



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
TESIS DOCTORAL

EFFECTOS ADVERSOS DEL BENZNIDAZOL EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

**D<sup>a</sup>. Cristina Vázquez García**  
**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

**EFFECTOS ADVERSOS DEL BENZNIDAZOL EN EL TRATAMIENTO  
DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Autor: D.<sup>a</sup> Cristina Vázquez García

Director/es: D.<sup>a</sup> Elisa García Vázquez

D. Manuel Segovia Hernández





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Cristina Vázquez García

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud (Plan 2013)

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Efectos adversos del benznidazol en el tratamiento de la Enfermedad de Chagas

y dirigida por,

D./Dña. Elisa García Vázquez

D./Dña. Manuel Segovia Hernández

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 02 de julio de 2024

Fdo.: **Cristina Vázquez García**  
Firmado digitalmente por  
Cristina Vázquez García  
Fecha: 2024.07.02  
17:21:48 +02'00'

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



## *Agradecimientos*

A mi madre, mi fan número uno, la persona que más ha sacrificado para que yo haya logrado todo esto. Gracias por apoyarme en todo lo que he ido queriendo hacer en la vida y de tenerte siempre a mi lado con una sonrisa. Mi modelo a seguir. Te quiero.

A mis compañeros y amigos “tropicales” con quienes tantas horas he pasado haciendo una buena base para nuestras respectivas tesis: Marina y Luis. Un recuerdo para aquellas tardes en que me tomé mi primer café mirando historias clínicas de papeles interminables. He tardado un poco más, pero ya estamos todos.

A mis directores de tesis, cuya brillante idea de aunar mi Licenciatura en Farmacia y mi Especialidad en Microbiología me han llevado a un tema de tesis doctoral que realmente me gusta. Gracias por vuestra paciencia y por seguir confiando en mí.

A mis colaboradores en los artículos, tanto el resto del “Team Tropical”: Bartolomé, Santi, Asun, como los demás que se han ido uniendo a este equipo para colaboraciones sin las cuales no habría tanto que contar: Manuel Muro, Inmaculada Sánchez-Guerrero y Rosana González.

A los pacientes de la consulta, a todos los que se han mantenido en el anonimato de los datos, y sobre todo a aquellos a los que llamaba todas las semanas y ya me trataban como una más a quien contarle sus cosas. Sin ellos sí que no habría tesis.

Y por último y más importante, a mi marido Isra, mi gran apoyo diario, el que sin formación en sanidad quiere leerse todos mis artículos para compartir esos momentos conmigo. Gracias por creer en mí y comprender todo ese tiempo en que estuve ocupada haciendo esta tesis y hubo que cancelar planes. Eres todo lo que quiero, guapi.



## *ÍNDICE*

<b>1. INTRODUCCIÓN GENERAL .....</b>	<b>12</b>
<b>2. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>17</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>4. PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS .....</b>	<b>26</b>
4.1. ARTÍCULO 2. TOLERANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH CHRONIC CHAGAS DISEASE TREATED WITH BENZNIDAZOLE .....	26
4.2. ARTÍCULO 1. PREGNANCY AND CHAGAS DISEASE: BENZNIDAZOLE’S IMPACT ON PREGNANCY AND NEWBORNS: A REPORT OF FOUR CASES .....	28
4.3. ARTÍCULO 3. ANTICIPATING THE SIDE EFFECTS OF BENZNIDAZOLE: HLA-B*35 AND PATCH TEST .....	29
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>7. INFORMACIÓN SOBRE LOS ARTÍCULOS .....</b>	<b>43</b>
7.1. ARTÍCULO 1. PREGNANCY AND CHAGAS DISEASE: BENZNIDAZOLE’S IMPACT ON PREGNANCY AND NEWBORNS: A REPORT OF FOUR CASES .....	43
7.2. ARTÍCULO 2. TOLERANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH CHRONIC CHAGAS DISEASE TREATED WITH BENZNIDAZOLE .....	43
7.3. ARTÍCULO 3. ANTICIPATING THE SIDE EFFECTS OF BENZNIDAZOLE: HLA-B*35 AND PATCH TEST .....	45
<b>8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>49</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>53</b>
9.1. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	53
9.2. COMITÉ ETICO.....	56
9.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	58

# **INTRODUCCIÓN**



## 1. Introducción general

La enfermedad de Chagas forma parte de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) según la Organización Mundial de la Salud (OMS), y actualmente afecta a más de 6 millones de personas en todo el mundo (1). Está causada por *Trypanosoma cruzi*, un protozoo transmitido principalmente por vectores triatomínicos de la familia *Reduviidae*, orden *Hemiptera* (chinchas), subfamilia *Triatominae* (2). Otras vías de transmisión menos frecuentes son las transfusiones (sanguíneas y de órganos), la transmisión vertical madre-hijo y más excepcionalmente, la ingesta de jugos de frutas u otros alimentos contaminados (3-5).

Los países endémicos para la enfermedad de Chagas, 21 en su totalidad, se encuentran localizados en América Latina, destacando por su alta prevalencia: Bolivia, Argentina, Paraguay, Ecuador, El Salvador y Guatemala (1). La inmigración ha hecho que esta enfermedad se diagnostique de manera creciente en los países del continente europeo, donde no existen casos autóctonos. Se estima que más de 4 millones de inmigrantes infectados por *T. cruzi* residen en Europa, siendo España, Portugal e Italia los países con mayores tasas de diagnóstico de la infección (6,7).

El curso de la enfermedad se caracteriza por una fase aguda de duración corta (4-8 semanas) y mayoritariamente asintomática, seguida de una fase crónica de larga duración cuyo curso es asintomático en los primeros años. Pasados 10-30 años desde la infección, un 30-40% de los pacientes puede desarrollar afectación cardíaca y/o gastrointestinal (1).

La fase aguda se desencadena tanto a partir del contacto entre las heces de los vectores y la sangre humana mediante el rascado y autoinoculación por microabrasiones, como en la transmisión congénita (3,8). Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, puede debutar con fiebre, inflamación en el sitio de la inoculación (chancro), edema palpebral

unilateral (signo de Romãña) cuando la vía de entrada es la mucosa ocular, linfadenopatía y/o esplenomegalia (1). Una minoría de casos (<1%) debutan con infección aguda grave caracterizada por miocarditis aguda, derrame pericárdico y/o meningoencefalitis (9).

Una vez se resuelve la fase aguda, se establece una fase crónica que va a durar para el resto de la vida. Esta fase se denomina “Indeterminada” mientras que no existan síntomas de enfermedad (latencia), y es el curso más habitual en los pacientes infectados. Si se desarrollan síntomas, los más frecuentes son cardíacos y/o gastrointestinales. La afectación cardíaca es la más frecuente (14-45%) y a la vez la más grave. Se manifiesta habitualmente con alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias, aneurisma apical, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo o muerte súbita (1,10). La afectación gastrointestinal es menos frecuente (10-15%) y se caracteriza sobre todo por megaesófago y/o megacolon. Otras manifestaciones gastrointestinales frecuentes y menos graves son disfagia, regurgitación esofágica y odinofagia (11).

Por último, en situaciones de inmunosupresión, la infección se puede reactivar desde la fase crónica y presentarse en fase aguda, tanto sintomática como asintomática (12,13).

