



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Genética y Microbiología

“Particularidades clínico epidemiológicas de la enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia”

D. Bartolomé Carrilero Fernández
Murcia 2013



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Genética y Microbiología

“Particularidades clínico epidemiológicas de la enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia”

Memoria presentada para optar al grado de doctor por
D. Bartolomé Carrilero Fernández

Dirigida por el Doctor Manuel Segovia Hernández y por la
Doctora Laura Murcia Flores

Murcia 2013

A mis padres Joaquín y Ana, *in memoriam*

AGRADECIMIENTOS

A los directores de la presente Tesis Doctoral, el Dr. Manuel Segovia Hernández y la Dra. Laura Murcia Flores, por su confianza en mí para la realización de este trabajo. A ambos mi máximo agradecimiento por la confianza depositada en mí, su apoyo y tutela durante estos años, sus enseñanzas tanto a nivel científico como personal, y su ayuda en todas las etapas de realización de este trabajo.

Al Dr. Manuel Segovia Hernández, director la Unidad Regional de Medicina Tropical, por haber apostado con fuerza y confianza cuando todo parecía imposible por la creación de la unidad.

A la Dra. Laura Murcia Flores por la ilusión puesta en su trabajo para el diagnóstico molecular y su bien hacer en la redacción de los diferentes artículos derivados de este trabajo.

A todos aquellos que de una manera u otra con el suyo han hecho posible la realización de este trabajo. En particular, a Carmen Márquez Contreras, Jefa de Sección de Serología, por su aportación a la presente Tesis Doctoral a nivel de diagnóstico serológico. A Fina, María y Vicky por la realización de las técnicas serológicas durante estos años. A Antonio Moreno Docón y a M^a Asunción Iborra Bendicho, especialista en Microbiología y Parasitología Clínicas, por su ayuda en el diagnóstico parasitológico.

A Fuensanta Franco, enfermera de la Unidad Regional de Medicina Tropical por su trabajo con los pacientes y el procesamiento previo de muestras. A Maricarmen Zamora Mateos, secretaria de microbiología y de la Unidad Regional de Medicina Tropical, por su ayuda en las fases iniciales de este trabajo. A la Dra. Maricarmen Toldos, Jorge Pagán y a Laura Martínez Lage por su colaboración en la consulta de medicina tropical. A la Dra. María José Muñoz Davila por la ayuda prestada en la realización de esta tesis.

También a aquellos especialistas del servicio de cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca que colaboraron en las diferentes etapas del estudio cardiológico de pacientes. Así, al Dr. Vicente Campos Perís por el estudio clínico de pacientes, a Daniel Saura Espín por su implicación entusiasta en la realización del estudio ecocardiográfico y de la resonancia magnética nuclear de los pacientes de este estudio. También al Dr. Juan Ramón Gimeno por su colaboración en el estudio de las arritmias graves en los pacientes de este estudio.

Al Dr. Manuel Carlos López, a la Dra. M^a Carmen Thomas, a la Dra. Concepción Marañón y a la Dra. Ana Fernández-Villegas del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (CSIC, Granada) por su importante aportación a la presente Tesis Doctoral.

A la dirección del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y al Dr. José Galcerá por el apoyo a las actividades asistenciales, docentes y de investigación de la Unidad Regional de Medicina Tropical.

Al Ministerio de Ciencia e Innovación, a la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales del Instituto de Salud Carlos III (RICET RD06/0021/1007) y al Proyecto de Investigación en Salud PS09/01956, por su ayuda económica en la realización de la fase experimental.

A todos los componentes del servicio de Medicación Extranjera por su apoyo y seguimiento de cada una de las peticiones de fármacos antiparasitarios para el tratamiento de nuestros pacientes.

A mis hijos Dina, Lidia, Marta María, Larissa Carmelle y Pablo José por haber soportado mis ausencias durante la realización de este trabajo y por haberme apoyado con su amor y cariño.

A Lola con mucho cariño por el largo periplo, las dificultades y la alegrías que juntos vivimos.

A mis hermanas Carmen y Ana, la “más grande” y la “más pequeña”, a mis hermanos Pepe, Mariano, Tano y Joaquín, a todos ellos gracias porque a pesar de las dificultades mantenéis el amor y la alegría que recibimos de nuestros padres.

1. Introducción	1
1.1. Ciclo biológico	4
1.2. Transmisión vectorial	7
1.2.1. Ciclo doméstico	7
1.2.2. Ciclo peridoméstico	7
1.2.3. Ciclo selvático	8
1.3. Otras vías de transmisión	8
1.4. Epidemiología	9
1.5. Diagnóstico	11
1.5.1. Diagnóstico clínico	11
1.5.1.1. Enfermedad de Chagas aguda	11
1.5.1.2. Enfermedad de Chagas crónica cardíaca	13
1.5.1.3. Enfermedad de Chagas crónica digestiva	16
1.5.2. Diagnóstico de laboratorio	19
1.5.2.1. Diagnóstico parasitológico	20
1.5.2.2. Diagnóstico serológico	22
1.6. Cribado y diagnóstico de pacientes en países no endémicos	23
1.6.1. Donantes de sangre y/o de órganos y tejidos.	23
1.6.2. Transmisión congénita.	24
1.6.2.1. Confirmación de sospecha clínica.	24
1.7. Conducta terapéutica y seguimiento en pacientes con enfermedad de Chagas	25
1.7.1. Tratamiento de los síntomas cardíacos	25
1.7.2. Tratamiento de los síntomas digestivos	26
1.7.3. Tratamiento antiparasitario	26
1.8. Prevención	28
2. Objetivos	31
2.1. Objetivo general	33
2.2. Objetivos específicos	33

3. Materiales y métodos	35
3.1. Población de estudio	37
3.2. Diagnóstico de la infección por <i>T. cruzi</i>	38
Antecedente epidemiológico compatible	38
Diagnóstico serológico	38
Diagnóstico parasitológico	38
Diagnóstico Molecular	40
Criterios diagnósticos de la enfermedad de Chagas congénita	40
3.3. Recogida de datos demográficos	42
3.4. Clasificación clínica de los pacientes con cardiopatía chagásica crónica	43
3.4.1. Clasificación de las afectaciones cardíacas basada en los síntomas	43
3.4.2. Criterios de cardiomegalia	45
3.4.3. Valoración de las arritmias cardíacas	47
3.4.4. Valoración de la disfunción ventricular	47
3.4.5. Resonancia magnética nuclear	47
3.4.6. Clasificación de Kuschnir	48
3.4.7. Clasificación de las afectaciones cardíacas basada en las exploraciones complementarias	49
3.5. Estudio de las afectaciones digestivas	49
3.5.1. Clasificación de las afectaciones digestivas basada en los síntomas	49
3.5.2. Clasificación de las afectaciones digestivas basada en las exploraciones complementarias	50
3.6. Tratamiento antiparasitario específico	51
3.6.1. Tratamiento con benznidazol	51
3.6.2. Tratamiento con nifurtimox	53
3.7. Análisis estadístico	54
3.8. Consideraciones éticas	54
3.9. Anexos a materiales y métodos	55
4. Resultados	71
4.1. Características epidemiológicas de los pacientes atendidos en la Unidad	73

Regional de Medicina Tropical de Murcia (URMTM)	
4.2. Pacientes diagnosticados en la URMTM entre enero de 2007 y diciembre de 2010	76
4.2.1. Diagnóstico serológico	76
4.2.2. Características epidemiológicas de los pacientes	77
4.2.3. Diagnóstico parasitológico	82
4.2.4. Diagnóstico molecular	83
4.3. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica diagnosticados en la URMTM	86
4.3.1. Aspectos clínicos en pacientes con cardiopatía chagásica crónica (CCC)	87
4.3.2. Exploraciones complementarias en pacientes con CCC	89
4.3.2.1. Radiografía de tórax	89
4.3.2.2. Electrocardiografía	90
4.3.2.3. Ecocardiografía	92
4.3.2.4. Resonancia magnética nuclear (RMN) cardiaca	94
4.3.3. Escala de pruebas cardiologías básicas	96
4.3.4. Clasificación de Kuschnir	98
4.3.5. Correlación entre la escala de pruebas cardiológicas y la clasificación de Kuschnir	101
4.3.6. Clasificación NYHA y su correlación con la presencia de alteraciones en las exploraciones complementarias	102
4.4. Pacientes con enfermedad de Chagas crónica digestiva	103
4.4.1. Tránsito esofagogastroduodenal (TEGD)	107
4.4.2. Enema opaco (EO)	109
4.4.3. Escala de síntomas digestivos	111
4.4.4. Escala de pruebas digestivas	112
4.4.5. Correlación entre los síntomas y las exploraciones digestivas	113
4.5. Correlación entre afectación cardiaca y digestiva	114
4.6. Tratamiento de los pacientes diagnosticados en la URMTM entre enero de 2007 y diciembre de 2010	115

4.6.1. Tratamiento con benznidazol. Efectos secundarios.	116
4.6.2. Tratamiento con nifurtimox. Efectos secundarios	118
5. Discusión	123
5.1. Características epidemiológicas	125
5.2. Diagnostico	126
5.2.1. Serológico	126
5.2.2. Parasitológico	127
5.3. Aspectos clínicos	131
5.3.1. Estudio cardiológico	132
5.3.1.1. Exploraciones complementarias	135
5.3.1.2. Clasificación NYHA y su correlación con la presencia de alteraciones en las exploraciones complementarias y en la escala de Kuschnir	149
5.3.2. Estudio digestivo	150
5.4. Tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chagas.	156
5.5. Efectos secundarios derivados del tratamiento antiparasitario	160
6. Conclusiones	163
7. Bibliografía	169

1. Introducción

1. Introducción

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana, está causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, protozoo hemoflagelado perteneciente al orden de los *Kinetoplastida*. *T. cruzi* es transmitido a los animales y a los seres humanos a través de insectos vectores que se encuentran en América del Sur en los países que se extienden desde el sur de Estados Unidos (EEUU) (Patricia L. Dorn, 2007) hasta el sur de Argentina y Chile (especialmente en las zonas rurales, donde la pobreza es generalizada).

Figura 1. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas con algunos de sus pacientes



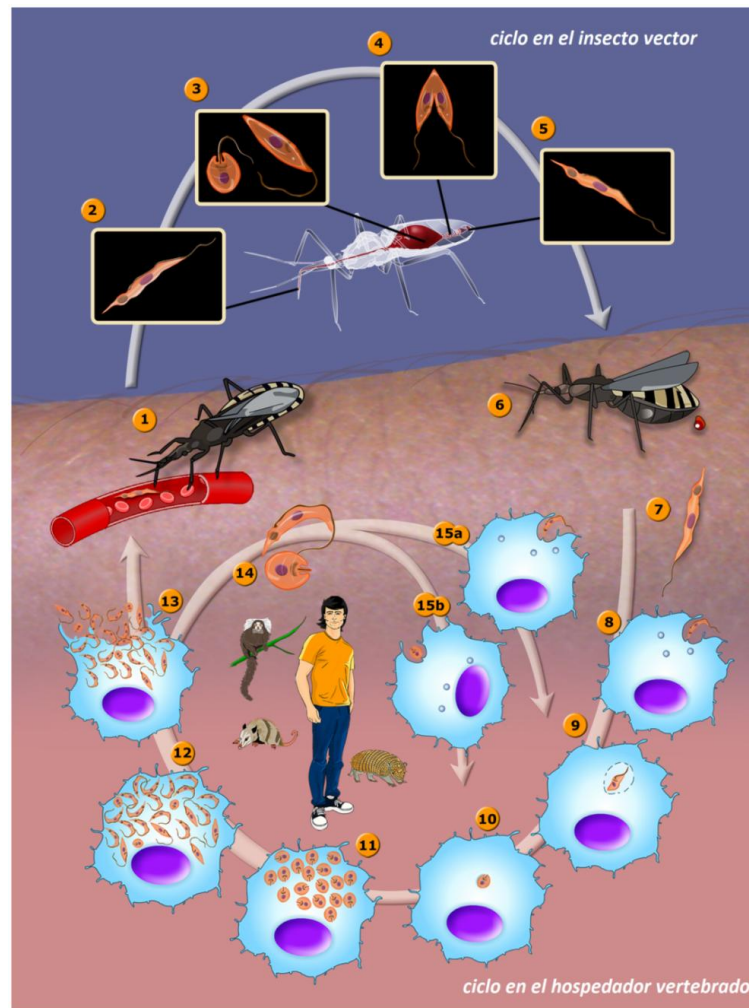
La enfermedad de Chagas debe su nombre al médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas (figura 1), quien la dio a conocer en 1909 (Chagas C, 1909). Es el único caso en la historia de la medicina en la que se descubre, por la misma persona, una enfermedad infecciosa, el microorganismo que la produce y el agente biológico que la transmite.

La infección por *T. cruzi* constituye un problema de salud de relevancia social y económica en muchos países de América Latina (Mathers CD, 2007).

Ha sido reconocida por la OMS como unas de las 13 enfermedades tropicales olvidadas del mundo (Hotez PJ, 2007).

