a los que tienen acceso y por otro al desconocimiento sobre el funcionamiento del sistema español de salud.

Los principales factores a tener en cuenta a la hora de elegir un test diagnóstico son su sensibilidad y su especificidad, debiendo primar la primera sobre la segunda. De esta manera un resultado positivo deberá de ser confirmado, pero podemos tener la seguridad de que no se nos escapa ningún positivo. En nuestros resultados no hemos observado una buena sensibilidad (86,1%), obteniendo cinco resultados falsos negativos.

Los valores predictivos positivos y negativos dan la probabilidad de que, teniendo un resultado positivo o negativo respectivamente con la prueba, éste

sea realmente el status del paciente. En nuestra población, con una prevalencia del 14%, el valor predictivo positivo de la prueba fue del 93,9%. Por lo tanto, hay un 6,1% de pacientes en los que se obtiene un resultado de la prueba rápida positivo pero no están realmente infectados. Estos valores aumentan o disminuyen según lo haga la prevalencia de la enfermedad en la población tratada. Por lo tanto, podremos recomendar el uso de estas técnicas sólo en población con una alta prevalencia de la enfermedad, en los que el valor predictivo positivo sea alto.

Por otro lado, observamos que los resultados dudosos realmente deben de ser interpretados como tal, ya que la mitad de ellos fueron confirmados como positivos y la otra mitad como negativos.

7. CONCLUSIONES

1. Según el número de inmigrantes latinoamericanos residentes en España en la actualidad, podemos estimar una prevalencia de entre 30.000 y 98.000 infecciones por *T. cruzi*, lo que podría suponer unos 29.000 casos de miocardiopatía chagásica.

2. Los pacientes de este estudio fueron mayoritariamente mujeres bolivianas, de entre 30 y 40 años, procedentes de área rural cuyo principal riesgo epidemiológico para haber adquirido la infección fue el contacto con el vector.

3. Un porcentaje importante de los pacientes (40,3%) no presentó ninguna sintomatología y la mayoría de los que refirieron algún síntoma en probable relación con la enfermedad de Chagas, no padecían afectación orgánica.

4. Las cifras de afectación orgánica observadas en nuestra cohorte de pacientes fueron ligeramente menores a las descritas en la literatura. Esto podría deberse bien a que la población de estudio fue relativamente joven (30-40 años) sin que hubiera transcurrido el tiempo necesario para el desarrollo de la afectación visceral o bien a que aquellos con afectación orgánica sintomática no hubieran participado en el fenómeno migratorio.

5. El uso de benznidazol causó efectos secundarios en más de la mitad (52%) de los casos, obligando a su suspensión en casi una tercera parte (30%) de los tratados. La presencia de reacciones adversas de gravedad fue excepcional, observándose efectos secundarios grado 4 en un solo paciente.

6. La negativización de la técnica de PCR para *T.cruzi* tras el tratamiento en los casos con positividad previa, podría indicar una buena respuesta o al menos una falta de fracaso terapéutico.

7. En pacientes inmigrantes bolivianos con serología positiva frente a *T. cruzi* y sin sintomatología digestiva no estaría recomendado realizar estudios

baritados ni manometría esofágica. La utilidad de la presencia de síntomas esofágicos para indicar pruebas de afectación esofágica es confusa. A todo paciente con síntomas de afectación colónica se le debería realizar un enema opaco.

8. La detección del parásito en sangre por técnicas de PCR no demostró una relación estadísticamente significativa con la afectación cardíaca en pacientes bolivianos en la fase crónica de la enfermedad.

9. La detección de anticuerpos por técnicas rápidas de inmunocromatografía (Operón[®]) no demostró tener la sensibilidad suficiente para ser usada como prueba única de diagnóstico, debiéndose confirmar su resultado con una serología convencional. En comunidades con alta prevalencia el valor predictivo negativo podría no ser adecuado.