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas depende de la fase en que se encuentre el paciente. Mientras que, en la fase aguda, con mayor parasitemia, se puede detectar el parásito en sangre mediante diferentes técnicas directas (PCR, microhematocrito, etc.) e indirectas (serología: anticuerpos IgM), en la fase crónica la parasitemia es baja y fluctuante, por lo que el diagnóstico se realiza en casi exclusividad mediante técnicas indirectas (serología: anticuerpos IgG). Para confirmar un diagnóstico en fase aguda, la positividad de un solo método es suficiente, sin embargo, en la fase crónica deben ser positivos 2 métodos con diferente principio y antígeno (14,15). Si existiera discordancia entre ellos, se debe realizar un tercer método. Los 3 métodos más utilizados son: ensayos

inmunoenzimáticos (ELISA), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HAI) (16).

Actualmente, existen únicamente 2 medicamentos antitripanocidas para la enfermedad de Chagas: benznidazol y nifurtimox, descubiertos en la década de los 60-70. Benznidazol es el más utilizado en nuestro medio por considerarse mejor tolerado (17,18). En la fase aguda, los antichagásicos tienen mayor eficacia y se puede constatar una erradicación de la infección (15). Sin embargo, el tratamiento durante la fase crónica es más controvertido debido a la gran cantidad de efectos secundarios que conlleva y a la ausencia, de momento, de un test confirmatorio de la eliminación de la infección (presencia de parásito).

En estos momentos, el benznidazol está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) solo para el tratamiento de pacientes pediátricos en las franjas de edad entre 2 y 12 años (19). Aun así, la OMS aconseja el tratamiento durante la fase crónica, debido a que varios estudios constatan una disminución de la progresión de la enfermedad cardíaca (16), aunque no así de la digestiva.

Los efectos adversos ligados al tratamiento con benznidazol son, entre otros: dolor abdominal, reacciones cutáneas de tipo alérgico -urticaria-, pérdida de peso, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, y, menos frecuentemente, alteraciones en el hemograma como neutropenia o eosinofilia (20).

Esta tesis doctoral por compendio de artículos se ha realizado para profundizar en los efectos adversos del benznidazol en el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Chagas, factor limitante para poder hacer un tratamiento universal (21,22). Debido a la falta de estudios sobre efectos adversos en grandes cohortes de pacientes, se decidió hacer un estudio retrospectivo que incluía más de 700 pacientes adultos con enfermedad en fase

crónica con objeto de recopilar y analizar la información sobre los efectos adversos manifestados durante el tratamiento. Además, con intención de hacer una monitorización exhaustiva de estos efectos, se hizo un estudio prospectivo con una subcohorte de pacientes de diagnóstico reciente. En este estudio prospectivo se incidió en discernir si los efectos manifestados podían estar ligados al tratamiento, o por el contrario eran patologías ya padecidas por los pacientes. Para ello, se llevó a cabo una entrevista personal previa a la toma del medicamento, en la que se cuestionaba a los pacientes sobre si padecían ya basalmente, previo al inicio del tratamiento antiparasitario, alguno de los efectos adversos del benznidazol, ampliamente descritos en la literatura. Seguidamente, durante su tratamiento, se les hacía semanalmente entrevistas telefónicas en las que, además de incidir sobre la adhesión al tratamiento, se les preguntaba sobre posibles efectos adversos. Con esto, nuestra intención era constatar los verdaderos efectos adversos relacionados con el tratamiento y a la vez, evitar los lapsos de memoria que pueden suceder entre el fin del tratamiento y la siguiente consulta médica.

Por otra parte, cabe destacar que las mujeres en edad fértil representan un grupo poblacional que es objetivo prioritario del tratamiento antichagásico. Aunque todavía queda mucho por hacer, debido a los amplios programas de control de vectores y a la búsqueda activa del parásito en los donantes de sangre y tejidos, la transmisión vertical se está convirtiendo en una vía de transmisión destacada, y más aún en países no endémicos como España (10,23,24). Varios estudios han demostrado que el tratamiento de la enfermedad de Chagas (incluso en fase crónica) de estas mujeres en edad fértil, evita el nacimiento de niños con enfermedad de Chagas congénita (25–27). Sin embargo, una vez la mujer queda embarazada, el tratamiento está contraindicado por las principales guías (26,28,29). Y, además, por razones éticas, los estudios clínicos en gestantes están prohibidos. En esta tesis doctoral se recogen 4 casos de gestantes que tomaron

benznidazol como tratamiento de la enfermedad de Chagas, sin saber que en ese momento estaban embarazadas. En algunos casos se completó el tratamiento siendo *a posteriori* el diagnóstico de embarazo, y en otros, el tratamiento fue interrumpido en el momento del diagnóstico. En este estudio se documentan los efectos adversos del benznidazol en las gestantes, y las posibles consecuencias en cuanto a efectos teratogénicos en los recién nacidos.

Por último, y después de haber profundizado en los efectos adversos del benznidazol en diferentes grupos poblacionales, el último estudio se centra en la investigación de diferentes estrategias que permitan anticiparnos a esos efectos adversos y caracterizar a los pacientes como propensos o no propensos a padecerlos, sobre todo los categorizados como graves. Recientemente, se han publicado estudios que relacionan la familia de genes HLA-B\*35 con la predisposición a efectos adversos cutáneos de moderados a graves provocados por el tratamiento con benznidazol (30,31). En el tercer artículo de esta tesis doctoral se decidió hacer un estudio para verificar estos resultados en una muestra de más de 400 pacientes. Además, siendo los efectos adversos cutáneos los más frecuentes en el tratamiento con benznidazol y estando estos relacionados con reacciones de hipersensibilidad, se decidió testar también otro posible método para la detección de pacientes susceptibles: el *patch test* o prueba epicutánea (32–34). La demostración de una prueba que detectara con eficiencia individuos susceptibles a sufrir las reacciones adversas más graves, ayudaría a hacer un seguimiento más exhaustivo a ese grupo de pacientes, cambiarles el tratamiento al otro antichagásico (nifurtimox) o incluso no indicar el tratamiento si el riesgo fuera superior al beneficio.

## 2. Bibliografía

1. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jan;391(10115):82–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617316124>
2. Rojo-Medina J, Ruiz-Matus C, Salazar-Schettino PM, González-Roldán JF. Enfermedad de Chagas en México. *Gac Med Mex*. 2018 Sep 1;154(5):605–12.
3. Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas Disease.
4. Wendel S. Transfusion-transmitted Chagas' disease. *Curr Opin Hematol*. 1998;5(6):406–11.
5. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. *Med Clin (Barc)*. 2017 Feb 9;148(3):125–31.
6. Gonzalez-Sanz M, Crespillo-Andújar C, Chamorro-Tojeiro S, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Norman FF. Tropical Medicine and Infectious Disease Chagas Disease in Europe. 2023 [cited 2024 Apr 23]; Available from: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8120513>
7. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Monge-Maillo B, Díaz-Menéndez M, et al. Chagas disease in Latin American migrants: A Spanish challenge. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(7):1108–13.
8. Echeverria LE, Morillo CA. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Mar 1;33(1):119–34.
9. Carmo Pereira Nunes M, Dones W, Morillo CA, Justiniano Encina J, Luiz Ribeiro A, Horizonte B, et al. Chagas Disease An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. [cited 2024 Apr 23]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.046>
10. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *The Lancet*. 2010;375(9723):1388–402.
11. de Oliveira RB, Troncon LEA, Dantas RO, Meneghelli UG. Gastrointestinal Manifestations of Chagas' Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1998 Jun;93(6):884–9.
12. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Aug;25(4):450–7.
13. Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Mar;12(3):357–73.
14. Flores M, Lozano N, Navarro M, Sulleiro E, Trigo Coordinación E. DOCUMENTO GEPI-SEIMC ENFERMEDAD DE CHAGAS.
15. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2024 Apr 28];31(SUPPL.1):26–34. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-tratamiento-enfermedad-chagas-S0213005X13701113>