1.1. Ciclo biológico

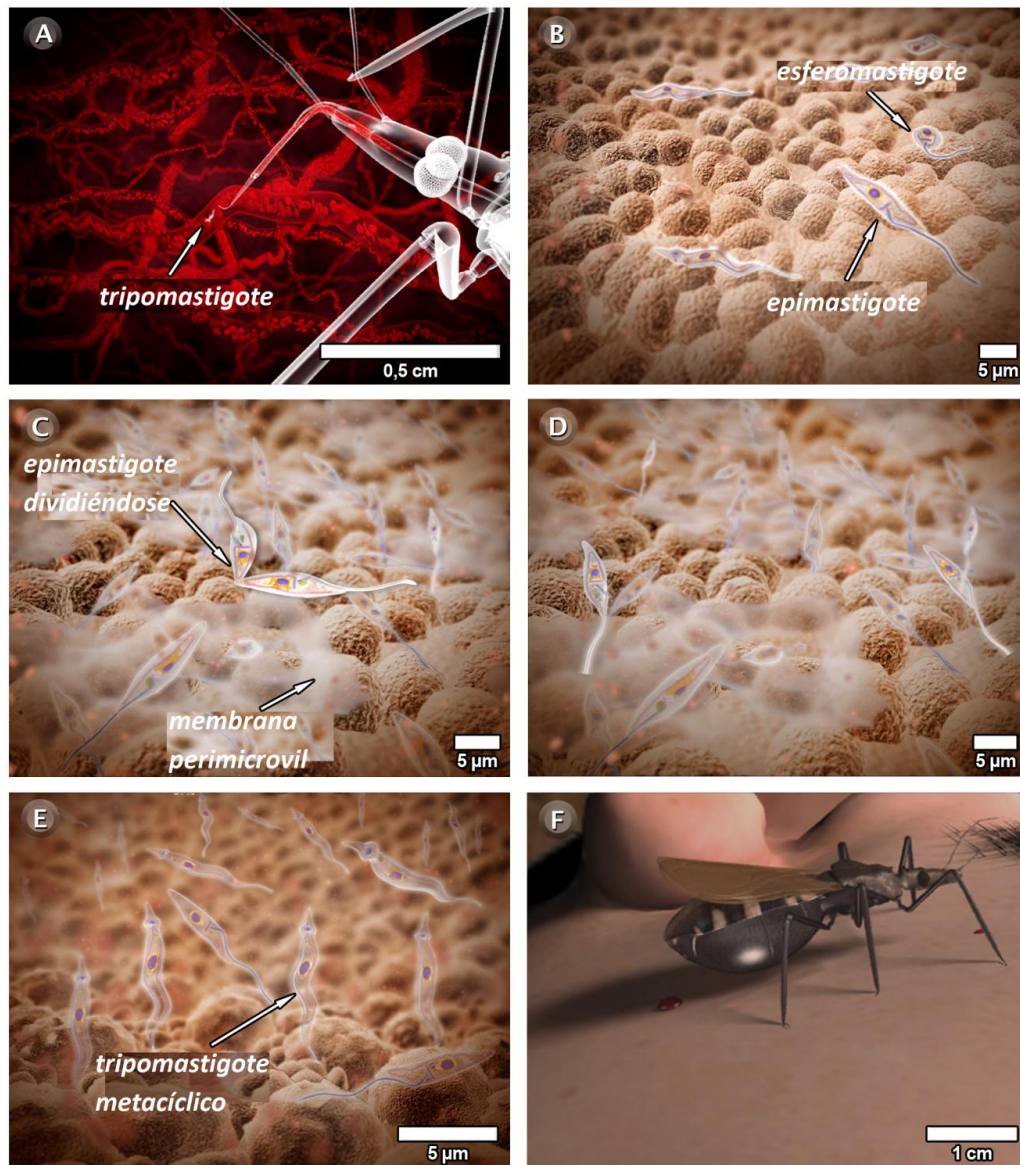
T. cruzi posee un ciclo de vida complejo que incluye la infección del hospedador vertebrado (figura 2) y la transmisión por insectos vectores (figura 3). Este parásito pasa por tres estadios morfológicos principales: la forma amastigote no flagelada, la forma flagelada epimastigote y la forma flagelada tripomastigote (Brenner Z, 1973). La forma epimastigote prolifera en el insecto vector y eventualmente se diferencia para dar lugar a los tripomastigotes metacíclicos, capaces de infectar al hospedador vertebrado. Tras la picadura, el parásito se libera en las heces del vector y penetra por la piel en la zona de picadura o mucosas cercanas. Una vez en el torrente sanguíneo del vertebrado, los tripomastigotes son capaces de penetrar en una gran variedad de tipos celulares (macrófagos, células epiteliales, células musculares, neuronas, etc.). Dentro de las células, los parásitos se transforman en formas amastigotes, los cuales sufren varios ciclos de división. Seguidamente, los amastigotes se diferencian a tripomastigotes sanguíneos que son liberados por ruptura de la célula anfitriona, iniciando el siguiente ciclo de infección (figura 2).

Figura 2. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

Fuente: PLoS Negl Trop Dis. 2012 August; 6(8): e1749

1. El insecto vector pica a un huésped mamífero e ingiere tripomastigotes de la sangre. 2. Tripomastigotes metacíclicos. 3. Los tripomastigotes se transforman en epimastigotes. 4. Los epimastigotes se multiplican en el intestino medio. 5. Los epimastigotes se transforman en tripomastigotes metacíclicos en el intestino grueso. 6. Los tripomastigotes metacíclicos presentes en las heces del insecto vector son depositadas cerca del lugar de la picadura después de alimentarse de un huésped mamífero. 7. Tripomastigotes metacíclicos. 8. Los tripomastigotes metacíclicos infectan a macrófagos y otras variedades de células (musculares, epiteliales, neuronas). 9. Los tripomastigotes metacíclicos se transforman en amastigotes. 10. Los amastigotes se liberan de la vacuola parasitófora. 11. Los amastigotes se multiplican en el citoplasma. 12. Los amastigotes se transforman en tripomastigotes. 13. Los tripomastigotes estallan fuera de la célula. 14. Formas amastigotes y tripomastigotes. 15. (a) tripomastigotes y amastigotes (b) infectan macrófagos. En la parte central de la figura, hemos añadido los reservorios animales más importantes que intervienen en el mantenimiento del parásito en el entorno doméstico y peridomésticos.

Figura 3. Visión esquemática en 3D de las fases de *T. cruzi* en el huésped invertebrado.



Fuente: PLoS Negl Trop Dis. 2012 August; 6(8): e1749

A. Insecto vector ingiriendo tripomastigotes presentes en sangre de huésped vertebrado. **B.** En el estómago del insecto los tripomastigotes se transforman en el epimastigotes y en esferomastigotes. **C.** Los epimastigotes se multiplican en el intestino y se anclan a la membrana perimicrovil de las células intestinales. **D.** La adherencia ocurre predominantemente a través de la región del flagelo. **E.** En la región posterior del intestino, muchos de los epimastigotes se transforman en tripomastigotes metacíclicos y se adhieren a la cutícula del epitelio de la bolsa rectal del insecto. **F.** Cuando los parásitos salen del epitelio, los tripomastigotes metacíclicos son eliminados en la orina o excrementos del insecto.

1.2. Transmisión vectorial

La forma más común de contraer la infección en zona endémica es a través del contacto con las heces del insecto vector infectado que contienen tripomastigotes metacíclicos. La defecación se produce cuando el triatoma se alimenta de la sangre de seres humanos y animales. La tripanosomiasis americana se transmite a los seres humanos, a más de 150 especies de animales domésticos (perros, gatos, cobayas, etc.) y a mamíferos silvestres (roedores, marsupiales y armadillos). El vector es un insecto hematófago de la subfamilia *Triatominae* (figura 4), conocido como vinchuca en Bolivia, Argentina y Chile, chipo en Venezuela, chiribico en Colombia o barbeiro en Brasil, entre otros. Existen tres tipos de ciclos epidemiológicos doméstico, peridoméstico y selvático (Deane LM, 1964).

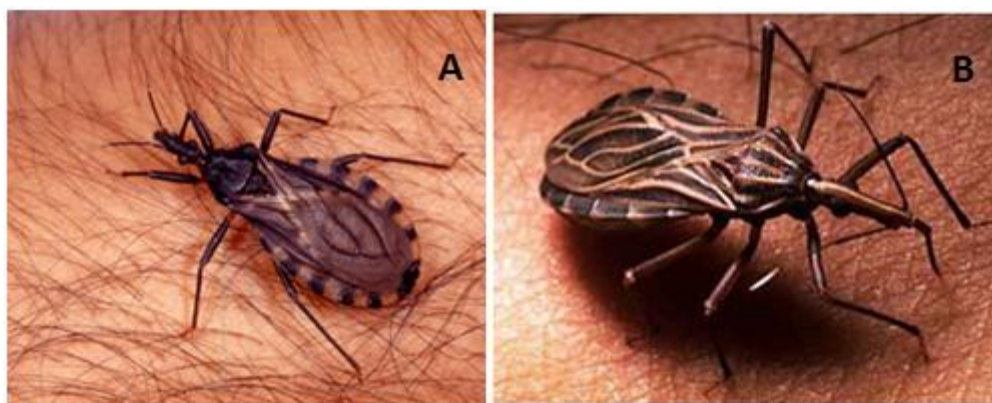
1.2.1. Ciclo doméstico: La estructura de las casas rurales o periurbanas las hace especialmente vulnerables a la infección por triatominos. Las paredes de adobe, los techos de paja y las grietas ofrecen un hábitat ideal para la domiciliación de estos insectos. Además, la estrecha asociación entre los habitantes y los animales domésticos constituyen una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, por lo que se alcanzan grandes densidades de vectores en el interior de estas viviendas. *Triatoma infestans* (figura 4A) es el principal vector domiciliado en los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay), *Rhodnius prolixus* (figura 4B) y *Triatoma dimidiata* en los países andinos y centroamericanos y *Triatoma barberi* en México.

1.2.2. Ciclo peridoméstico: Sirve de nexo entre el ciclo doméstico y el selvático. En él intervienen gran variedad de mamíferos (roedores, marsupiales, perros) que entran y salen libremente de las viviendas:

también intervienen triatominos selváticos como *Triatoma dimidiata*, que son atraídos a las casas por la luz y el alimento.

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

Figura 4. A. *Triatoma infestans*. B. *Rhodnius prolixus*. Principales especies de vectores de la enfermedad de Chagas a seres humanos.



1.3. Otras vías de transmisión

El parásito puede transmitirse por transfusión de sangre, trasplante de órganos y de una madre infectada al feto (congénita) siendo las principales formas de infección de seres humanos en zonas urbanas y en países no endémicos (Schmunis GA, 1999) (Torricco F, 2004).

El ratio de transmisión congénita descrito en países latinoamericanos como Brasil, Argentina, Bolivia y Chile, varía entre el 0.7 y 18.2% (Carlier Y,

2010). Estas diferencias pueden ser debidas al área geográfica estudiada, la heterogeneidad de los diferentes genotipos de *T. cruzi*, las diferentes metodologías utilizadas para la detección de los casos congénitos, el estado inmunológico y la fase de la enfermedad en la que se encuentra la madre.

Hasta la fecha han sido informados 18 casos de transmisión vertical en países no endémicos, 12 de los cuales han sido diagnosticados en España (Gascon J, 2010) (Carrilero B, 2010) (Murcia L, 2012). Sin embargo, se desconoce la incidencia real de la transmisión vertical, debido a la carencia de un programa obligatorio para la detección de la infección congénita.

En áreas endémicas la enfermedad de Chagas también puede ser contraída por alimentos o líquidos contaminados con *T. cruzi* (Alarcón de Noya B, 2010).

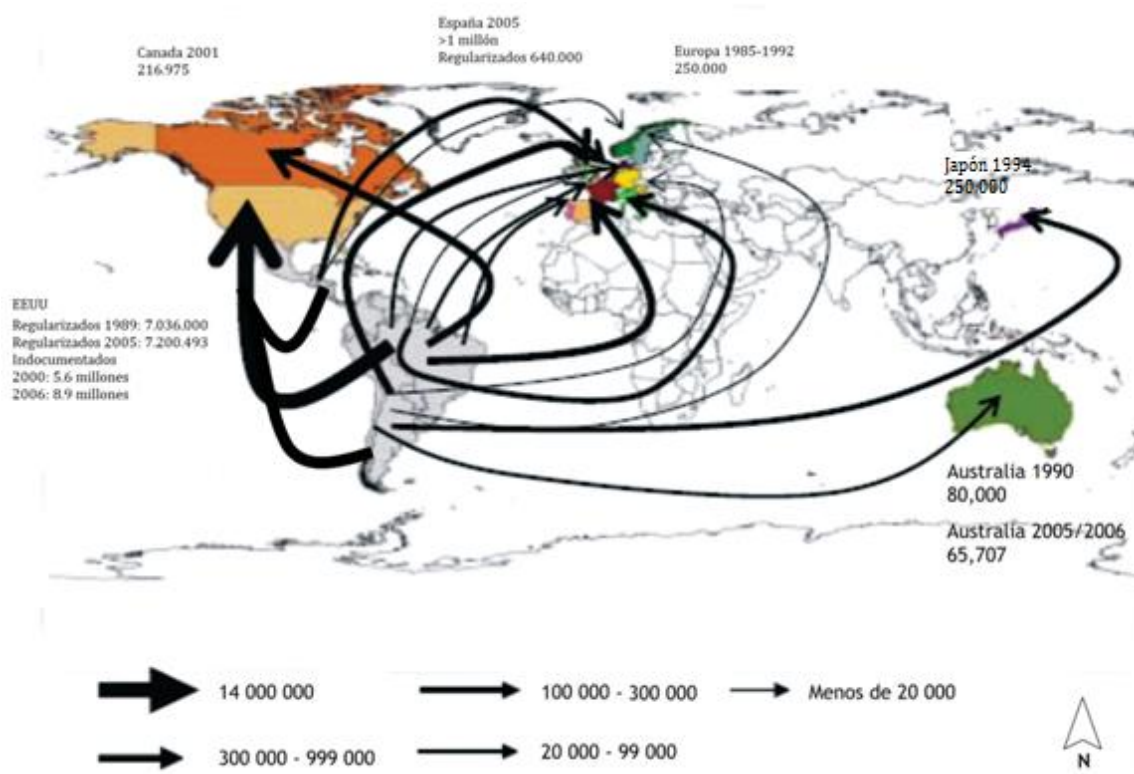
1.4. Epidemiología

La enfermedad de Chagas está ampliamente distribuida desde el sur de EEUU hasta el norte de Chile y Argentina, afectando a 21 países de Latinoamérica. La prevalencia de dicha enfermedad varía según el área geográfica considerada, siendo el país más afectado Bolivia, con una tasa global en población general del 28,8%, pudiendo alcanzar hasta el 45% en algunas zonas.

En la actualidad, la OMS estima que la enfermedad de Chagas afecta, aproximadamente, entre 8 y 12 millones de personas. De éstas, alrededor de un 30% desarrollarán enfermedad grave (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2005). La enfermedad de Chagas es responsable de 12.000 muertes al año.