10. La enfermedad de Chagas se ha extendido fuera de su zona endémica como consecuencia de la emigración latinoamericana. El gran número de afectados y la posibilidad de transmisión no vectorial obligan a la creación de programas asistenciales y preventivos específicos. Esta enfermedad puede considerarse el paradigma de una enfermedad infecciosa emergente en el momento actual en España.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 152-8.
2. Moncayo A. Progress towards the elimination of transmission of Chagas disease in Latin America. *World Health Stat Q* 1997; 50: 195-8.
3. Salud OMDl. 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.
4. Kirchhoff LV. American Trypanosomiasis (Chagas' disease). In: Guerrant RL, Walker DH and Weller PF (Eds), *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice*. Elsevier, Churchill Livingstone. 2006:1082-1094.
5. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 17; 375: 1388-402.
6. Enfermedad de Chagas. En: Rosas F, Vanegas D y Cabrales M (Eds). *Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Vasculat. Sociedad Española de Cardiología*. 2007.
7. 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: 737-46.
8. Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl 1): 93-101.
9. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 476-82.
10. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 60-96.
11. 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* 2004; 70: 201-9.
12. 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): 143-6.
13. Bittencourt AL. [Congenital Chagas disease as a public health problem]. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985; 65 (Suppl 1): 103-6.
14. 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* 1998; 59: 487-91.
15. Munoz J, Coll O, Juncosa T, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1736-40.
16. Dias JP, Bastos C, Araujo E, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 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):113-7.
18. Cardoso AV, Lescano SA, Amato Neto V, Gakiya E, Santos SV. Survival of *Trypanosoma cruzi* in sugar cane used to prepare juice. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48: 287-9.

19. Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AM, Franco RM, Dias VL, Passos LA. Chagas' disease as a foodborne illness. *J Food Prot* 2009; 72: 441-6.
20. World Bank WDR, Oxford University Press, p. 216-8.
21. Fores R, Sanjuan I, Portero F, et al. Chagas disease in a recipient of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 127-8.
22. 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* 2008; 46: e44-7.
23. 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* 1992; 14: 594-5.
24. 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.
25. 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.
26. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 2171-81.
27. Francisco Jesús Merino Fernández, María Rocío Martínez Ruiz, Isabel Camaño Gutiérrez, María Flores. Documento de 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.
28. Rosas F VD, Cabrales M en: Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
29. Young C, Losikoff P, Chawla A, Glasser L, Forman E. Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion* 2007; 47: 540-4.
30. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 2007; 101: 31-50.
31. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. *Int J Dermatol* 2007; 46: 607-10.
32. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 92-100.
33. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr., Avezum A, Jr., Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 319-24.
34. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernandez AR, et al. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. *Int J Parasitol* 2002; 32: 889-96.
35. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115: 1101-8.
36. 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* 2008; 26: 99-106.

37. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, et al. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 460-8.
38. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 884-9.
39. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 324-30.
40. Flores-Chavez M, Bosseno MF, Bastrenta B, et al. Polymerase chain reaction detection and serologic follow-up after treatment with benznidazole in Bolivian children infected with a natural mixture of *Trypanosoma cruzi* I and II. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 497-501.
41. Freitas JM, Lages-Silva E, Crema E, Pena SD, Macedo AM. Real time PCR strategy for the identification of major lineages of *Trypanosoma cruzi* directly in chronically infected human tissues. *Int J Parasitol* 2005; 35: 411-7.
42. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1114-7.
43. 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* 2002; 43: 39-43.
44. 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* 1993; 31: 2421-6.
45. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1):167-80.
46. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (Suppl 1):95-7.
47. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 471-9.
48. 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* 2007; 146: 601-20.
49. Araujo MS, Martins-Filho OA, Pereira ME, Brener Z. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 819-24.
50. Urbina JA, Payares G, Sanoja C, Lira R, Romanha AJ. *In vitro* and *in vivo* activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 27-38.
51. Reithinger R, Tarleton RL, Urbina JA, Kitron U, Gurtler RE. Eliminating Chagas disease: challenges and a roadmap. *BMJ* 2009; 338:b1283.
52. Urbina JA. Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1):311-8.