16. WHO Technical Report Series 905.
17. Alpern JD, Lopez-Velez R, Stauffer WM. Access to benznidazole for Chagas disease in the United States—Cautious optimism? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Sep 14;11(9).
18. Bern C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2011;364:2527–61.
19. Benznidazole Tablets | Official Website Homepage [Internet]. [cited 2024 Apr 30]. Available from: <http://www.benznidazoletablets.com/sp/#>
20. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=209570>
21. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Avilés AS, et al. Toxic profile of benznidazole in patients with chronic chagas disease: Risk factors and comparison of the product from two different manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6125–31.
22. Olivera MJ, Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Herazo R, Agreda-Rudenko D, Flórez C, et al. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. *PLoS One*. 2017;12(9):1–13.
23. Yamagata Y, Nakagawa J. Control of Chagas Disease. *Adv Parasitol*. 2006;61:129–65.
24. Salvatella R, Irabedra P, Castellanos LG. Interruption of vector transmission by native vectors and “the art of the possible.” *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Apr 30];109(1):122–30. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762014000100122&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762014000100122&lng=en&tlng=en)
25. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *The Journal of Infectious Diseases* *The Journal of Infectious Diseases*® [Internet]. 2017;215:1452–60. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/215/9/1452/2993887>
26. Id YC, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007694>
27. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2015;110(4):507–9.
28. Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Puerta CJ, Sosa-Estani S, Torrico F, Cortés JA, et al. First Colombian consensus on congenital Chagas and clinical approach for women of child-bearing age diagnosed with Chagas. *Infectio* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2024 Apr 30];21(4). Available from: [https://revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/689](https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/689)

29. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016 Dec 1;49:3–60.
30. Bosch-Nicolau P, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Franco-Jarava C, Arrese-Muñoz I, Sulleiro E, et al. Association of HLA-B\*35 and moderate or severe cutaneous reactions secondary to benznidazole treatment in chronic chagas disease. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2022 Jun;28(6):881.e1-881.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21006698>
31. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Martínez-Gallo M, Sala-Cunill A, Viñas L, García-Prat M, et al. Evaluation of cytokine profile and HLA association in benznidazole related cutaneous reactions in patients with chagas disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2015;61(11):1688–94.
32. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: Fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(2):157–63.
33. Crespillo-Andújar C, Calbacho Robles M, Norman FF, Pérez-Molina JA. Severe immune thrombocytopenia in a patient taking benznidazole for chronic Chagas disease. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
34. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis.* 2015;73(4):195–221.

# **JUSTIFICACIÓN**



### **3. Justificación**

Esta tesis doctoral por compendio de artículos se ha elaborado buscando la ampliación del conocimiento sobre uno de los mayores problemas actualmente en el tratamiento de la enfermedad de Chagas: las reacciones adversas.

Puesto que, de momento, no hay avances en la búsqueda de nuevos medicamentos, nuestro aporte se centra en el mayor estudio de esas reacciones adversas y así mejorar el manejo clínico de estos pacientes. En este caso, el antitripanocida benznidazol, primera línea de tratamiento en nuestro país, y fármaco más ampliamente utilizado en nuestro medio, es sobre el que versa esta tesis doctoral.

Centrando el foco en el tratamiento con benznidazol, se han abordado sus reacciones adversas desde tres puntos de vista: descripción de éstas en la población general adulta, descripción en un grupo de gestantes, y posibles tests que nos ayuden a predecir qué pacientes van a sufrir estos efectos adversos más probablemente.

Los tres artículos conforman una unidad en la que se hace un análisis descriptivo pormenorizado de los efectos adversos en la población adulta con una de las cohortes más grandes de la literatura, y se estudian algunas pruebas para detectar estos efectos nocivos y así tener la capacidad de anticiparnos a ellos.

La visión global de los efectos adversos al benznidazol en nuestro área por parte de los clínicos, puede traducirse en una mejor explicación de estos a los pacientes, evitando un desconocimiento que puede dar lugar a inseguridades. Establecer unas pautas sobre cómo actuar ante estos efectos puede ayudar al paciente a tomar las decisiones más adecuadas teniendo en cuenta la importancia de su tratamiento. Ayudarles a dar esta importancia es algo vital también en cuanto a ayudar a para la transmisión de esta enfermedad, puesto que como se ha comentado en apartados anteriores, el tratamiento de la mujer en edad fértil evita la transmisión congénita.

Un paso más sería encontrar un test que ayudara al clínico a estratificar a los pacientes como más o menos propensos a esos efectos adversos y así poder seguir más estrechamente a los pacientes más vulnerables. En nuestro caso se han ensayado 2 pruebas que no han resultado útiles, sin embargo, mientras solo estén disponibles benznidazol o nifurtimox como tratamientos antichagásicos, esta investigación es la que se debe seguir en beneficio de los pacientes.

Aunque por razones logísticas se publicó primero el artículo de la subcohorte de gestantes, a efectos de discusión y por coherencia comentaré primero el estudio de la cohorte general (artículo 2), después el de la subcohorte de mujeres gestantes (artículo 1) y finalmente el artículo 3.

# **PRESENTACIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS**



## 4. Presentación de los artículos publicados

### 4.1. Artículo 2. *Tolerance and Adherence of Patients with Chronic Chagas Disease Treated with Benznidazole*



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:56 | (e0384-2022) | 2023

doi <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0384-2022>



### Major Article

## Tolerance and Adherence of Patients with Chronic Chagas Disease Treated with Benznidazole

**Cristina Vázquez<sup>[1]</sup>, Elisa García-Vázquez<sup>[1],[2]</sup>, Bartolomé Carrilero<sup>[1]</sup>,  
Marina Simón<sup>[1]</sup>, Fuensanta Franco<sup>[1]</sup>, María Asunción Iborra<sup>[1],[2]</sup>,  
Luis Javier Gil-Gallardo<sup>[1]</sup> and Manuel Segovia<sup>[1],[2]</sup>**

[1]. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Microbiology Service, El Palmar, Murcia, Spain.

[2]. Universidad de Murcia, Microbiology and Genetics Department, Murcia, Spain.

En este artículo se hizo un doble estudio de los efectos adversos del benznidazol en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica: de manera retrospectiva y de manera prospectiva. Haciendo un estudio retrospectivo en una franja de 10 años, se recopilaron todos los efectos adversos sufridos por los pacientes tratados con benznidazol durante su tratamiento. A partir de esos datos, se hizo un análisis estadístico para conocer si existía alguna relación significativa entre la adhesión tratamiento y alguno de los efectos adversos, el sexo, la edad o la marca del medicamento. Por otro lado, se hizo un seguimiento prospectivo a pacientes recién diagnosticados de enfermedad de Chagas crónica. A estos pacientes se les hizo un cuestionario previo al tratamiento para establecer su estado de salud, y semanalmente durante su tratamiento se les hizo otro cuestionario telefónico para el registro de las reacciones adversas. En este caso, con estos datos se hizo una descripción detallada de la frecuencia, la gravedad y el momento del comienzo de los efectos adversos.