A causa de las complicaciones y muertes que ocasiona, la enfermedad de Chagas es la parasitosis más importante que aqueja a los países de América Latina. Sin embargo, la enfermedad de Chagas no sólo es un problema de salud en América Latina, sino también en países que reciben inmigrantes infectados (Gascon J, 2010). De todos los países europeos, España recibe el mayor número de inmigrantes de origen latinoamericano (ver figura 5) (Schmunis GA, 2007). La enfermedad de Chagas aguda es rara en España. Se han notificado varios casos de transmisión congénita (Carrilero B, 2009) (Murcia L, 2007) y de transmisión por transfusión y trasplante de órganos (Pérez de Pedro I, 2008) (Villalba R, 1992). En 2005, se inició la detección de infección por *T. cruzi* en sangre de donantes (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

Figura 5. Flujos migratorios desde América Latina



Fuente: Schmunis GA. 2007

La prevalencia de infecciones crónicas en España ha aumentado considerablemente en los últimos años. Los datos del censo del año 2012 indicaron que en España viven más de 1.5 millones de inmigrantes procedentes de países donde la enfermedad de Chagas es endémica (INE: Instituto Nacional de Estadística, 2012); de estos, 184.706 procedían de Bolivia.

1.5. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas es necesario considerar los antecedentes epidemiológicos del paciente que indiquen el posible contacto directo o indirecto con el parásito y las evidencias clínicas, aunque más del 50% de los pacientes en fase crónica son asintomáticos. Finalmente, el diagnóstico de la infección requiere la confirmación de laboratorio mediante la detección del parásito o por serología.

1.5.1. Diagnóstico clínico

La evolución clínica de la enfermedad de Chagas pasa por dos estadios sucesivos: una fase aguda y otra crónica (Prata A, 2001). La fase inicial de la infección dura entre 4-8 semanas y la fase crónica persiste durante toda la vida del hospedador (Rassi A Jr, 2010).

1.5.1.1. Enfermedad de Chagas aguda

En el caso de transmisión vectorial, la fase aguda aparece entre los 5 y los 14 días tras la inoculación del parásito. Se caracteriza por presentar parasitemia circulante detectable en sangre periférica y, en aproximadamente el 90% de los casos, ausencia de sintomatología. Si aparecen síntomas generalmente son leves e inespecíficos. Después de la penetración del parásito a través de una laceración de la piel, aparece una zona indurada y eritematosa,

denominada «chagoma», acompañada de linfadenopatía local. El signo de Romaña (figura 6), que es la manifestación clásica de la enfermedad de Chagas aguda, se manifiesta por edema indoloro bipalpebral y unilateral.

Figura 6. Pacientes en fase aguda que presenta signo de Romaña



Fuente: WHO/TDR

Este signo se presenta cuando la vía de entrada es conjuntival y está presente en el 20-50% de los casos agudos y persiste durante 30-60 días. Los primeros signos se acompañan de malestar general, fiebre, anorexia y edema facial y de extremidades inferiores. También puede cursar con erupción morbiliforme, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La miocarditis grave, aunque es poco frecuente, causa la mayor parte de las muertes en fase aguda. Los signos neurológicos son raros, pero se han comunicado casos de meningoencefalitis.

La enfermedad de Chagas congénita, aunque es una infección aguda, es frecuentemente asintomática. Los signos y síntomas son inespecíficos, pudiendo manifestarse incluso antes del nacimiento (abortos y muerte fetal), en el momento del nacimiento (bajo peso al nacer, bajo índice de Apgar y

prematuridad) o en las horas o días que siguen al alumbramiento (fiebre, hepatoesplenomegalia, síndrome torácico agudo, grave afectación del estado general, etc.) (Carlier Y, 2010).

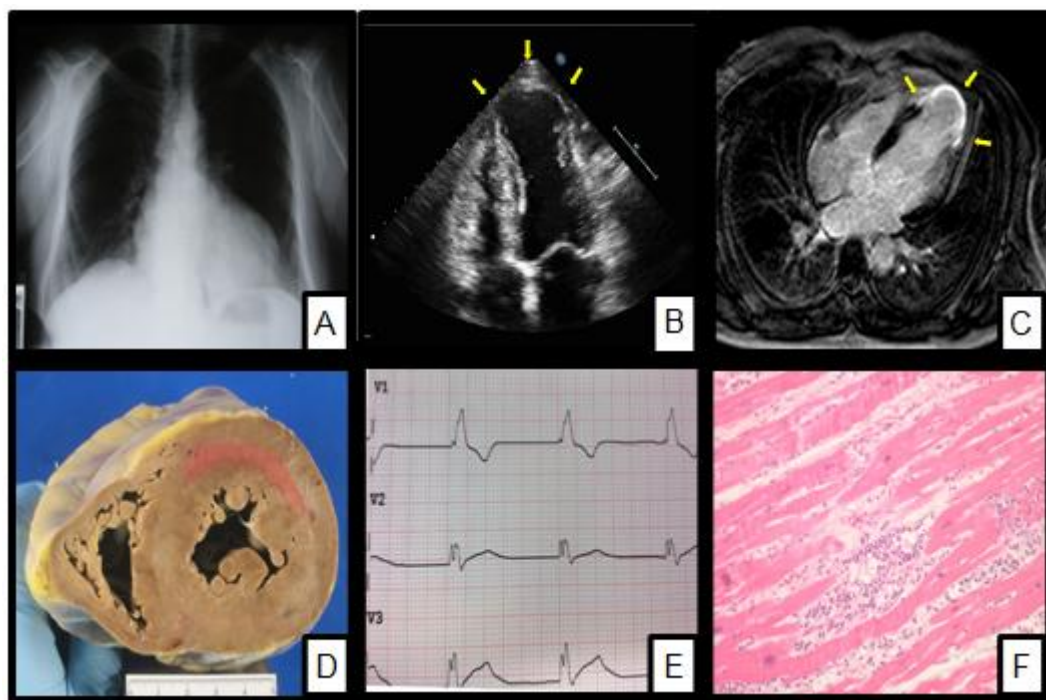
Las manifestaciones agudas de la infección por *T. cruzi* desaparecen de forma espontánea en casi todos los enfermos, dando paso a la fase indeterminada o crónica asintomática. El 30 y el 40% de las personas infectadas evolucionan a formas sintomáticas durante la fase crónica. Las manifestaciones clínicas aparecen generalmente entre los 10 y 30 años de la infección inicial, pueden ser de diferente gravedad; afectando a diferentes órganos, principalmente corazón y sistema digestivo. De forma menos frecuente causa encefalitis, siendo más común en inmunodeprimidos (Rassi A Jr, 2010).

1.5.1.2. Enfermedad de Chagas crónica cardíaca

Se trata de la complicación más grave de la fase crónica de esta enfermedad. Su incidencia aumenta con la edad, el 20-30% de los pacientes desarrolla alteraciones cardíacas. Los pacientes en fase indeterminada de enfermedad de Chagas generalmente tienen un pronóstico bueno, pero pueden cambiar a un estadio avanzado con manifestaciones clínicas y letalidad considerables. La miocarditis crónica es lenta y progresiva, y una vez que aparece el daño miocárdico, éste tiende a empeorar. La cardiopatía chagásica crónica, se denomina también miocardiopatía dilatada al manifestarse por una cardiomegalia, a menudo visible por medio de una radiografía simple de tórax (figura 7 A). Se define como una miocarditis crónica o un estado de inflamación progresiva, que con el tiempo conduce a un cuadro de fibrosis miocárdica (figura 7 C, E y F) y que puede desencadenar espontáneamente

arritmia ventricular. Los síntomas se deben a trastornos del ritmo cardíaco, cardiopatía congestiva y tromboembolias (Salomone O, 2003).

Figura 7. Miocardiopatía chagásica crónica



A: radiografía de tórax en paciente con cardiomegalia; B: ecocardiografía mostrando aneurisma apical en ventrículo izquierdo; C: resonancia magnética nuclear con realce tardío y aneurisma apical en ventrículo izquierdo; D: ventrículo izquierdo de aspecto hipertrófico; E: electrocardiograma mostrando bloqueo completo de rama derecha del haz de His. F: fibrosis miocárdica. Las imágenes corresponden a las diferentes exploraciones realizadas a pacientes con enfermedad de Chagas diagnosticados en la URMTM.

La primera manifestación de esta enfermedad puede ser la muerte súbita de origen arrítmico. El alto índice de mortalidad asociado con la afectación de miocardio puede ser explicado por varios factores relacionados y no exclusivos, incluyendo la extensión del daño en miocardio, el deterioro de la función cardíaca y la presencia de arritmia ventricular. La alteración observada con mayor frecuencia en el electrocardiograma es el bloqueo de rama derecha del haz de His (figura 7 E), además en algunos pacientes pueden aparecer

extrasístoles ventriculares, alteración primaria de la repolarización ventricular, zonas eléctricamente inactivas, bloqueo auriculoventricular, taquiarritmia así como otras alteraciones de la conducción frecuentes, pero no exclusivas de la cardiopatía chagásica crónica (Gascón J, 2007). La taquicardia ventricular sostenida (figura 8) es la única arritmia con valor pronóstico de progresión a cardiopatía manifiesta (Viotti R, 2005).

La miocardiopatía es causa de insuficiencia cardíaca, siendo frecuente la aparición de embolias en el cerebro u otras zonas, secundarias a trombos murales ventriculares alojados en zonas con contractilidad deprimida.

Figura 8. Taquicardia ventricular sostenida



La imagen corresponde al ECG realizado a un paciente con enfermedad de Chagas diagnosticado en la URMTM.

Una lesión anatómica característica aunque relativamente infrecuente es el desarrollo de un aneurisma en la región apical del ventrículo izquierdo debido a la sustitución del miocardio por tejido fibroso cicatricial (figura 7 B, C y F), que suele conducir a una dilatación ventricular izquierda que conduce a un deterioro de la función sistólica.

Para un mejor seguimiento se recomienda clasificar a los pacientes según el grado de afectación cardiaca, en el año 1985 Kuschnir propuso una clasificación de la cardiopatía chagásica en cuatro estadios según su gravedad (Kuschnir E, 1985). El estadio 0 incluye a pacientes con serología positiva, ECG normal, sin cardiomegalia y asintomáticos. El estadio I, pacientes con serología positiva y ECG patológico, especialmente portadores de alteraciones de conducción intraventricular y/o extrasístole ventricular, sin cardiomegalia ni insuficiencia cardiaca. El estadio II, pacientes que, además de la serología y de las alteraciones electrocardiográficas, presentan cardiomegalia moderada sin síntomas ni signos de insuficiencia cardiaca. El estadio III, pacientes con insuficiencia cardiaca clínica.

En la actualidad la resonancia magnética permite la cuantificación del daño miocárdico, siendo capaz de localizar con precisión las zonas de fibrosis endomiocárdicas en pacientes con cardiopatía chagásica. El uso de la resonancia magnética permite observar la fibrosis en pacientes en fase indeterminada. Pudiendo precisar el grado de fibrosis miocárdica y la progresión desde estadios incipientes a estadios más severos de la enfermedad, proporcionando una información única para la clasificación clínica de la enfermedad (Rochitte CE, 2005) (figura 7 C). Con la resonancia magnética es posible determinar la correlación inversa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

1.5.1.3. Enfermedad de Chagas crónica digestiva

Las manifestaciones gastrointestinales crónicas de la enfermedad de Chagas son, principalmente, una consecuencia de una lesión del sistema nervioso entérico causada por la infección por *T. cruzi*. Aproximadamente un tercio de los pacientes pueden desarrollar una dilatación del tubo digestivo. Son

frecuentes megaesófago y megacolon (figura 9 A y B). Otras alteraciones son megaestómago (figura 10), megaduodeno, megayeyuno, megaíleon; así como trastornos motrices gastrointestinales, tales como la acalasia esofágica (figura 9 A), alteraciones del vaciado gástrico, alteración del tránsito intestinal y estasis biliar (Oliveira RB, 1998). Las complicaciones digestivas más comunes son: disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación, todas ellas debidas a un megaesófago (Rezende J, 2007).

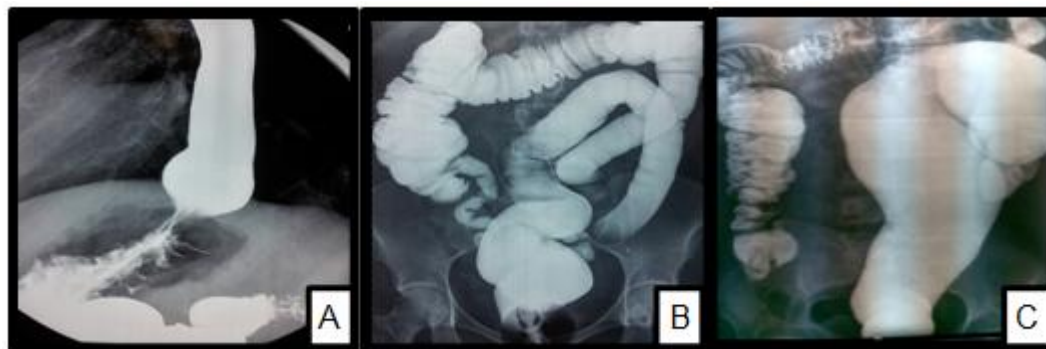
La manifestación esofágica por excelencia son la acalasia chagásica y su consecuencia el megaesófago, estos son hallazgos comunes en la enfermedad de Chagas. Se trata de un trastorno motor primario del esófago asociado a la pérdida de células ganglionares en el plexo mientérico intramural y cursa con aperístalsis del esófago y relajación anormal del esfínter esofágico inferior durante la deglución. La posibilidad de progresión de la enfermedad con el envejecimiento debe tenerse en cuenta en personas de edad avanzada. La disfagia es el primer síntoma que evoca una afección esofágica; su aparición debe de sugerir una afección esofágica incipiente.