53. Pinazo MJ, Espinosa G, Gallego M, Lopez-Chejade PL, Urbina JA, Gascon J. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 583-7.
54. Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Moreno S, Fernandez-Gonzalez MC, Zamora J, Lopez-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1139-47.
55. Reyes PA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004102.
56. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003463.
57. 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* 1997; 56: 485-9.
58. 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* 1999; 67: 308-18.
59. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1521-8.
60. Recomendaciones sobre determinaciones serológicas en los donantes de órganos. Organización Nacional de transplantes, 2010.
61. 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* 2008.
62. 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* 1990; 88: 693-4.
63. [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* 2008; 26: 437-64.
64. 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* 1998; 59: 526-9.
65. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-13.
66. Moll C, Peris P, Moreno A, Munoz J, Guanabens N. Severe invalidating pain syndrome associated with benznidazole therapy for Chagas' disease. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 269-70.
67. Krettli AU. The utility of anti-trypomastigote lytic antibodies for determining cure of *Trypanosoma cruzi* infections in treated patients: an overview and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1):142-51.
68. Gomes YM, Lorena VM, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1):115-21.

69. Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, et al. Changes in *Trypanosoma cruzi*-specific immune responses after treatment: surrogate markers of treatment efficacy. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1675-84.
70. Girones N, Rodriguez CI, Basso B, et al. Antibodies to an epitope from the Cha human autoantigen are markers of Chagas' disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1039-43.
71. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (Suppl 1): 75-85.
72. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 12-29.
73. Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal [Internet] Madrid: INE; 2009. [consultado en Abril 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es>
74. Consejería de Inmigración y Cooperación. Comunidad de Madrid. [Internet]; 2009. [consultado en Abril 2010]. Disponible en: <http://www.madrid.org>
75. 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* 2008; 6: 4-11.
76. Pérez de Ayala A, Perez-Molina JA, Norman F, Lopez-Velez R. Chagasic cardiomyopathy in immigrants from Latin America to Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 607-8.
77. 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* 2006; 144: 724-34.
78. INCOSUR. XII Reunión Intergubernamental INCOSUR/Chagas S, Chile. Marzo 2003. .
79. IPA: V Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa Andina L, Perú. 2004.
80. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria (CTC). Version 2.0. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv2_4-30-992.pdf. 1999 [Consultado el 9 de Febrero del 2010].
81. Munoz J, Gomez i Prat J, Gallego M, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 2009; 111: 51-5.
82. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 583-7.
83. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 157-63.
84. 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* 2008; 156: 37-43.
85. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr., Avezum A, Jr., Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Suppl 1): 319-24.

86. Rassi A, Jr., Dias JC, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart* 2009; 95: 524-34.
87. Vitelli-Avelar DM, Sathler-Avelar R, Wendling AP, et al. Non-conventional flow cytometry approaches to detect anti-*Trypanosoma cruzi* immunoglobulin G in the clinical laboratory. *J Immunol Methods* 2007; 318:102-12.
88. Dantas RO, Deghaide NH, Donadi EA. Esophageal manometric and radiologic findings in asymptomatic subjects with Chagas' disease. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 245-8.
89. Elias FE, Vigliano CA, Laguens RP, Levin MJ, Berek C. Analysis of the presence of *Trypanosoma cruzi* in the heart tissue of three patients with chronic Chagas' heart disease. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 242-7.
90. Schijman AG, Vigliano CA, Viotti RJ, et al. *Trypanosoma cruzi* DNA in cardiac lesions of Argentinean patients with end-stage chronic chagas heart disease. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 210-20.
91. de Freitas JM, Augusto-Pinto L, Pimenta JR, et al. Ancestral genomes, sex, and the population structure of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Pathog* 2006; 2: e24.
92. Macedo AM, Pena SD. Genetic Variability of *Trypanosoma cruzi*: Implications for the Pathogenesis of Chagas Disease. *Parasitol Today* 1998; 14: 119-24.
93. Valadares HM, Pimenta JR, de Freitas JM, et al. Genetic profiling of *Trypanosoma cruzi* directly in infected tissues using nested PCR of polymorphic microsatellites. *Int J Parasitol* 2008; 38: 839-50.