**Aportación de la doctoranda:**

- Desarrollo de la idea original del estudio.
- Búsqueda bibliográfica.
- Recolección de datos.
- Análisis e interpretación de datos.
- Redacción del manuscrito.
- Revisión crítica del manuscrito en términos de contenido intelectual.

## 4.2. Artículo 1. *Pregnancy and Chagas Disease: Benznidazole's Impact on Pregnancy and Newborns: A Report of Four Cases*

*Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 102(5), 2020, pp. 1075–1077  
doi:10.4269/ajtmh.19-0348  
Copyright © 2020 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

### Pregnancy and Chagas Disease: Benznidazole's Impact on Pregnancy and Newborns: A Report of Four Cases

Cristina Vázquez,<sup>1\*</sup> Elisa García-Vázquez,<sup>1,2</sup> Bartolomé Carrilero,<sup>1</sup> Marina Simón,<sup>1</sup> Fuensanta Franco,<sup>1</sup> Maria A. Iborra,<sup>1,2</sup> Luis J. Gil-Gallardo,<sup>1</sup> and Manuel Segovia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Tropical, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain; <sup>2</sup>Universidad de Murcia, Murcia, Spain

En este artículo hizo un estudio retrospectivo de 4 casos de gestantes que tomaron benznidazol durante su embarazo. Se hizo una búsqueda tanto de efectos adversos durante los días de tratamiento, como de eventos inusuales durante la gestación. Debido a lo excepcional de los casos, se estudió de manera pormenorizada a estas pacientes, recogiendo sus datos demográficos, microbiológicos y clínicos relacionados con la enfermedad de Chagas (serología, PCR, clasificación de Kuschnir). Por otro lado, también se hizo un seguimiento de los recién nacidos, haciendo hincapié en posibles efectos colaterales derivados de la toma de benznidazol de sus madres, como la vía de nacimiento, prematuridad y teratogenia. Además, se les hizo el diagnóstico microbiológico de Chagas congénito.

#### **Aportación de la doctoranda:**

- Desarrollo de la idea original del estudio.
- Búsqueda bibliográfica.
- Recolección de datos.
- Análisis e interpretación de datos.
- Redacción del manuscrito.
- Revisión crítica del manuscrito en términos de contenido intelectual.

4.3. Artículo 3. Anticipating the side effects of benznidazole: HLA-B\*35 and patch test



Original article

Anticipating the side effects of benznidazole: HLA-B\*35 and patch test

Cristina Vázquez<sup>a,\*</sup>, Elisa García-Vázquez<sup>a,b</sup>, Bartolomé Carrilero<sup>a</sup>, Manuel Muro<sup>a</sup>, Inmaculada Sánchez-Guerrero<sup>a</sup>, Rosana González López<sup>a</sup>, Fuensanta Franco<sup>a</sup>, Manuel Segovia<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, Murcia, Spain

<sup>b</sup> Universidad de Murcia, Murcia, Spain

En este artículo se estudiaron 2 test diagnósticos para detectar a los pacientes más proclives a desarrollar efectos adversos debidos a la toma de benznidazol. A partir de otros trabajos previamente publicados, se hizo un análisis genético en pacientes que iban a empezar a tomar el medicamento, buscando por una parte tanto el grupo alélico HLA-B\*35 como más concretamente el HLA-B\*35:05. En todos los pacientes del estudio se recogieron, además de los resultados de esta prueba, los efectos adversos sufridos durante la medicación con benznidazol y el cumplimiento del tratamiento. Con estos datos se analizó si existía algún tipo de asociación significativa entre el test genético y los efectos adversos o el abandono de la medicación. Además, siendo los efectos cutáneos los más frecuentes en el tratamiento con benznidazol, y siendo estos de características alérgicas, se ensayó un segundo test: la prueba epicutánea o *patch test*. En esta prueba se aplicó una solución de benznidazol de manera tópica a los pacientes previamente a la toma de la medicación, con lecturas periódicas a horas establecidas para registrar si se producían reacciones dermatológicas.

**Aportación de la doctoranda:**

- Desarrollo de la idea original del estudio.
- Búsqueda bibliográfica.

- Recolección de datos.
- Análisis e interpretación de datos.
- Redacción del manuscrito.
- Revisión crítica del manuscrito en términos de contenido intelectual.

# **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**



## 5. Objetivos

Los objetivos de esta tesis doctoral son múltiples, y vinculados todos ellos a analizar diferentes aspectos relativos a los efectos adversos del antichagásico comúnmente utilizado en nuestro medio, benznidazol. En este contexto, se plantean en tres estudios diferentes y complementarios:

En los dos primeros trabajos, el objetivo fundamental es aumentar el conocimiento sobre los efectos adversos del benznidazol en población adulta con diagnóstico de enfermedad de Chagas en fase crónica. En el artículo 2 se hace una evaluación retrospectiva de los efectos adversos en un grupo de más de 700 pacientes. Debido a la magnitud en cuanto a número de pacientes evaluados, se compara con la bibliografía existente por si se pudiera haber infra o sobrevalorado algunos efectos adversos.

En el artículo 1, la población diana son mujeres gestantes que han tomado, en parte o en su totalidad, el tratamiento con benznidazol sin conocer su condición de embarazo. Debido a la falta de estudios clínicos, por razones éticas, en estas pacientes existe escasa bibliografía sobre el curso de los tratamientos y sus posibles efectos adversos durante la gestación.

Por último, el tercer estudio tiene como objetivo intentar prever que pacientes son susceptibles de padecer efectos adversos en general y efectos adversos dermatológicos en particular, mediante el ensayo de 2 pruebas pre-tratamiento.

Estos objetivos se presentan a continuación de una manera más concreta:

## **OBJETIVOS ARTÍCULO 2: Tolerance And Adherence Of Patients With Chronic Chagas Disease Treated With Benznidazole**

A1. Describir mediante una evaluación retrospectiva los efectos adversos del benznidazol en población adulta diagnosticada de Chagas en fase crónica.

A2. Cotejar si los resultados de nuestra cohorte coinciden con lo descrito previamente en la bibliografía con cohortes menores.

A3. Evaluar la gravedad de estos efectos y la proporción de pacientes que abandonan el tratamiento debido a los mismos.

A4. Examinar de forma prospectiva los efectos adversos del benznidazol en una subcohorte de pacientes de población adulta diagnosticada de Chagas en fase crónica de reciente diagnóstico.

## **OBJETIVOS ARTÍCULO 1: Pregnancy And Chagas Disease: Benznidazole's Impact On Pregnancy And Newborns. A Report Of Four Cases**

B1. Describir los efectos adversos del benznidazol en mujeres gestantes que han tomado este medicamento durante su embarazo.

B2. Realizar un seguimiento temporal de los recién nacidos con el fin de conocer las posibles consecuencias del tratamiento en su organismo.

## **OBJETIVOS ARTÍCULO 3: Anticipating The Side Effects Of Benznidazole: Hla-B\*35 And Patch Test**

C1. Establecer si existe una relación estadísticamente significativa entre ser portador de un determinado HLA-B (HLA-B\*35 o particularmente HLA-B\*35:05) y el desarrollo de efectos adversos al tratamiento con benznidazol.

C2. Estudiar si la realización de una prueba epicutánea o *patch test* es eficaz como predictor de un potencial efecto adverso cutáneo del benznidazol.