Las manifestaciones gástricas y la dilatación del intestino delgado, no son muy comunes aunque también han sido descritas (Lopasso FP, 1985), (Troncon LE, 2000), (Aprile LR, 1995).

La complicación más común en el tracto gastrointestinal de la enfermedad de Chagas es el megacolon chagásico. Las manifestaciones son: dolor abdominal y estreñimiento crónico. El estreñimiento crónico es el principal síntoma relacionado con megacolon (Meneghelli UG, 1985), (Lopes ER, 1989). El megacolon avanzado puede provocar obstrucción debido a la formación de vólvulos, y en caso de complicación, septicemia y muerte. Se habla de megacolon cuando en una radiografía el diámetro del sigma o del

colon descendente es mayor de 6,5 cm, el del colon ascendente mayor de 8 cm o cuando el diámetro del ciego superior a los 12 cm. El megacolon se da en el 6,3% de los pacientes con enfermedad de Chagas (Castro C, 2010).

Figura 9. Enfermedad de Chagas digestiva



A: tránsito esófago-gastro-duodenal en paciente con acalasia esofágica y megaesófago; enema opaco mostrando dolico colon (B) y megasigma (C). Las imágenes corresponden a las diferentes exploraciones realizadas a pacientes con enfermedad de Chagas diagnosticados en la URMTM.

Las manifestaciones en vesícula biliar y conductos biliares en la enfermedad de Chagas son frecuentes. Varios investigadores coinciden en que la incidencia de colelitiasis es mayor en pacientes con enfermedad de Chagas (Oliveira LC, 1997), (Palmero HA, 1982). Pinotti y colaboradores, informaron de una incidencia del 8.4% de litiasis biliar en pacientes con megacolon chagásico (Pinotti HW, 1980). La reducción en el número de neuronas en la pared de la vesícula biliar podría estar al origen del aumento de prevalencia del megacolédoco y megavesícula en esta enfermedad (Oliveira LC, 1997), (Rocha A, 1985).

Las alteraciones digestivas se dan en menor frecuencia y menor gravedad que las alteraciones cardíacas, aunque suponen un gran sufrimiento para las personas afectadas con un importante deterioro de su calidad de vida.

Figura 10: Imagen radilógica con contraste (TEGD) en paciente con megaestómago

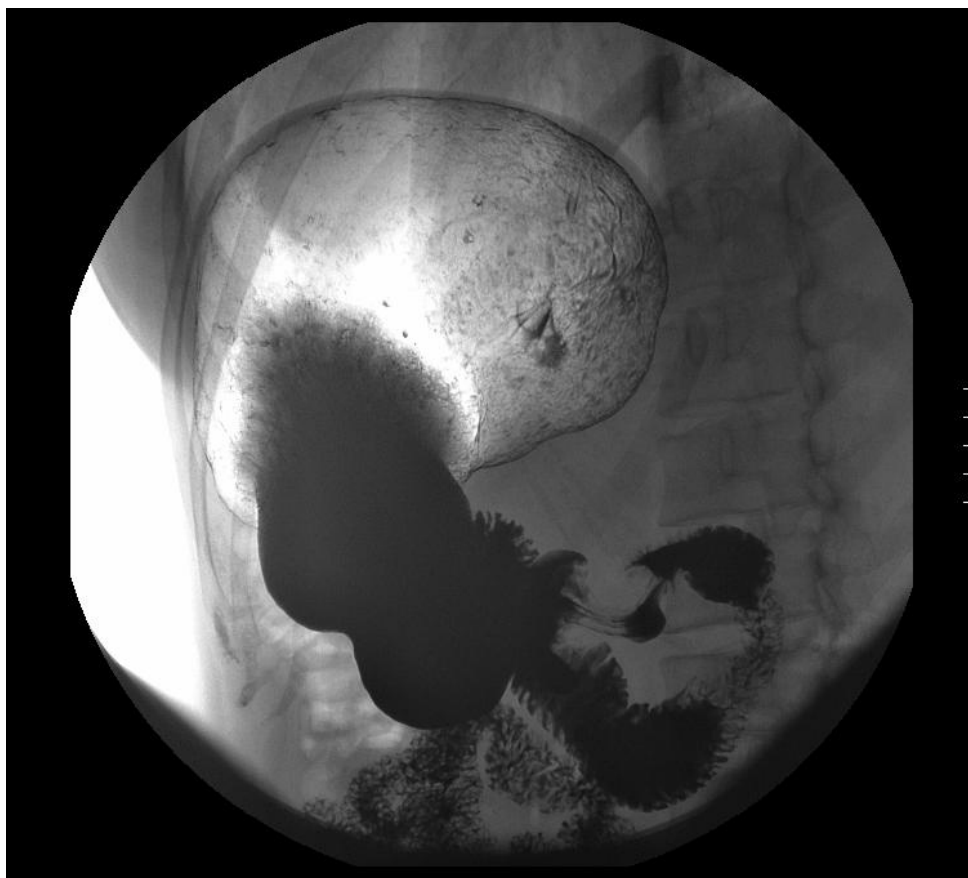


Imagen de megaestomago en paciente URMT (no fue incluido en resultados por haber sido diagnosticado fuera del periodo de estudio).

1.5.2. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas reviste unas características especiales debido a que, según la etapa en la que se encuentre el paciente se utilizará técnicas de búsqueda del parásito, o bien técnicas de detección de parásitos.

La primera fase de la enfermedad, la fase aguda, se caracteriza por una parasitemia elevada, detectable por medios parasitológicos directos. La parasitemia desciende paulatinamente y se instaura la fase crónica (asintomática o sintomática). En esta fase la parasitemia persiste pero es

difícilmente detectable. En fase crónica hay una elevada producción de anticuerpos específicos de tipo IgG que son fácilmente detectables por técnicas serológicas. Estos anticuerpos, en la mayoría de los pacientes estarán presentes durante toda la vida.

1.5.2.1. Diagnóstico parasitológico

Durante la fase aguda de la enfermedad existen numerosos parásitos en sangre periférica y es posible detectarlos mediante pruebas parasitológicas directas (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2002).

La observación mediante microscopía de sangre periférica en fresco entre portaobjetos y cubreobjetos, permite distinguir fácilmente la presencia del parásito debido a sus rápidos movimientos entre las células sanguíneas (Silvia Vega Chirinos, 2006).

Las extensiones de sangre periférica y la gota gruesa, adecuadamente teñidas, permiten observar las características morfológicas del parásito. Cuando el nivel de parasitemia es bajo es necesario usar técnicas de concentración, como son el método de Strout (Strout RG, 1962) o el microhematocrito en los recién nacidos (Freilij H, 1983).

Con el examen en fresco se logra detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda. Con los métodos de concentración, ese porcentaje se eleva a más del 95%, siempre que no hayan transcurrido más de 30 días desde el inicio de los síntomas (Luquetti AO, 2000).

El xenodiagnóstico y el hemocultivo (disponibles sólo en laboratorios especializados) son métodos clásicos, cuya sensibilidad depende del grado de parasitemia del paciente. En la actualidad se dispone de un xenodiagnóstico artificial que se puede recomendar en lugar del xenodiagnóstico habitual, ya

que la sensibilidad es la misma que con el xenodiagnóstico tradicional y se evita la exposición directa del paciente al triatomino. Ambos métodos, además de su interés diagnóstico, son herramientas de gran utilidad para el aislamiento de cepas de *T. cruzi* y posteriores estudios de genética de poblaciones. Otra opción para la detección de *T. cruzi* es la inoculación en ratones, aunque se emplea fundamentalmente en investigación.

En los últimos años, la detección de ADN mediante la PCR se ha convertido en una alternativa; aunque su realización requiere un tiempo superior al empleado en la observación directa, es inferior al necesario para detección de la presencia del parásito mediante xenodiagnóstico y hemocultivo. Existen numerosas dianas moleculares que permiten la detección específica de *T. cruzi*. En diagnóstico, las dianas más utilizadas son la región variable del ADN del minicírculo del kinetoplasto y la secuencia repetida de 195 pares de bases del ADN satélite. Como ambas se encuentran representadas en un número de copias muy similar (10^4 copias), las diferencias en el límite de detección dependen de la optimización de cada reacción. Sin embargo, la sensibilidad también depende del grado de parasitemia del paciente. Un resultado positivo mediante PCR confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta, siendo necesario realizar pruebas serológicas (Britto C. 1993), (Britto CC, 2009).

La PCR cuantitativa en tiempo real todavía no es muy utilizada en el diagnóstico habitual, debido a que la determinación de la carga parasitaria es útil, principalmente, en la etapa aguda y en el seguimiento de infecciones experimentales.

1.5.2.2. Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico se basa en la determinación de inmunoglobulinas G (IgG) totales anti-*T. cruzi*. Se denomina convencional cuando se emplea como antígeno todo el parásito (Inmunofluorescencia indirecta [IFI]) o una mezcla compleja de antígenos de parásito (hemoaglutinación indirecta [HAI], ensayos inmunoenzimáticos [ELISA]). El diagnóstico serológico es no convencional cuando los antígenos son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2002).

Entre los diferentes test comerciales disponibles, los más empleados son la hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta y ensayos inmunoenzimáticos.

Actualmente, no existe un “patrón de oro” que alcance el 100% de sensibilidad y especificidad, por lo que el diagnóstico serológico de certeza se basa en la concordancia de, al menos, dos técnicas de distinto principio y antígeno (OMS). Cuando los resultados son discordantes, es necesario realizar otras pruebas de confirmación y diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden producir reacciones falsamente positivas.

Debido al antígeno empleado en estas técnicas convencionales, es frecuente encontrar reacciones cruzadas con otros tripanosomátidos como *Leishmania* spp o *Trypanosoma rangeli* (Frank F M, 2003) (Ramirez L E, 2002). Otro de los inconvenientes de la serología convencional, es la falta de capacidad para evaluar a los pacientes tras el tratamiento, ya que los anticuerpos detectados son de larga duración y la seroconversión no ocurre tras varios años después del tratamiento (Viotti R, 2006).

Con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico serológico y evitar la reactividad cruzada, cada vez más, se emplean técnicas ELISA que utilizan proteínas recombinadas, antígenos purificados o péptidos sintéticos como antígeno. Recientemente, se han descrito péptidos sintéticos que son reconocidos de forma específica por los sueros de los pacientes con enfermedad de Chagas y tendrían utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento a corto plazo (Fernández-Villegas A, 2011). Otros marcadores permiten, además del diagnóstico, el conocimiento del estado del paciente. Así, los títulos de anticuerpos frente al epítipo 3973, son mayores en los pacientes en fase crónica sintomática (alteraciones cardiacas o digestivas) que en fase crónica asintomática (Thomas MC, 2012).

1.6. Cribado y diagnóstico de pacientes en países no endémicos

El procedimiento que seguiremos será diferente en función de la situación ante la que nos encontremos.

1.6.1. Donantes de sangre y/o de órganos y tejidos.

Desde septiembre de 2005, la legislación española en el Real Decreto 1088/2005 (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005), establece la necesidad de realizar un cribado universal en todos los donantes con riesgo de estar infectados por *T. cruzi*, entre los que se incluye a personas nacidas en áreas endémicas, nacidas de madre nativa de zona endémica, y aquellos que han recibido una transfusión o han pasado largos periodos de tiempo (un mes o más en áreas rurales principalmente) en área endémica.

Además, el 14 de marzo de 2008 se publicó el Plan Nacional de Sangre de Cordón, donde se recogen las mismas recomendaciones para todo potencial donante.

Para la realización del cribado se recomienda un test con alta sensibilidad (ELISA) (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2002).

1.6.2. Transmisión congénita.

Debido a la posibilidad de transmisión vertical y a que la enfermedad de Chagas congénita es asintomática en más del 90% de los casos, sería recomendable realizar un test serológico convencional a aquellas gestantes procedentes de zona endémica. En caso de resultado positivo se hace necesario confirmarlo con otro test convencional.

En los niños de madres seropositivas, los test serológicos convencionales no son útiles para realizar un diagnóstico temprano de Chagas congénito, ya que las IgG anti-*T. cruzi* en el recién nacido durante los primeros 6-9 meses de vida pueden ser de origen materno, y la detección de anticuerpos IgM no ofrece resultados satisfactorios (Murcia L, 2012) (Freilij H, 1995) (Blanco SB, 2000). Por esto, además de la serología, siempre que sea posible se deben realizar test parasitológicos como el microhematocrito o la PCR. La presencia del parásito y/o una PCR positiva para *T. cruzi* en sangre del recién nacido es criterio diagnóstico de Chagas congénito.

Determinadas Comunidades Autónomas (Comunidad Valenciana y Cataluña) ya realizan el cribado de la enfermedad de Chagas en gestantes procedentes de zona endémica, o están en trámites de modificar los protocolos que regulan dichos controles del embarazo (Barona-Vilar C, 2011) (Basile L, 2011).

1.6.2.1. Confirmación de sospecha clínica.

El diagnóstico de enfermedad de Chagas se realizará con ensayos que posean una alta especificidad para evitar falsos positivos; para ello utilizaremos

dos test serológicos convencionales. Si el resultado entre ambas técnicas es discordante, se realizará un tercer test, convencional o no convencional (OMS: Organización Mundial de la Salud, 2002).

1.7. Conducta terapéutica y seguimiento en pacientes con enfermedad de Chagas

1.7.1. Tratamiento de los síntomas cardíacos

La cardiopatía chagásica comparte las indicaciones terapéuticas de otras miocardiopatías de distinto origen. Los pacientes pueden precisar diuréticos para los síntomas congestivos. Está indicado el bloqueo neurohormonal con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, betabloqueantes y antialdosterónicos en función del grado de afectación y la clase funcional (Chiale PA, 1984). El trasplante cardíaco es también una opción terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria.

Al ser muy frecuentes los fenómenos trombóticos y embólicos en los pacientes con enfermedad de Chagas, en algunos casos puede ser útil el uso de fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes para la prevención de los accidentes tromboembólicos.