# **CONCLUSIONES**



## 6. Conclusiones

1. Aunque en cohortes menores los efectos adversos digestivos son los segundos en frecuencia tras los dermatológicos, en nuestro estudio retrospectivo con más de 700 pacientes fueron los menos frecuentes (20-30% *versus* 5%).
2. El sexo femenino y padecer efectos adversos dermatológicos se relacionó significativamente con el abandono del tratamiento con benznidazol.
3. Una buena parte de los efectos adversos sufridos se infravaloran o se olvidan en la cita médica post-tratamiento, sin embargo, nuestro estudio prospectivo revela que hasta el 100% de los pacientes sufren efectos adversos, siendo el más frecuente el dolor de cabeza (39,5%).
4. No parece haber una correlación entre un seguimiento más estrecho y la frecuencia de abandonos en el tratamiento con benznidazol, sin embargo, mientras que en el estudio retrospectivo hubo abandonos del tratamiento por diversas razones tanto médicas como no médicas, los abandonos en el grupo de pacientes con seguimiento prospectivo fueron exclusivamente efectos adversos.
5. Aunque no se recomienda la administración de benznidazol en mujeres gestantes, en nuestra cohorte 4 mujeres recibieron tratamiento durante al menos 15 días (rango 15-60) por desconocimiento del estado de embarazo, y no se detectó ningún efecto adverso ni problemas durante la gestación.
6. A pesar de no poder establecer conclusiones a partir de 4 casos de gestantes tratadas, resulta esperanzador que, a pesar de la toma de benznidazol en el primer trimestre, ninguno de los neonatos desarrollara ningún tipo de malformación.
7. El grupo alélico HLA-B\*35 y específicamente el alelo HLA-B\*35:05 es el HLA-B mayoritario en Bolivia, y así se refleja en nuestros pacientes, no existiendo una relación estadísticamente significativa entre efectos adversos o abandono del

tratamiento y este marcador.

8. La prueba epicutánea o *patch test* se descarta como test predictor de efectos adversos cutáneos debido a su baja sensibilidad.

# **INFORMACIÓN SOBRE LOS ARTÍCULOS**



## 7. Información sobre los artículos

### 7.1. Artículo 1. *Pregnancy and Chagas Disease: Benznidazole's Impact on Pregnancy and Newborns: A Report of Four Cases*

Título del artículo: Pregnancy and Chagas disease: benznidazole's impact on pregnancy and newborns: a report of four cases

Datos personales de todos los coautores:

Ms. Cristina Vázquez<sup>1</sup>, Dr. Bartolomé Carrilero<sup>1</sup>, PhD. Marina Simón<sup>1</sup>, Ms. Fuensanta Franco<sup>1</sup>, PhD. Maria Asunción Iborra<sup>1,2</sup>, Mr. Luis J. Gil-Gallardo<sup>1</sup>, Dr. Elisa García-Vázquez<sup>1,2</sup>, and Dr. Manuel Segovia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120 El Palmar, Murcia, Spain;

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Campus de Espinardo, Calle Campus Universitario, s/n, 30100 Murcia, Spain

Denominación de la revista: American Journal of Tropical Medicine and Hygiene

Resumen o abstract del artículo: In recent decades and due to migration, Chagas disease has become a global public health problem. Significant focus has been placed on pregnant women who can transmit the disease to their offspring. Here, we report four cases of women who did not know that they were pregnant while they were being treated with benznidazole. A diagnosis was established according to serology and *Trypanosoma cruzi* PCR standardized tests. Treatment was discontinued when pregnancy was confirmed, and a thorough follow-up was carried out. Although each case was different, none of the mothers developed health problems during pregnancy, and their newborns were delivered without any teratogenic effects.

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/102/5/article-p1075.xml>

7.2. *Artículo 2. Tolerance and Adherence of Patients with Chronic Chagas Disease Treated with Benznidazole*

Título del artículo: Tolerance and adherence of patients with chronic Chagas disease treated with benznidazole

Datos personales de todos los coautores:

Cristina Vázquez[1], Elisa García-Vázquez[1],[2], Bartolomé Carrilero[1], Marina Simón[1], Fuensanta Franco[1], María Asunción Iborra[1],[2], Luis Javier Gil-Gallardo[1] and Manuel Segovia[1],[2]

[1]. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Microbiology Service, El Palmar, Murcia, Spain.

[2]. Universidad de Murcia, Microbiology and Genetics Department, Murcia, Spain.

Denominación de la revista: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Resumen o abstract del artículo:

Background: Chagas disease (CD) treatment is commonly associated with a high incidence of adverse effects. It is crucial to study and update these adverse effects to improve the existing knowledge of which drugs to use and to clarify the information presented to patients.

Methods: We analyzed the adverse effects of benznidazole in two cohorts of patients: a large retrospective study and a small prospective study.

Results: This large retrospective study described the most and least common adverse effects in our area and characterized our Chagas disease population. This prospective study, along with a close follow-up of the treatment, detected more adverse effects and enhanced the patients' perception of the disease and treatment.

Conclusions: This information is important for preventing non-medical-related withdrawals and for removing baseless fears. Better knowledge of patients could help us

provide better care.

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/WJtbS85YWJhDwh35BzTG5MD/?lang=en>

7.3. *Artículo 3. Anticipating the side effects of benznidazole: HLA-B\*35 and patch test*

Título del artículo: Anticipating the side effects of benznidazole: HLA-B\*35 and patch test

Datos personales de todos los coautores:

Cristina Vázquez<sup>1</sup>, Elisa García-Vázquez<sup>1,2</sup>, Bartolomé Carrilero<sup>1</sup>, Manuel Muro<sup>1</sup>,  
Inmaculada Sánchez-Guerrero<sup>1</sup>, Rosana Murcia<sup>1</sup>, Fuensanta Franco<sup>1</sup>, Manuel  
Segovia<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena, s/n,  
30120 El Palmar, Murcia, Spain

<sup>2</sup> Universidad de Murcia, Avda. Teniente Flomesta, 5, 30003, Murcia, Spain

Denominación de la revista: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Resumen o abstract del artículo:

Introduction

Treatment of Chagas disease frequently causes distress to patients due to a high incidence of adverse effects. Different preemptive tests have been researched to prevent these effects and to allow focus to be given to certain predisposed patients. Benznidazole is the most prescribed Chagas disease treatment in Spain.

In this work, we analyzed the genetic markers HLA-B\*35 allele group and HLA-B\*35:05 allele specifically, as well as an allergy patch test, as benznidazole's most frequent adverse effects are cutaneous.

## Methods

HLA-B intermediate-resolution genotyping was performed followed by a high-resolution level analysis. Cutaneous allergies were tested using strips impregnated with a mixture of benznidazole and placed on the upper back of patients before starting treatment.

## Results

In our sample of more than 400 patients, there was almost no relationship between any kind of side effect and either of the HLA-B alleles studied. The patch testing was quickly discarded as a preemptive test due to its low sensitivity (16.7%).

## Conclusion

In conclusion, we were unable to replicate and corroborate genetic markers identified by other groups and there is currently no test that can anticipate the adverse effects of benznidazole, therefore, more investigation should be carried out in this field.