El deterioro del sistema de conducción y las bradiarritmias pueden precisar de la implantación de marcapasos. En pacientes con arritmias ventriculares complejas o disfunción sistólica severa puede considerarse el implante de un dispositivo cardioversor-desfibrilador. En caso de arritmias ventriculares frecuentes el antiarrítmico de elección es la amiodarona y puede asimismo considerarse la ablación por radiofrecuencia del sustrato anatómico (Sosa E, 1987). El dolor anginoide debe ser diferenciado de aquel causado por una cardiopatía isquémica asociada y tratarlo en consecuencia.

A todos estos pacientes se les debe derivar a un especialista en cardiología y a un centro especializado en enfermedades importadas. La derivación del paciente debe estar coordinada por su médico de familia, que es quien valorará inicialmente al paciente.

1.7.2. Tratamiento de los síntomas digestivos

Una vez que la enfermedad ha progresado, no existen fármacos eficaces y el tratamiento tiene como objetivo la reducción de los síntomas. El esófago chagásico puede responder a los nitratos, a la dilatación con balón o, en última instancia a la miotomía a nivel de la unión gastroesofágica. Es un tratamiento paliativo, con un objetivo de disminuir la presión del esfínter esofágico, mejorar el vaciado esofágico y el alivio de los síntomas tales como la disfagia, odinofagia y el reflujo gastro-esofágico (Ahmed A, 2008), (Campos GM, 2009). El tratamiento del megacolon chagásico es eminentemente quirúrgico (Sousa AG, 1985).

1.7.3. Tratamiento antiparasitario

Los fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas son: nifurtimox y benznidazol, cuya actividad anti-*T. cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de cuatro décadas (Jannin J, 2007). El resto de fármacos, cuya utilidad es discutida para tratar la enfermedad de Chagas aguda, tales como el alopurinol, el fluconazol o el itraconazol, han sido estudiados en animales de laboratorio, y en menor medida en humanos (Muñoz MJ, 2011).

En los países de América Latina se considera el benznidazol como el fármaco más indicado, siendo el único autorizado en España. Se trata de un

medicamento no disponible en farmacia y debe tramitarse su obtención a través de medicación extranjera.

La dosis oral recomendada para el benznidazol es de 5 a 7 mg/kg/día en dos o tres tomas, durante 60 días en adultos (Mark Abramowicz, 2004). En niños de uno a diez años se administra 10 mg/kg de peso y día en 2 dosis durante 60 días. En el tratamiento con nifurtimox, la dosis diaria aconsejada para el adulto es de 8 a 10 mg/kg, para los adolescentes es de 12,5 a 15 mg/kg y para los niños de uno a diez años, es de 15 a 20 mg/kg. El fármaco se administra por vía oral, en cuatro tomas diarias durante 90 a 120 días (Mark Abramowicz, 2004).

Una de las limitaciones del tratamiento de la enfermedad de Chagas, es la alta tasa de efectos adversos asociada a estos fármacos. Las reacciones adversas son una causa frecuente de suspensión del tratamiento, pudiendo presentarse hasta en el 40% de los pacientes tratados con benznidazol (Carrilero B, 2011) y el 61% en el tratamiento con nifurtimox (Murcia L, 2012).

Algunos efectos adversos al benznidazol son neuropatía periférica, reacciones cutáneas más o menos severas y granulocitopenia. Los efectos secundarios habituales del nifurtimox son: dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito y pérdida de peso. Las posibles reacciones neurológicas son: inquietud, desorientación, pérdida de memoria, insomnio, espasmos, parestesias, polineuritis y convulsiones, que desaparecen al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

El tratamiento temprano de la enfermedad de Chagas congénita presenta una buena repuesta terapéutica, con índices de curación cercanos al 100%. Ambos fármacos son activos en la fase aguda, y ayudan a controlar la

enfermedad y disminuyen la probabilidad de paso a la cronicidad (Andrade AL, 1996), (Sosa Estani S, 1998), (Schijman AG, 2003). En la actualidad, se desconoce la eficacia del tratamiento durante la fase crónica de la infección. El criterio de “cura” es la negativización las pruebas serológicas (Cançado JR, 1999). Sin embargo, la negativización de los títulos de anticuerpos en los pacientes crónicos no ocurre antes de 8 o 10 años después del tratamiento y en una proporción de pacientes no superior al 15% (Viotti R, 2006).

El consenso actual es tratar con benznidazol o nifurtimox a toda persona infectada con *T. cruzi* hasta los 18 años de edad. El tratamiento debe ofrecerse a los adultos de 19-50 años que no presenten cardiopatía chagásica avanzada y es opcional en los pacientes mayores de 50 años, debido a que el beneficio del tratamiento no ha sido demostrado en esta población (Bern C, 2007).

El tratamiento de las mujeres en edad fértil parece ser una vía eficaz para la prevención de la transmisión congénita. Recientes estudios ponen de manifiesto que entre la descendencia de aquellas madres que, tras haber sido tratadas, presentan un resultado de PCR negativo durante el embarazo no ocurre transmisión vertical (Murcia L, 2012)

1.8. Prevención

Debido a la escasa eficacia del tratamiento farmacológico y a la inexistencia de una vacuna, el control de la transmisión por *T. cruzi* en países endémicos depende necesariamente de la disminución de la población domiciliaria del vector, a través de los programas de fumigación con insecticidas, mejoras de las condiciones de la vivienda y sensibilización de las personas vulnerables. Estas medidas y el cribado serológico de donantes de sangre, han disminuido de manera notable la transmisión del parásito en muchos países endémicos. Es aconsejable que los turistas y cooperantes en

zonas rurales en países endémicos no durmieran en casas con condiciones de riesgo. Las mosquiteras y los repelentes de insectos son útiles para impedir la transmisión de la enfermedad.

A causa del aumento de la inmigración procedente de zonas endémicas, en Europa y especialmente en España, esta enfermedad se ha convertido en los últimos años en una enfermedad emergente y cobra importancia por el potencial problema de salud pública que representa. Debido al poco conocimiento que existe acerca de esta enfermedad es muy importante para los técnicos de salud disponer de información práctica sobre ella. La identificación de las personas infectadas permitiría hacer un seguimiento electrocardiográfico periódico con el fin de identificar perturbaciones de mal pronóstico del ritmo cardíaco y derivar dichos pacientes a un especialista.

Otra motivación del cribado es la posibilidad de transmisión congénita. La transmisión congénita puede ocurrir de una generación a otra, lo cual permite la propagación incontrolada de la enfermedad de Chagas en área no endémica. De este modo resulta fundamental el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres en edad fértil como medida de prevención de la transmisión vertical del parásito a sus descendientes (Murcia L, 2012). Así como, la identificación de factores de riesgo en gestantes chagásicas y factores inmunológicos de diagnóstico precoz y pronóstico de la enfermedad de Chagas en recién nacidos de madres infectadas. La prevención y la detección temprana de la principal vía de transmisión de *T. cruzi* en áreas no endémicas probablemente contribuirá a la erradicación de la enfermedad de Chagas.

2. Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El actual flujo migratorio de personas procedentes de América Latina hacia España, ha hecho de la enfermedad de Chagas una parasitosis emergente en nuestro entorno. Dado que los pacientes están fuera de la posibilidad de reinfectarse por agentes externos, el conocimiento de las características clínicas de estos será de gran utilidad para el manejo de la enfermedad.

Esta tesis tiene como objetivo estudiar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con enfermedad de Chagas en la Región de Murcia.

2.2. Objetivos específicos

1. Describir el patrón epidemiológico de la Enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia.
2. Diagnosticar mediante técnicas serológicas y parasitológicas los pacientes con Enfermedad de Chagas en la Región de Murcia.
3. Estudiar el perfil clínico de la Enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia.
4. Estudiar los efectos secundarios en los pacientes con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol y nifurtimox.

3. Materiales y métodos

3. Materiales y métodos

3.1. Población de estudio

Este es un estudio retrospectivo de carácter descriptivo (Estudio descriptivo observacional de corte transversal) que incluye 2760 personas procedentes de regiones de Latinoamérica donde la enfermedad de Chagas es endémica, así como niños nacidos en España de madre latinoamericana (criterios de inclusión). Dichas personas fueron consultadas en la Unidad Regional de Medicina Tropical de la Región de Murcia (URMTM) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca entre enero de 2007 y diciembre de 2010.

Todos los pacientes infectados con *T. cruzi* fueron evaluados clínicamente por una anamnesis completa de los antecedentes familiares, personales y epidemiológicos. Además se les interrogó sobre la presencia de signos y síntomas sugestivos de enfermedad de Chagas y se les sometió a un examen físico general.

A todos aquellos pacientes con serología positiva, y que no habían recibido previamente tratamiento antiparasitario, se les propuso un tratamiento con benznidazol. Los criterios de inclusión se hallan recogidos en la tabla 2 (Bern C, 2007). Se consideró como contraindicación absoluta para comenzar el tratamiento con benznidazol el embarazo, el fallo renal y la insuficiencia hepática grave. En los casos en que hubo intolerancia grave a benznidazol o cuando este no estuvo disponible durante varios meses los pacientes fueron tratados con nifurtimox según de detalla más adelante en este capítulo de materiales y métodos. Los datos fueron recogidos en una encuesta clínico-epidemiológica realizada a pacientes consultados en la Unidad Regional de Medicina Tropical (anexos 1, 2 y 3).

3.2. Diagnóstico de la infección por *T. cruzi*

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se hizo en base a los siguientes criterios:

Antecedente epidemiológico compatible: el paciente debe tener por lo menos un antecedente epidemiológico que haya hecho posible la transmisión de *T. cruzi* a través de cualquiera de las vías de infección descritas (personas originarias o hijos de madres originarias de zonas endémicas; viajeros con estancias en área endémica y estilo de vida de riesgo de infección).

Diagnóstico serológico: el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* fue evaluada de acuerdo con la OMS. Se realizaron dos pruebas serológicas que utilizan antígenos diferentes: la inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Inmunofluor Chagas Biocientífica SA. Argentina) y el ELISA *T. cruzi* (Ortho diagnóstico clínico, USA). Ambos se utilizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Los pacientes con resultados positivos en ambas pruebas serológicas fueron considerados infectados por *T. cruzi*.

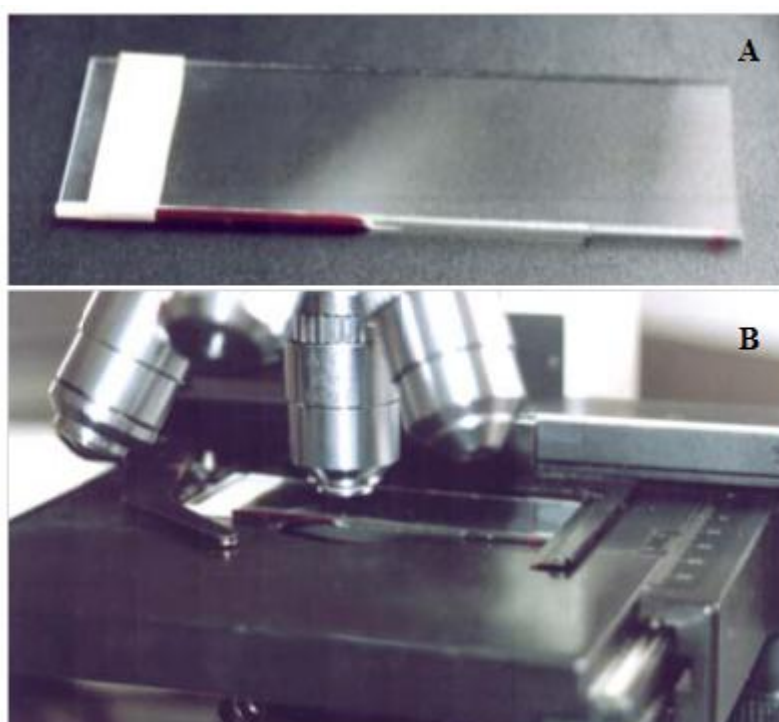
Diagnóstico parasitológico: se considera infectadas a todas las personas con un resultado parasitológico positivo.

En caso de sospecha de enfermedad de Chagas congénita a los recién nacidos se les realizó un estudio parasitológico mediante microscopia. En primer lugar mediante un examen en fresco que consiste en examinar directamente con el microscopio una gota de sangre de la persona con sospecha de infección. Es la prueba más sencilla, rápida y económica que permite demostrar la presencia del parásito en la forma aguda o congénita de la enfermedad de Chagas. En estos casos el rendimiento del examen es bueno y la prueba es útil cuando la parasitemia es elevada. Además en los casos de

sospecha de enfermedad de Chagas congénita se les toma una muestra de sangre para la detección del parásito mediante la técnica de microhematocrito con tinción de giemsa.

Esta técnica consiste en separar los elementos de la sangre por centrifugación en capilares. Los parásitos de la muestra se concentran en la interfase que aparece entre los glóbulos rojos y el plasma (figura 11). El resultado parasitológico positivo confirma la infección, pero el resultado negativo no la descarta, por lo que es necesario realizar pruebas serológicas.

Figura 11. Técnica de microhematocrito



A. Separación de los elementos sanguíneos por gradiente de densidad. **B.** Observación directa con el microscopio de la interface plasma células.

A todo recién nacido de madre seropositiva se les tomó muestra de sangre y se realizó un cultivo en ratones BALB/c. Esta técnica consiste en inocular sangre de recién nacidos con sospecha de enfermedad de Chagas

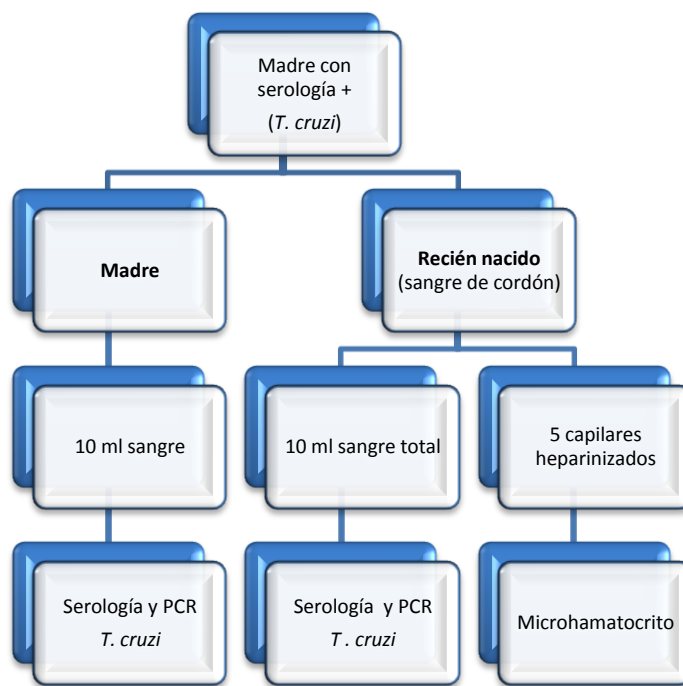
congénita en ratones inmunodeprimidos con la finalidad de amplificar el número de parásitos presentes y confirmar el diagnóstico. Presenta una sensibilidad alta en los casos agudos y congénitos. La limitación de la prueba está en el prolongado tiempo de incubación que se requiere (hasta dos meses) para emitir el informe del resultado.

La lectura se hace para detectar el movimiento característico de los epimastigotes sea en fresco o tras tinción de giemsa. De esta forma se consigue observar en el microscopio la forma típica, el núcleo de color azul violeta y el kinetoplasto más denso y oscuro. Con este procedimiento se visualiza el parásito sea aislados, sea agrupado a modo de rosetas.

Diagnóstico molecular: la detección del parásito se realizó mediante técnicas moleculares; en concreto la ampliación del ADN del minicírculo del kinetoplasto de *T. cruzi* en muestras de sangre periférica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés polymerase chain reaction). En recién nacidos la PCR se realizó con muestras de sangre de cordón.

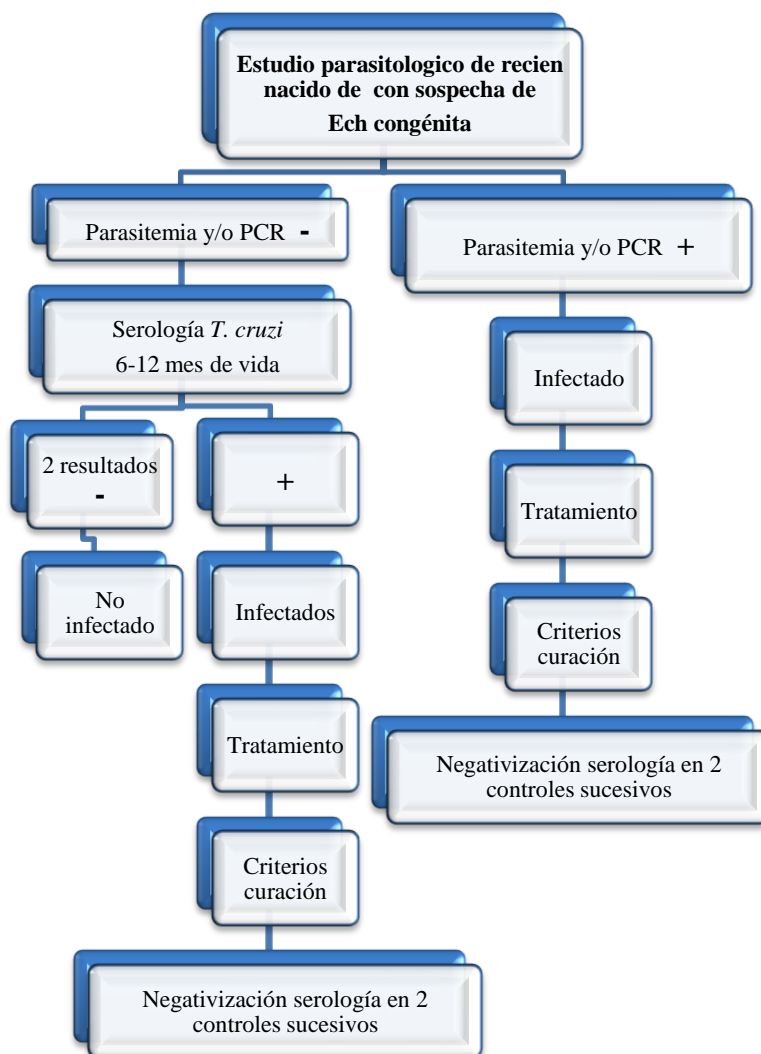
Criterios diagnósticos de la enfermedad de Chagas congénita: los criterios que se tuvieron en cuenta para considerar un caso como enfermedad de Chagas congénita incluían a niños nacidos en España o fuera de zona endémica, hijo de madre seropositiva para *T. cruzi* y que presente uno o varios de los siguientes criterios: demostración del agente infectante sea por la visualización del protozoo por microscopía óptica, siendo la técnica del microhematocrito (MH) la más empleada, la otra técnica es la de la PCR. Para ello se estableció un protocolo de recogida de muestras en paritorio en niños de madres latinoamericanas con sospecha o infección confirmada por *T. cruzi* (figura 12).

Figura 12. Protocolo de recogida de muestras en paritorio en gestantes con sospecha de enfermedad de Chagas



En la figura 13 se esquematiza la metodología a seguir para el diagnóstico del Chagas congénito. Si el niño tuvo MH o PCR negativo en las primeras semanas se debe realizar serología a partir de los 6 meses hasta los 12 meses de edad. Si en ese momento presenta anticuerpos específicos se considera infectado, en caso contrario se lo considera libre de infección.

Figura 13. Manejo de la enfermedad de Chagas congénita



3.3. Recogida de datos demográficos

Los pacientes con resultado positivo en dos técnicas serológicas se consideraron infectados, por lo que se les realizó una anamnesis para estudiar la presencia de síntomas sugerentes de patología relacionada con la enfermedad de Chagas.

En el estudio se han considerado variables demográficas como edad, sexo, país de procedencia, área geográfica de procedencia, lugar de residencia en país de origen (Rural/Urbano), tiempo de residencia en España en años. Hemos agrupado los pacientes en tramos de edad. La edad pediátrica de 0-14 años, los jóvenes de 15-29 años, los adultos jóvenes de 30-44 años, los mayores de 45-59 años y sénior de 60 años o más. Los pacientes han sido agrupados de esta manera para analizar las complicaciones de esta enfermedad en función de la edad. También se tuvo en cuenta el área de salud de residencia en la Región de Murcia.

3.4. Clasificación clínica de los pacientes con cardiopatía chagásica crónica

3.4.1. Clasificación de las afecciones cardiacas basada en los síntomas

Durante la fase crónica de la enfermedad, la mayoría de los afectados no saben que tienen la infección, muchos de ellos pueden no presentar síntomas. Así, fueron considerados los síntomas de insuficiencia cardíaca que pueden indicar una cardiopatía tales como disnea, disnea paroxística nocturna, ortopnea, edema de extremidades inferiores, etc. A base de estos síntomas elaboramos una escala (escala de síntomas cardiacos) según la presencia o ausencia de cada uno de estos síntomas, de manera que para clasificar a los pacientes basándonos exclusivamente en la sintomatología cardíaca, se asignó un valor de 1 a la presencia de cada uno de los síntomas y cero a la ausencia de algún síntoma clínico que evoque afectación cardíaca. La suma total nos da el valor de esta clasificación que aumenta en función de la gravedad de la afectación cardíaca. Siendo 0 en aquellos pacientes sin sintomatología cardíaca, 1 en aquellos que presentaron un solo síntoma, 2 en aquellos con dos síntomas,

3 en aquellos pacientes que presentaron tres síntomas y 4 en aquellos pacientes con 4 síntomas.

Tabla 1. Escala NYHA para la valoración funcional de insuficiencia cardíaca

Clase I

No se experimenta limitación física al movimiento, no aparecen síntomas con la actividad física rutinaria, a pesar de haber disfunción ventricular (confirmada por ejemplo, por ecocardiografía).

Clase II

Ligera limitación al ejercicio, aparecen los síntomas con la actividad física diaria ordinaria (por ejemplo subir escaleras) resultando en fatiga, disnea, palpitaciones. Desaparecen con el reposo o la actividad física mínima, momento en que el paciente se está más cómodo.

Clase III

Marcada limitación al ejercicio. Aparecen los síntomas con las actividades físicas menores (como el caminar). Desaparecen con el reposo.

Clase IV

Incapacidad para realizar cualquier actividad física. Aparecen los síntomas aun en reposo.

Actualmente se recomienda clasificar la sintomatología cardíaca según el grado de insuficiencia cardíaca que produce en el paciente. Así la escala comúnmente utilizada es la escala NYHA (New York Heart Association) (Goldman L, 1981), que consiste en una valoración funcional de insuficiencia cardíaca (tabla 1). Comúnmente utilizada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca (I.C.), fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones, la última en 1994. La escala NYHA provee una manera sencilla, basada en un sistema de puntuación, información que permite

documentar la gravedad de los síntomas. Designa 4 clases funcionales (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos.

Esta escala se basa en la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea que, por lo general, acompaña a la insuficiencia cardíaca.

Además, para el estudio de la afectación cardíaca los pacientes fueron remitidos al cardiólogo que los examinó, realizó un electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax (Rx. tórax) y un ecocardiograma. En aquellos casos que el cardiólogo estimó necesario, se les realizó un Holter de 24 horas para precisar mejor los detalles de las alteraciones electrocardiográficas. En algunos casos también se les realizó una resonancia magnética nuclear cardíaca para valorar la presencia de fibrosis miocárdica.

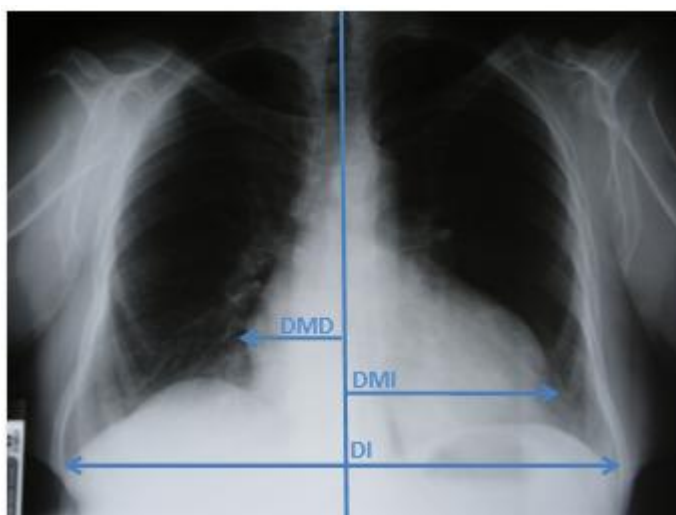
3.4.2. Criterios de cardiomegalia

Para descartar una cardiomegalia radiológica se calculó el índice cardiotorácico (ICT) (figura 14). Este dato se obtiene de la placa de tórax posteroanterior, definiéndose la cardiomegalia como un ICT superior a 0,5. Siendo el ICT la relación entre el diámetro transversal máximo del corazón (DMD + DMI) dividido por la anchura máxima del tórax (DI). Como se muestra en la figura 14 para obtener estas medidas, se traza una línea vertical en la radiografía a través del punto medio de columna desde el esternón hasta el diafragma.

El diámetro transversal máximo del corazón se obtiene sumando la distancia mayor desde el borde cardíaco derecho (DMD) hasta la línea media y la distancia mayor desde el borde cardíaco izquierdo (DMI) hasta la línea

media. El valor de esta suma se divide por el diámetro transverso del tórax (DI). Los valores normales del diámetro transverso del corazón varían con el tamaño del individuo: desde 10 cm para un paciente delgado y pequeño hasta 16,5 cm para una persona gruesa y alta. Se considera como límite superior de la normalidad las medidas que exceden en un 10% de las expuestas, siendo el valor medio 0,44 (García Robles JA, s.f.).

Figura 14. Cálculo de Índice Cardiotorácico (ICT).



DMD: diámetro máximo derecho; DMI: diámetro máximo izquierdo; DI: diámetro interno torácico

$$\text{Índice CT} = \frac{\text{DMD} + \text{DMI}}{\text{DI}}$$

En este estudio hemos considerado también como cardiomegalia la dilatación de una o más cavidades cardíacas determinada mediante ecocardiografía; es decir, cuando se observa aumento de los diámetros telesistólico y telediastólico, la geometría ventrículo es esférica en lugar de elipsoide, hay disminución de la función sistólica global (fracción de eyección) o el espesor parietal está disminuido.

3.4.3. Valoración de las arritmias cardiacas

A todo paciente con infección por *T. cruzi* confirmada por serología se le realizó un ECG convencional de 12 derivaciones, con un registro largo de 30 segundos. En la fase crónica de la infección las alteraciones electrocardiográficas preceden en años a la aparición de los síntomas y de cardiomegalia. Aunque no existe un patrón electrocardiográfico patognomónico, estas alteraciones, especialmente el bloqueo de rama derecha (figura 7 E), aislado o asociado a hemibloqueo anterior izquierdo, lo consideramos indicativo de cardiopatía chagásica crónica.

3.4.4. Valoración de la disfunción ventricular

El ecocardiograma es una técnica no invasiva de amplia difusión, y muy útil para valorar la función ventricular. A todos nuestros pacientes se les realizó un ecocardiograma como técnica de rutina. La técnica incluye un corte transversal (para el análisis segmentario de la región inferoposterior) y otro apical de dos cámaras; también incluye cortes intermedios entre dos y cuatro cámaras (para detectar la posible existencia de aneurismas apicales). Se valora con especial atención la región posteroinferior del ventrículo izquierdo (VI), incluyendo el ápex cardíaco, en busca de hipocinesias o acinesias segmentarias y de aneurismas apicales (figura 7 B).