Dirección url donde se encuentra publicado:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X24002386?via%3Dihub>

[b](#)

# **FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## 8. Futuras líneas de investigación

Mientras que la investigación de nuevos antitripanocidas no avance con buenos resultados, nuestra atención debe centrarse en los medicamentos actuales, siendo el punto clave para un tratamiento universal la aparición de efectos adversos.

Con base en los hallazgos descritos en esta tesis doctoral, sería interesante seguir investigando:

- I. La importancia de una atención médica enfocada a los pacientes con enfermedad de Chagas, para los cuales, el mero diagnóstico es estigmatizante; y cómo afecta su situación sociocultural con y sin intervención personalizada a la adherencia al tratamiento.
- II. El momento de inicio de los efectos adversos más frecuentes en una cohorte con buena potencia estadística, y así sacar conclusiones que ayuden a establecer una línea temporal orientativa.
- III. El efecto del benznidazol en animales de experimentación en etapa fetal, con el objetivo de estudiar la relación entre la medicación en el embarazo y la transmisión vertical, así como posibles efectos teratogénicos en el feto. Aunque nuestra cohorte es muy pequeña (n=4) deja la puerta abierta a nuevos estudios y a la evaluación del riesgo/beneficio para el neonato.
- IV. Otras pruebas basadas en hipersensibilidad para predecir los efectos cutáneos del benznidazol, como la investigación de una solución de benznidazol para aplicar en pruebas intradérmicas.
- V. Posibles marcadores pronósticos de efectos adversos, mediante la recopilación de múltiples características de pacientes medicados con benznidazol, tanto los que

sufren efectos adversos como los que no, en programas basados en Inteligencia Artificial.

- VI. La posible relación entre ser portador del grupo alélico HLA-B\*35 y sufrir menos efectos adversos gastrointestinales.

# **ANEXOS**



## 9. Anexos

### 9.1. Comunicaciones a congresos

#### RESÚMENES PÓSTERES

BILBAO 2017  
23 AL 25 OCTUBRE  
BIZKAIA ARETOA

En Europa se han hallado caracoles del género **Bulinus** en Portugal, Francia (Córcega, brote de E.U. en 2013) y España. Este hallazgo sugiere que la esquistosomiasis autóctona pueda emerger en el sur de Europa si estos caracoles son infestados.

**Objetivos:** Presentar un caso de E.U. atendido en nuestra área (Hospital do Barbanza) y valorar la posibilidad de que una enfermedad parasitaria tropical se instaure en nuestro medio.

**Materiales y Métodos:** Estudio de un paciente varón de 20 años procedente de Madagascar y residente en España desde hace 5 años. En nuestro país, vive en una zona próxima a una laguna costera de agua dulce en la que encontramos **Bulinus**. Presentaba episodios de hematuria macroscópica desde hace 6 años y eosinofilia franca en todos sus estudios analíticos.

**Resultados:** Inicialmente se realizó ecografía, que descartó lesiones estructurales renales y analítica con función renal normal. Los estudios analíticos no eran compatibles con glomerulonefritis. El TAC abdomino-pélvico evidenció imágenes sugestivas de E.U., sospecha que se confirmó mediante observación microscópica de huevos viables de **S. haematobium** en orina. Se completó la evaluación descartando otros **Schistosoma** y demostrando repetidamente la presencia en heces de huevos de **Trichuris trichiura** y **Ancylostoma duodenale**.

**Conclusiones:** La instauración de parasitosis consideradas hasta ahora exclusivamente tropicales debe valorarse fuera de sus zonas endémicas. Los movimientos migratorios y la existencia de entornos naturales susceptibles donde el parásito puede completar su ciclo biológico, como en el caso que presentamos, podrían explicar nuevos episodios.

#### P-43 ESTUDIO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A BENZNIDAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS

Vázquez García, Cristina <sup>(1)</sup>; Gil-Gallardo Parras, Luis Javier <sup>(1)</sup>; Simón Paez, Marina <sup>(1)</sup>; Carrilero, Bartolomé <sup>(1)</sup>; Franco, Fuensanta <sup>(1)</sup>; Iborra, M<sup>a</sup> Asunción <sup>(2)</sup>; Segovia, Manuel <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Unidad de Medicina Tropical, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; <sup>(2)</sup> Unidad de Medicina Tropical, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Departamento de Genética y Microbiología, Universidad de Murcia, Murcia.

**Introducción:**

El benznidazol es uno de los dos medicamentos autorizados para la enfermedad de Chagas. Sin embargo, un factor importante en el tratamiento es la alta tasa de efectos adversos (hasta un 50% de pacientes los sufrirán), que pueden llegar a provocar la suspensión del tratamiento. Los más frecuentes son, de acuerdo con la ficha técnica y la bibliografía las dermatitis producidas por hipersensibilidad y la intolerancia digestiva.

**Objetivo:**

El objetivo de este estudio es la descripción de los efectos adversos de benznidazol en pacientes adultos y la comparación con la bibliografía.

**Material y métodos:**

Estudio realizado en la consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), entre los años 2009 y 2017 en los que se trataron a 1472 pacientes con benznidazol (5-7 mg/kg en tres dosis diarias durante 60 días). De estos se eligió una cohorte de 556 pacientes con el criterio de haber sido reflejada al menos una visita a la consulta al finalizar el tratamiento en la que se recogió información sobre las posibles reacciones adversas.

**Resultados:**

De los 556 pacientes elegidos, 295 (53,06%) pacientes presentaron buena tolerancia sin registrar ningún efecto adverso. Los demás pacientes (261) presentaron uno o varios efectos adversos. 208 (80%) de ellos presentaron reacciones adversas cutáneas, de las cuales 12 fueron reacciones cutáneas graves. 69 (26,43%) pacientes presentaron reacciones adversas neurológicas. 23 (8,81%) pacientes presentaron reacciones adversas digestivas. 38 (14,56%) pacientes presentaron otras reacciones adversas.

RAM neurológicas	N (69)	%
Ageusia	1	1,45%
Cefalea	18	26,09%
Disgeusia	11	15,94%
Episodios disociativos	1	1,45%
Insomnio	3	4,35%
Mareos	1	1,45%
Náuseas	7	10,14%
Parestesias/polineuritis	28	40,58%
Vértigos	9	13,04%

**Conclusiones:**

Nuestros datos confirman que las reacciones cutáneas son las más frecuentes. Sin embargo, lo que cabe resaltar es que el porcentaje de reacciones neurológicas de-

teclado en nuestros pacientes fue superior al de reacciones digestivas, a diferencia de lo que aparece en la bibliografía.

### **Financiación:**

Estudio financiado por el ISCIII, proyecto “ RD16/0027/0016” Red de Enfermedades Tropicales, Subprograma RETICS del Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado FEDER: Una manera de hacer Europa

### **P-44**

#### **DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS IMPORTADAS EN EL CENTRO COLABORADOR DE LA OMS PARA LA LEISHMANIASIS (CNM-ISCIII).**

Chicharro Gonzalo, Carmen; Garcia Diez, Emilia; Ortega Madueño, Sheila; Miguelañez Rabal, Silvia; Flores Chavez, Maria Delmans; Moreno Nuncio, Javier; Nieto Martínez, Francisco Javier.

Centro Nacional de Microbiología. ISCIII, Majadahonda-Madrid.

### **Introducción.**

Con el nombre de leishmaniasis se conoce a un conjunto patologías cuyas manifestaciones clínicas varían desde pequeñas lesiones cutáneas, localizadas y auto-curativas, a la afectación de diferentes órganos internos que puede ser mortal hasta en el 90% de los casos si no se realiza un diagnóstico y tratamiento temprano. Los agentes causales son distintas especies de protozoos del género *Leishmania* que son transmitidos mediante la picadura de hembras de flebótomos (Diptera: Phlebotomidae). Las distintas manifestaciones clínicas de la leishmaniasis son resultado tanto de la especie del parásito como de la respuesta inmune desarrollada por el sujeto infectado.

En nuestro país la única especie existente es *L. infantum*, responsable tanto de casos cutáneos como viscerales. Sin embargo, debido al fenómeno de la globalización, hemos asistido en los últimos años a un importante aumento en los flujos migratorios que, junto al notable incremento del turismo a lugares exóticos y tropicales, los viajes de negocios y la cooperación internacional, han contribuido a la importación de especies de *Leishmania* que no se encuentran en nuestro país.

### **Objetivos.**

Determinar la presencia de especies de *Leishmania* importadas en pacientes diagnosticados y tratados en España.

### **Materiales y Métodos.**

Desde 2010, en nuestro laboratorio de han diagnosticado mediante LnPCR, 44 episodios de leishmaniasis cutánea, cuyas características epidemiológicas (origen del paciente, viajes recientes, etc.) hicieron sospechar que podría tratarse de casos de leishmaniasis importadas. Después del diagnóstico molecular, se analizó la región ITS1 mediante PCR y posterior secuenciación del fragmento amplificado. La secuencia obtenida se comparó con las existentes en las bases de datos con el fin de determinar la especie del parásito implicada en cada caso.

## 9.2. Comité ético

Primer dictamen del Comité ético en 2010:



**Arrixaca**  
Hospital Universitario  
"Virgen de la Arrixaca"  
Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00  
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. Antonio Piñero Madrona  
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 31/05/2010, acta 05/10 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Manuel Segovia Hernández** referida al estudio:

**Título:** Análisis de la respuesta inmune efectora en los pacientes en enfermedad de Chagas y su modificación post-tratamiento

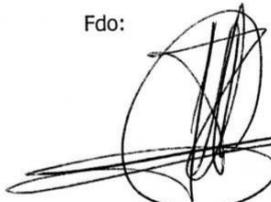
1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del Investigador **Dr. Manuel Segovia Hernández** del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 01 de junio de 2010

Fdo:

  
**Servicio Murciano de Salud**  
**Hospital "Virgen de la Arrixaca"**  
**Comité Ético de Investigación Clínica**  
**MURCIA**

Dr. Antonio Piñero Madrona  
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

## Segundo y vigente dictamen del Comité ético en 2020:



*Arrixaca*  
Hospital Universitario  
"Virgen de la Arrixaca"  
Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00  
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 28/01/2020, acta 01/2020 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Bartolomé Carrilero Fernández** referida al estudio:

**Título:** Avances en el conocimiento inmunológico y molecular para el control de la enfermedad de chagas (ChD20.23control)

**Código Interno:** 2020-1-11-HCUVA

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 28 de enero de 2020

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

### 9.3. Consentimiento informado



## HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CON MUESTRAS

**Título del estudio:** AVANCES EN EL CONOCIMIENTO INMUNOLÓGICO Y MOLECULAR PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. (CHD20.23CONTROL)

**Investigador Principal, servicio/unidad y centro:** Bartolomé Carrilero Fernández, Unidad de Medicina Tropical, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

**Promotor/financiador:** pendiente de obtener financiación

**Nº de versión y fecha:** v1,12Nov2019

### INTRODUCCIÓN

Considerando la enfermedad o proceso que usted padece, nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo. Nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir en cualquier momento. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

*El proyecto cuenta con el informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación acreditado en España.*

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### PROPÓSITO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

La enfermedad Chagas está producida por un parásito llamado *Trypanosoma cruzi*, ampliamente distribuida por América Central y Sudamérica. Esta enfermedad es transmitida al hombre por la picadura de un insecto, llamado "vinchuca" en algunos países, que vive en las casas con paredes de adobe sobre todo en el área rural.

En España no existen "vinchucas" que puedan transmitir la enfermedad al hombre por su picadura, pero la enfermedad también se puede dar aquí porque personas infectadas en América Latina hace años pueden padecerla estando en España y porque estas mismas personas pueden transmitirla a otras personas mediante la donación de sangre u órganos. En el caso de las mujeres, pueden transmitirla a sus hijos durante el embarazo. Es importante el rápido

Área I Murcia Oeste  
Carretera Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. 30120-Murcia  
T: 968 369 500

TT\_001\_00

diagnóstico del recién nacido infectado, dado que los niños diagnosticados durante su primer año de vida van a curar la infección, mientras que en aquellos que no lo son la enfermedad se hace crónica y van a necesitar un seguimiento a largo plazo.

La persona que padece la enfermedad puede no tener ningún tipo de síntoma durante años y sólo ser diagnosticado una vez que el parásito ya ha producido alteraciones del aparato digestivo o del corazón. Cuando la enfermedad es crónica, es difícil conocer el estado de la enfermedad y por eso se necesita realizar un seguimiento a largo plazo.

Con este estudio se pretende descubrir cuáles son las técnicas analíticas y/o diagnósticas más adecuadas para conocer el estado de su enfermedad, así como la evolución de la misma tras la administración del tratamiento en un corto-medio plazo de tiempo.

Se seguirá el protocolo de enfermedad de Chagas utilizado habitualmente en la consulta de la URMT, este protocolo consta de una primera consulta inicial para valorar el estado de su enfermedad y del seguimiento de la misma a los 90 días y anualmente (el estudio durará 1 año):

Primera consulta:

- Estudio clínico (estudio cardiológico y digestivo)
- Se le realizará una toma (extracción) de sangre (32 ml) para realizar:
  - Estudio analítico (hemograma, bioquímica y perfil de coagulación)
  - Estudio serológico, parasitológico e inmunológico

Consulta de los 90 días:

- Se le realizará una toma (extracción) de sangre (32 ml) para realizar:
  - Estudio analítico (hemograma, bioquímica y perfil de coagulación)
  - Estudio serológico, parasitológico e inmunológico

Consultas anual:

- Situación clínica
- Se le realizará una toma (extracción) de sangre (32ml) para realizar:
  - Estudio analítico (hemograma, bioquímica y perfil de coagulación)
  - Estudio serológico, parasitológico e inmunológico

**PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS, MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS:**

La participación en este estudio no implica ningún estudio clínico o toma de muestra diferente al protocolo de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Chagas que se sigue habitualmente en la consulta, solo se extraerá un volumen de sangre superior al habitual para realizar el estudio mencionado.

Las muestras tomadas serán muestras de sangre. Para la mayoría de las personas, las punciones con agujas para la extracción de sangre no suponen ningún problema. Sin embargo, en ocasiones, pueden provocar hemorragias, hematomas, molestias, infecciones y/o dolor en el punto de extracción de sangre. También puede sentirse mareado.

Las muestras y los datos asociados se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Es posible que sea necesario algún dato o muestras adicionales. En ese caso, su médico se pondrá en contacto con usted para solicitarle de nuevo su colaboración. Se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento (ver opción sí/no al final de la hoja).