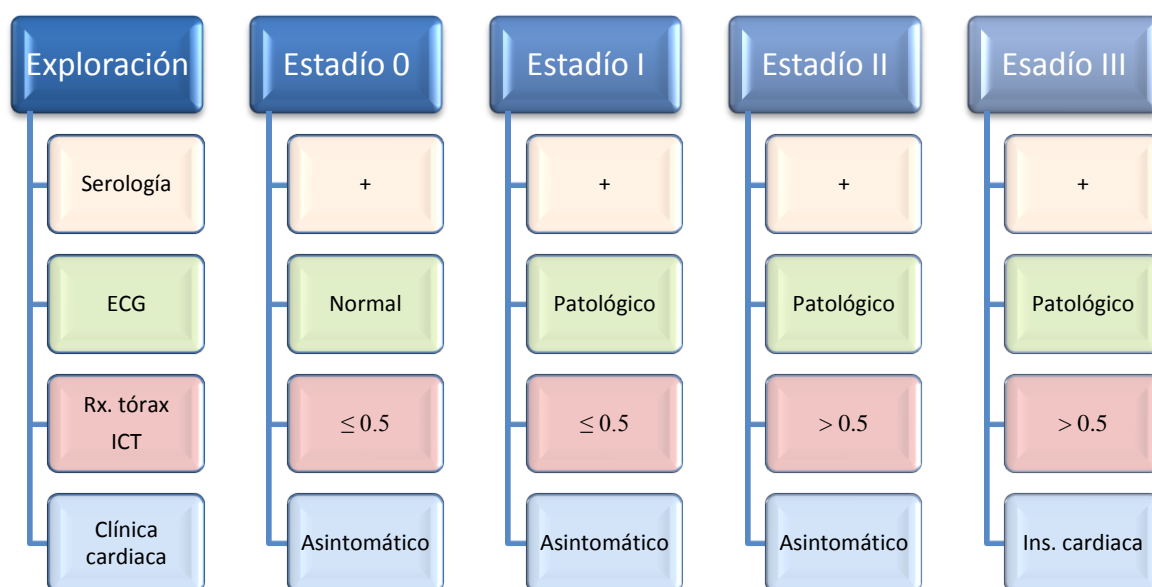
3.4.5. Resonancia magnética nuclear

En los casos que el cardiólogo estimo necesario, se practicó una resonancia magnética nuclear cardíaca (RMN). La resonancia magnética cardíaca se utilizó como una herramienta valiosa para diagnosticar la existencia de fibrosis miocárdica.

3.4.6. Clasificación de Kuschnir

Los pacientes en estadio crónico fueron clasificados en función de su grado de afectación cardiaca siguiendo la escala de Kuschnir (Kuschnir E, 1985) (figura 15). Así, se definieron como grupo 0 a pacientes con serología positiva, ECG normal, sin cardiomegalia y asintomáticos.

Figura 15. Clasificación de la cardiopatía chagásica crónica según Kuschnir



Grupo I, pacientes con serología positiva y ECG patológico, especialmente portadores de alteraciones de conducción intraventricular y/o extrasistolia ventricular, sin cardiomegalia ni insuficiencia cardiaca. Grupo II, pacientes que, además de la serología y de las alteraciones electrocardiográficas, presentaron cardiomegalia moderada sin síntomas ni signos de insuficiencia cardiaca. Grupo III, pacientes con insuficiencia cardiaca clínica. En nuestro estudio se consideraron con insuficiencia cardiaca aquellos pacientes que en la escala NYHA estaban en clase II, III y IV.

3.4.7. Clasificación de las afectaciones cardiacas basada en las exploraciones complementarias

En base a los resultados de las exploraciones complementarias de rutina (radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía) elaboramos una escala de clasificación que es el resultado de la suma de los valores obtenidos en cada una de las exploraciones. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos (0, 1, 2 y 3) en función del número de exploraciones cardiológicas en las que presentaron alteraciones. Se consideraron con una puntuación 0 en la escala de exploraciones cardiológicas de rutina cuando los resultados de todas ellas eran normales, el valor era 1 si solo una de ellas estaba alterada, siendo el valor 2 cuando dos de ellas estaban alteradas y de 3 cuando las tres exploraciones ponían de manifiesto alguna alteración.

3.5. Estudio de las afectaciones digestivas

A todos los pacientes seguidos en la consulta de medicina tropical con el diagnóstico de enfermedad de Chagas se les interrogó sobre los signos y síntomas más frecuentes relacionados con una afección de órganos diana digestivos (esófago y colon). Entre estos signos y síntomas destacaban la disfagia, odinofagia, el reflujo gastroesofágico (RGE), epigastralgia, todos ellos relacionados con una afección esofágica. También se les interrogó sobre la presencia de estreñimiento y distensión abdominal, relacionados con una afección cólica.

3.5.1. Clasificación de las afectaciones digestivas basada en los síntomas

Con 4 de estos signos (disfagia, RGE, distensión abdominal y estreñimiento) elaboramos una escala para evaluar la intensidad de la

afectación de órganos diana. Para la clasificación de los pacientes teniendo en cuenta los síntomas digestivos, se atribuyó una puntuación de 1 a la presencia de cada uno de los síntomas y cero a su ausencia. La escala de síntomas digestivos, es el resultado de la suma de cada uno de los síntomas. Con esta escala se valoró la extensión de la afectación digestiva. Los pacientes sin sintomatología, según estos criterios, recibieron una puntuación 0, aquellos con un solo síntoma recibieron una puntuación de 1, siendo el valor 2 cuando presentaba dos síntomas digestivos, el valor fue de 3 cuando el paciente presentó tres síntomas y la puntuación fue de 4 en aquellos pacientes con todos los síntomas descritos.

3.5.2. Clasificación de las afectaciones digestivas basada en las exploraciones complementarias

A los pacientes se les realizó un estudio radiológico con contraste para poner de manifiesto la presencia de lesiones en el aparato digestivo. En este estudio radiológico se incluyó el tránsito esofagogastroduodenal (TEGD) y el enema opaco (EO).

El TEGD se realizó en búsqueda de una afección esofágica y un enema opaco para el diagnóstico de megacolon fundamentalmente. En base a los resultados de las exploraciones complementarias digestivas de rutina (EO y TEGD) elaboramos una escala de clasificación. Esta escala es el resultado de la suma de los valores obtenidos en cada una de las exploraciones. Siendo la puntuación de 0 para en aquellas cuyo resultado fue normal y 1 en aquellas que el resultados fue anormal. Se consideraron con una puntuación 0 en la escala de exploraciones digestivas de rutina cuando los resultados de todas ellas eran normales, el valor era 1 si solo una de ellas estaba alterada, siendo el valor 2 cuando dos de ellas estaban alteradas.

No se tuvieron en cuenta en esta escala, aunque en algunos casos a criterios del especialista se realizaron, exploraciones digestivas tales como ecografía abdominal, fibroscopia, manometría esofágica y tomografía axial computarizada.

3.6. Tratamiento antiparasitario específico

A la hora de decidir un protocolo para el tratamiento antiparasitario específico, en primer lugar y siguiendo criterios clínicos, se decidió a quien someter a dicho tratamiento; para ello utilizamos los criterios de la American Medical Association (Bern C, 2007), que figuran en la tabla 2 de recomendaciones para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. Estas recomendaciones están basadas en criterios tales como la edad del paciente, la fase de la enfermedad y forma clínica de la enfermedad.

3.6.1. Tratamiento con benznidazol

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con benznidazol a la dosis de 5-7 mg/Kg/día en tres tomas diarias durante 60 días, según las recomendaciones de The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (The Medical Letter, 2004). En adultos la dosis diaria se incremento gradualmente durante la tres primeras semanas; siendo de 100 mg/día durante la primera semana, 200 mg/día la segunda semana y 300 mg/día a partir de la tercera semana. Con el fin de prevenir algunos efectos secundarios como polineuritis y depresión de la médula ósea, la dosis acumulativa no excedió de 18 g de benznidazol según las recomendaciones internacionalmente reconocidas (Carrilero B, 2011)(Cancado JR, 2002). Para evitar complicaciones digestivas por la toma de benznidazol que conduzcan a la interrupción del tratamiento, se tuvieron en cuenta otras medidas como tomar la medicación después de las comidas y evitar grasas y bebidas alcohólicas.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas según la edad del paciente, la fase y forma clínica de la enfermedad.

Siempre se debe ofrecer

- Infección aguda por *Trypanosoma cruzi*
- Infección congénita inicial *T cruzi*
- Los niños ≤ 12 años con infección crónicas *T cruzi*
- Los niños de 13-18 años con infección crónica por *T. cruzi*
- Reactivación de *T cruzi* en pacientes VIH/SIDA u otra inmunosupresión

Por lo general se debe ofrecer tratamiento

- Mujeres en edad fértil
- Adultos de 19-50 años con forma indeterminada, o con cardiopatía leve a moderada (grados Kuschnir 0, I o II)
- Tratamiento inminente con inmunosupresores

Opcional

- Los adultos > 50 años y sin cardiomiopatía avanzada (Kuschnir los grados 0, I, o II)
- Los pacientes con enfermedad de Chagas gastrointestinal, pero sin avanzada miocardiopatía

En general no deben ser ofrecidos

- Miocardiopatía chagásica avanzada con insuficiencia cardíaca congestiva (Kuschnir grados III)
- Megaesófago con un deterioro significativo de la deglución

Nunca se les debe ofrecer

- Durante el embarazo
- Insuficiencia renal grave o hepática

Fuente: American Medical Association. JAMA, November 14, 2007—Vol 298, No. 18

En aquellos niños que reúnen los criterios diagnósticos de enfermedad de Chagas congénita se les sometió a tratamiento con benznidazol durante 60

días a la dosis de 7-10 mg/kg de peso y día repartido en tres tomas diarias según las recomendaciones internacionalmente reconocidas (The Medical Letter, 2004).

Para estudiar los efectos secundarios al benznidazol, se hizo un seguimiento a los pacientes a los 30 y 90 días del inicio del tratamiento. En los pacientes tratados se valoró la aparición de efectos secundarios a benznidazol como hipersensibilidad cutánea, intolerancia gastrointestinal (náusea, dolor abdominal, vómitos y diarrea), neurológicos (polineuritis, dolor de cabeza y vértigo), depresión de médula ósea, toxicidad renal y/o hepática, etc. La gravedad de las reacciones adversas se clasificó en tres categorías: baja (cuando los síntomas no interfieren con la actividad diaria del paciente o cuando este no requiere tratamiento sintomático), moderada (cuando manifestaciones clínicas necesitan ser tratadas) y grave (cuando suponen riesgo vital, requiere hospitalización o producen secuelas).

3.6.2. Tratamiento con nifurtimox

Nifurtimox se utilizó como tratamiento primera elección cuando benznidazol no estuvo disponible, cuando los pacientes presentaron reacciones adversas a benznidazol que forzaron la suspensión del tratamiento o cuando se produjo un fallo terapéutico, es decir, cuando la parasitemia en sangre seguía siendo detectada mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) después del tratamiento con benznidazol. El protocolo terapéutico administrado se hizo según las recomendaciones de The Medical Letter on Drugs and Therapeutics para el tratamiento con nifurtimox (8-10mg/Kg/día en tres tomas diarias durante 90-120 días) (The Medical Letter, 2004).

Para estudiar los efectos secundarios al nifurtimox, los pacientes fueron monitorizados a los 30 y 150 días post-tratamiento (hemograma y análisis

bioquímica). En los pacientes tratados se valoró la aparición de efectos secundarios a nifurtimox como hipersensibilidad cutánea, intolerancia gastrointestinal (náusea, dolor abdominal, vómitos y diarrea), neurológicos (pérdida de memoria, temblor, insomnio, polineuritis, dolor de cabeza y vértigo), depresión de médula ósea, toxicidad renal y/o hepática, etc. La gravedad de las reacciones adversas se clasificó en tres categorías: baja (cuando los síntomas no interfieren con la actividad diaria del paciente o cuando este no requiere tratamiento sintomático), moderada (cuando manifestaciones clínicas necesitan ser tratadas) y grave (cuando suponen riesgo vital, requiere hospitalización o producen secuelas).

3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico de resultados se realizó con Software estadístico G-Stat versión 2.01 de e-Biometria.com (Letón Molina E, 2002).

Las variables continuas se representan como media \pm desviación estándar. Se empleó el test de *t-Student* para comparar variables cuantitativas con distribución normal con variables cualitativas. Para variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas, las frecuencias relativas. Cuando se describieron dos variables cualitativas conjuntamente, se utilizaron las tablas de contingencia y se aplicaron el test de la χ^2 y el test exacto de Fisher para variables cualitativas con cuentas esperadas < 5 . Las relaciones se consideraron significativas si el valor de $p < 0,05$. El intervalo de confianza para todas las comparaciones de hipótesis fue del 95%.

3.8. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. A todos los pacientes se les

informó de su estado de salud y se les ofreció la posibilidad de ser tratados con benznidazol o nifurtimox así como de sus efectos secundarios todos ellos firmaron un consentimiento informado por escrito (anexos 4 y 5). Cuando los participantes eran niños, sus padres o tutores dieron su consentimiento informado por escrito.

3.9. Anexos a materiales y métodos

Los datos derivados de la encuesta clínico epidemiológico fueron recogidos en las tablas que figuran en los anexos 1, 2 y 3.

También en anexos figura el consentimiento informado para pacientes tratados con benznidazol (anexo 4) y para pacientes tratados con nifurtimox (anexo 5).