#### **BENEFICIOS ESPERADOS:**

No se espera un beneficio directo por su participación en el estudio. No obstante, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas. No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

#### **LUGAR DE ANÁLISIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS:**

Durante el desarrollo del estudio sus muestras pueden ser analizadas en diversos laboratorios y se mantendrán almacenadas, en previsión de que fuera necesario repetir algún análisis adicional relacionado con los objetivos del estudio. Durante este proceso el responsable de las muestras será el investigador/promotor del proyecto.

En caso de conservación para usos futuros de las muestras, se mantendrán almacenadas en una colección, N° de registro C.0005184, responsable de la colección M<sup>º</sup> Asunción Iborra Bendicho.

#### **INFORMACIÓN SOBRE EL DESTINO DE LAS MUESTRAS Y USO FUTURO**

Una vez finalizado el estudio, las muestras sobrantes serán destruidas, a no ser que usted consienta para que puedan ser almacenadas y utilizadas en futuras investigaciones (ver opción sí/no al final de la hoja) La finalidad del almacenamiento de estas muestras es que sean utilizadas en proyectos de investigación en el futuro.

*Destino de la muestra al término de la investigación: las muestras se almacenarán en la colección, n° de registro C.0005184, responsable de la colección M<sup>º</sup> Asunción Iborra Bendicho, se cederán al Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra-CSIC para el estudio que se plantea. En caso de que se planteara el uso o cesión de sus muestras en una investigación diferente se solicitaría su consentimiento. Usted podrá dirigirse a (responsable de la colección o investigador principal) para obtener información de los proyectos en que se hayan utilizado sus muestras.*

Los datos que se deriven de la utilización de estas muestras en futuras investigaciones se tratarán del mismo modo que el resto de datos que se obtengan durante este estudio (ver apartado de confidencialidad).

#### **DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Si cambiara de opinión en relación con la donación de las muestras biológicas y la cesión de los datos proporcionados, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización, a través de su médico/investigador/investigador principal de la colección/ biobanco. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser

utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales correspondientes.

#### CONFIDENCIALIDAD/PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES:

Sus muestras estarán asociadas a un código (codificadas). Sólo personal autorizado (investigadores del proyecto) podrá relacionar la información derivada de los análisis realizados con información sobre su identidad.

A este estudio les son plenamente de aplicación la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos de carácter Personal y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Sus datos personales serán tratados con la finalidad indicada en el documento objeto de firma y serán conservados durante los años necesarios para cumplir con la normativa vigente aplicable.
- El Responsable del Tratamiento es el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" (Área I de Salud-Murcia/Oeste), cuyo **Delegada de Protección de Datos (DPD)** es Doña **Elena García Quiñones** con dirección en Servicio Murciano de Salud, C./ Central nº 7, Edificio Habitamia I, 30100, Espinardo-Murcia (correo electrónico: **dpd-sms@carm.es**).
- La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento
- Normativa aplicable: *Reglamento (UE) n 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Ley 44/ Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias, así como la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de autonomía del paciente, y demás legislación vigente en materia sanitaria.*
- Sus datos no serán cedidos, salvo en los casos obligados por Ley o en casos de urgencia médica. No obstante, en todo momento podrá revocar el consentimiento prestado, así como ejercer sus derechos de **acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad**, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento de la siguiente manera **concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente:**

- **Investigador Principal del estudio:** Bartolomé Carrilero Fernández
- **Domicilio:** Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca", Ctra. Murcia-Cartagena s/n, CP 30120, El Palmar-Murcia.



- Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) [www.agpd.es](http://www.agpd.es)

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias en materia de inspección, al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas siempre manteniendo en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

Se le informa que de conformidad a lo previsto en la Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales, así como del artículo 89 del Reglamento (UE) 2016/679, en el caso que con sus datos se lleve a cabo un tratamiento con fines de investigación en salud pública y, en particular, biomédica se procederá a:

- Realizar una evaluación de impacto que determine los riesgos derivados del tratamiento en los supuestos previstos en el artículo 35 del Reglamento (UE) 2016/679 o en los establecidos por la autoridad de control. Esta evaluación incluirá de modo específico los riesgos de reidentificación vinculados a la anonimización o seudonimización de los datos.
- Someter la investigación científica a las normas de calidad y, en su caso, a las directrices internacionales sobre buena práctica clínica.
- Adoptar, en su caso, medidas dirigidas a garantizar que los investigadores no acceden a datos de identificación de los interesados. En el supuesto de que no pueda garantizarse esta separación entre los datos y el investigador, se le garantiza un compromiso expreso de confidencialidad por parte del investigador así como de no realizar ninguna actividad de reidentificación. Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.

#### **IMPLICACIONES DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA AL ANALIZAR LAS MUESTRAS**

En el caso de que usted lo solicite, se le podrá facilitar información acerca de los estudios de investigación en los que se hayan utilizado sus muestras, así como de los resultados generales del presente estudio.

En el caso de que en este estudio se obtengan datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted, e interesar a su salud o a la de su familia, podrá solicitar que le sean comunicados por su médico del ensayo si así lo indica en la casilla que aparece al final de este

Área I Murcia Oeste  
Carretera Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. 30120-Murcia  
T: 968 369 500

TT\_001\_00



documento. No obstante, si el paciente hubiera indicado su negativa y cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta al Comité de Ética Asistencial del centro. La comunicación de esta información se llevará a cabo por profesionales que le podrán explicar adecuadamente su relevancia y las opciones que se pudieran plantear. En caso de información genética clínicamente relevante podrá recibir el preceptivo consejo genético.

En el caso de donante menor de edad, llegada la mayoría de edad tendrá derecho a recibir esta información y a la revocación del consentimiento. En caso de que no lo ejerza, se considerará que el actual documento sigue vigente.

Hable con su médico sobre la posibilidad de que pueda establecer restricciones para que su muestra biológica no sea utilizada en determinadas investigaciones

#### **INVESTIGACIONES FUTURAS**

Autorizo la posible reutilización de datos personales con fines de investigación en materia de salud y biomédica para finalidades o áreas de investigación relacionadas con este estudio.



## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del proyecto:** AVANCES EN EL CONOCIMIENTO INMUNOLÓGICO Y MOLECULAR PARA EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. (CHD20.23CONTROL)

**Investigador Principal, servicio/unidad y centro:** Bartolomé Carrilero Fernández, Unidad de Medicina Tropical, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

**Promotor/financiador (si aplica):** pendiente de obtener financiación

Datos del participante/paciente

Nombre:

Investigador o persona que proporciona la información

Nombre:

1. He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de Información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento en todo lo que en ella se contiene.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.
1. Deseo que el médico del estudio me comunique la información derivada de la investigación que pueda ser relevante y aplicable para mi salud o la de mis familiares:
  - SI • NO Teléfono o e-mail de contacto.....
2. Consiento al almacenamiento y uso de las muestras biológicas y de los datos asociados para futuras investigaciones en las condiciones explicadas en esta hoja de información.
  - SI • NO
3. Consiento a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.
  - SI • NO Teléfono o e-mail de contacto.....

Fecha:

Firma del Participante/paciente

Área I Murcia Oeste  
Carretera Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. 30120-Murcia  
T: 968 369 500

TT\_001\_00



Fecha:

Firma del Investigador o persona que proporciona la información



#### REVOCAION DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña..... revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio "Avances en el conocimiento inmunológico y molecular para el control de la enfermedad de Chagas".

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Fecha

Área I Murcia Oeste  
Carretera Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. 30120-Murcia  
T: 968 369 500

TT\_001\_00