Anexo 1



**ENCUESTA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENFERMEDAD DE CHAGAS IMPORTADA
EN LA REGIÓN DE MURCIA
PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA**
Unidad Regional de Medicina Tropical
Murcia

.DATOS PERSONALES			
1.	Nº de estudio	CHA -	
2.	Fecha de la primera consulta	(dd / mm / aa)	/ /
3.	Hospital de origen	(1=Hospital Virgen del Castillo, 2=Hospital General Universitario Reina Sofía, 3=Hospital Santa María del Rosell, 4=Hospital Rafael Méndez, 5=Hospital Comarcal del Noroeste, 6=Hospital Virgen de la Arrixaca, 7=Hospital Morales Meseguer, 8=Fundación Hospital de Cieza, 9=Hospital Los Arcos)	
4.	Centro de Salud y Área de Salud de origen		
5.	Fecha de nacimiento	/ /	
6.	Sexo	(1=Hombre, 2=Mujer)	
EPIDEMIOLOGÍA			
7.	País de origen		
8.	Región (Provincia)		
9.	Zona	(1 = Rural, 2 = Urbana)	
10.	Vivio o visitó zona endémica	(1 = Si, 2 = No)	
11.	Recibió transfusión sanguínea	(1 = Si, 2 = No)	
12.	Transplante de órganos	(1 = Si, 2 = No)	
13.	Años en España		
14.	Antecedentes de HTA	(1 = Si, 2 = No, 3 = No sabe)	
15.	Toma tratamiento antihipertensivo	(1 = Si, 2 = No, 3 = No sabe)	
HISTORIA CLÍNICA			
16.	Sintomatología Cardíaca	(1 = Si, 2 = No)	
17.	Disnea	(1 = Reposo, 2= Moderados esfuerzos, 3= No)	
18.	Edemas en miembros inferiores	(1 = Si, 2 = No)	
19.	Ortopnea	(1 = Si, 2 = No)	
20.	Disnea paroxística nocturna	(1 = Si, 2 = No)	
21.	Sintomatología Digestiva	(1 = Si, 2 = No)	
22.	Estreñimiento	(1 = Si, 2 = No)	
23.	Reflujo gástro-esofágico	(1 = Si, 2 = No)	
24.	Disfagia	(1 = Si, 2 = No)	
25.	Otros síntomas 1		
26.	Otros síntomas 2		
EXPLORACIÓN CLÍNICA			

Anexo 1 continuación

27.	Peso (kg)								
28.	Tensión arterial					SIS			// DIA
29.	G A P								
30.	Auscultación cardíaca	(1= Rítmica, 2= Arrítmica)							
31.	Edemas en miembros inferiores	(1 = Si, 2 = No)							
32.	Distensión abdominal	(1 = Si, 2 = No)							
33.	Hepatoesplenomegalia	(1 = Si, 2 = No)							
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS									
34.	Estudio parasitológico	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)				Parasitemia %			
35.	IFI <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)				Absoluto:		V. corte:	
36.	ELISA <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)				Absoluto :		V. corte:	
37.	PCR Chagas	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)							
38.	Serología VIH	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)							
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:									
39.	Rx tórax	(1= Realizada, 2= No realizada)							
40.	Si realizada Rx tórax especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Aumento de silueta cardio-pericárdica)							
41.	ECG	(1= Realizado, 2= No realizado)							
42.	Si realizado ECG especificar:	(1=Ritmo sinusal,sin alteraciones, 2=Bloqueo rama derecha, 3=Bloqueo rama izquierda, 4=Hemobloqueo ant izq, 5=Hemibloq post izq, 6= Bloqueo A-V 1ºG, 7= Bloqueo A-V 2ºG, 8=Bloqueo A-V 3ºG, 9= Otras alteraciones:Especificar)							
43.	Estudio gastroesofágico	(1= Realizado, 2= No realizado)							
44.	Si realizado estudio gastroesofágico especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Dilatación esófago)							
45.	Enema opaco	(1= Realizado, 2= No realizado)							
46.	Si realizado enema opaco especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Dilatación de colon)							
47.	Ecocardiograma	(1= Realizado, 2= No realizado)							
48.	Si realizado ecocardiograma	(1= Sin alteraciones, 2 = Dilatación aurículas, 3=Dilatación ventrículos,4=Dilatación de las cuatro cavidades)							
49.	Fracción de eyección %								%
50.	Realizadas otras pruebas:	(1= Realizada, 2= No realizada)							
51.	Si realizada especificar:								
DIAGNÓSTICO:									
52.	Diagnóstico final	(1= Chagas latente, 2 = Chagas crónico, 3= Chagas post-transfusional, 4=Chagas post-transplante, 5=Reactivación de chagas en inmunodeprimidos)							
TRATAMIENTO									
53.	Se ha iniciado tratamiento	(1 = Si, 2 = No)							
54.	Si NO se inicia tratamiento especificar causa:	(1 = Rechazo, 2 = Otra)							
55.	Si se inicia tratamiento especificar:	(1 = BENZNIDAZOL, 2 = NIFURTIMOX)							
56.	Fecha inicio de tratamiento								/ /

Anexo 1 continuación

SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO			
57.	Fecha de consulta	(dd / mm / aa)	<input type="text"/>
58.	Revisión post-tratamiento	(1= 90 DÍAS, 2= 150 DÍAS, 3= 240 DÍAS, 4=420 DÍAS, 5= Extra Chagas agudo)	<input type="text"/>
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS			
59.	IFI post-Tto	(1 = Pos, 2 = Neg)	<input type="text"/>
60.	ELISA post-Tto	(1 = Pos, 2 = Neg)	<input type="text"/>
61.	Examen directo	(1 = Pos, 2 = Neg)	<input type="text"/>
62.	PCR	(1 = Pos, 2 = Neg)	<input type="text"/>
REACCIONES ADVERSAS LIGADAS AL TRATAMIENTO			
63.	Aparición efectos secundarios durante o postratamiento	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
64.	Cutáneas	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
65.	Digestivas	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
66.	Neurológicas (polineuritis)	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
67.	Otros (cefalea, vertigo, asthenia, etc.)	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
68.	Hematológicos	(1 = Anemia, 2 = Leucopenia, 3= Trombopenia, 4 = Otros (especificar), 5 = No)	<input type="text"/>
69.	Interrupción tratamiento	(1 = Si definitivamente, 2 = Interrupción y reanudó, 3 =No)	<input type="text"/>
OBSERVACIONES			

Anexo 2



ENCUESTA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENFERMEDAD DE CHAGAS IMPORTADA

EN LA REGIÓN DE MURCIA

PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA

GESTANTES

Unidad Regional de Medicina Tropical

Murcia

DATOS PERSONALES		
1.	Fecha de la primera consulta	(dd / mm / aa) <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
2.	Hospital o Centro de Salud de origen	<input type="text"/>
3.	Area de Salud	<input type="text"/>
4.	Nº de estudio	CHA <input type="text"/> / <input type="text"/>
5.	Nº SS	<input type="text"/> / <input type="text"/>
6.	Nº Hº Clínica	<input type="text"/>
7.	Nº Hº UMTropical	<input type="text"/>
8.	Iniciales nombre	<input type="text"/>
9.	Fecha de nacimiento	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
EPIDEMIOLOGÍA		
10.	País de origen	<input type="text"/>
11.	Región (Provincia)	<input type="text"/>
12.	Zona	(1 = Rural, 2 = Urbana) <input type="text"/>
13.	Vivio o visitó zona endémica	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
14.	Recibió transfusión sanguínea	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
15.	Transplante de órganos	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
16.	Años en España	<input type="text"/>
GESTACIÓN ACTUAL		
17.	Semanas	<input type="text"/>
18.	Gestación actual (complicaciones)	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
19.	Parto (termino en semanas)	<input type="text"/>
20.	Parto (incidencias)	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
GESTACIÓN ANTERIORES		
21.	Gestaciones	Número <input type="text"/>
22.	Partos	Número <input type="text"/>
23.	Abortos	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
24.	Mortinatos	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>
25.	¿Tiene hijos? Si 1 pasar a pregunta 20, si 2 pasar a pregunta 21	(1 = Si, 2 = No) <input type="text"/>

Anexo 2 continuación

26.	Nº , iniciales de los hijos y fechas de nacimiento:				
1:	_____	_____/_____/_____	6:	_____	_____/_____/_____
2:	_____	_____/_____/_____	7:	_____	_____/_____/_____
3:	_____	_____/_____/_____	8:	_____	_____/_____/_____
4:	_____	_____/_____/_____			
5:	_____	_____/_____/_____			
27.	Antecedentes de HTA	(1 = Si, 2 = No, 3 = No sabe)	_____		
28.	Toma tratamiento antihipertensivo	(1 = Si, 2 = No, 3 = No sabe)	_____		
HISTORIA CLÍNICA					
29.	Sintomático	(1 = Si, 2 = No)	_____		
30.	Disnea	(1 = Reposo, 2= Moderados esfuerzos, 3= No)	_____		
31.	Edemas en miembros inferiores	(1 = Si, 2 = No)	_____		
32.	Ortopnea	(1 = Si, 2 = No)	_____		
33.	Disnea paroxística nocturna	(1 = Si, 2 = No)	_____		
34.	Estreñimiento	(1 = Si, 2 = No)	_____		
35.	Reflujo gástro-esofágico	(1 = Si, 2 = No)	_____		
36.	Disfagia	(1 = Si, 2 = No)	_____		
37.	Otros síntomas 1	_____	_____		
38.	Otros síntomas 2	_____	_____		
EXPLORACIÓN CLÍNICA					
39.	Peso (kg)	_____	_____		
40.	Tensión arterial	SIS _____ // DIA _____			
41.	Auscultación cardíaca	(1= Rítmica, 2= Arrítmica)	_____		
42.	Edemas en miembros inferiores	(1 = Si, 2 = No)	_____		
43.	Distensión abdominal	(1 = Si, 2 = No)	_____		
44.	Hepatoesplenomegalia	(1 = Si, 2 = No)	_____		
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS					
45.	Estudio parasitológico	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
		Parasitemia %	_____		
46.	IFI <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
		Absoluto:	_____		
47.	ELISA <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
		Absoluto :	_____		
48.	PCR Chagas	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
49.	Serología VIH	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:					
50.	Rx tórax	(1= Realizada, 2= No realizada)	_____		
51.	Si realizada Rx tórax especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Aumento de silueta cardio-pericárdica)	_____		
52.	ECG	(1= Realizado, 2= No realizado)	_____		

Anexo 3



ENCUESTA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA EN LA REGIÓN DE MURCIA
Unidad Regional de Medicina Tropical Murcia

DATOS PERSONALES		
1.	Fecha de consulta	(dd / mm / aa) _____ / _____ / _____
2.	Hospital	(1=Hospital Virgen del Castillo, 2=Hospital General Universitario Reina Sofía, 3=Hospital Santa María del Rosell, 4=Hospital Rafael Mendez, 5=Hospital Comarcal del Noroeste, 6=Hospital Virgen de la Arrixaca, 7=Hospital Morales Meseguer, 8=Fundación Hospital de Cieza, 9=Hospital Los Arcos) _____
3.	Area de Salud (Centro de Salud de origen)	_____
4.	Nº de estudio	CHA _____ / _____
5.	Nº SS	_____ / _____
6.	Nº Hª Clínica	_____
7.	Sexo	(1=Hombre, 2=Mujer) _____
8.	Iniciales nombre	_____
9.	Fecha de nacimiento	_____ / _____ / _____
EPIDEMIOLOGÍA - MADRE		
10.	País de origen	_____
11.	Región	_____
12.	Zona	(1 = Rural 2 = Urbana) _____
13.	Vivió en zona endémica	(1 = Si, 2 = No) _____
14.	Recibió transfusión sanguínea	(1 = Si, 2 = No) _____
15.	Transplante de órganos	(1 = Si, 2 = No) _____
16.	Sintomática	(1 = Si, 2 = No) _____
17.	Estudio parasitológico	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada) _____
18.	IFI <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada) _____
19.	ELISA <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada) _____
20.	PCR Chagas	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada) _____
21.	Serología VIH	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada) _____
22.	Años en España	_____
23.	Edad	_____
24.	G.A.P.	_____
TRATAMIENTO MADRE		
25.	Se ha iniciado tratamiento	(1 = Si, 2 = No) _____
26.	Si NO se inicia tratamiento especificar causa:	(1 = Rechazo, 2 = Otr...)

Anexo 3 continuación

27.	Si se inicia tratamiento especificar:	(1 = Itraconazol, 2 = Anfotericina, 3=Benznidazol)	<input type="text"/>
28.	Fecha inicio de tratamiento		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
EPIDEMIOLOGÍA - NIÑO			
29.	País de NACIMIENTO		<input type="text"/>
30.	Región o Provincia		<input type="text"/>
31.	Zona	(1 = Rural 2 = Urbana)	<input type="text"/>
32.	Vivió en zona endémica	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
33.	Sintomática	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
34.	Estudio parasitológico	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	<input type="text"/>
35.	IFI <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	<input type="text"/>
36.	ELISA <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	<input type="text"/>
37.	Fecha diagnóstico		<input type="text"/>
38.	Edad actual		<input type="text"/>
HISTORIA CLÍNICA – RECIEN NACIDO			
39.	Sintomático	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
40.	Si sintomático especificar	(1=Prematuro, 2=RNBP, 3=Termino)	<input type="text"/>
41.	Hipotonía axial	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
42.	Fiebre	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
43.	Esplenomegalia	Índice de Hackett (1, 2, 3, 4, 5)	<input type="text"/>
44.	Hepatomegalia	Traveses de dedo (1=1-2, 2=3-4, 3= \geq 5)	<input type="text"/>
45.	Distensión abdominal	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
46.	Insuficiencia cardíaca	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
47.	Meningoencefalitis/Convulsiones	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
48.	Anemia	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
49.	Ictericia	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
50.	Infecciones asociadas	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
51.	Hidrops fetalís	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
52.	Muerte en periodo neonatal	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
EXPLORACIÓN CLÍNICA AL NACER O EN LAS 24 PRIMERAS HORAS DE VIDA			
53.	Peso al nacer (kg)		<input type="text"/>
54.	Tensión arterial		SIS <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> // DIA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
55.	Auscultación cardíaca	(1= Rítmica, 2= Arrítmica)	<input type="text"/>
56.	Talla		<input type="text"/>
57.	Perímetro cefálico		<input type="text"/>
58.	Perímetro craneal		<input type="text"/>
59.	Apgar		<input type="text"/>
60.	Precisó reanimación	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>
61.	Cesárea	(1 = Si, 2 = No)	<input type="text"/>

Anexo 3 continuación

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO					
62.	Estudio parasitológico	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____	Parasitemia %	_____
63.	IFI <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____	Absoluto:	V. corte: _____
64.	ELISA <i>T. cruzi</i>	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____	Absoluto :	V. corte: _____
65.	PCR Chagas	(1= Positiva, 2=Negativa, 3= No realizada)	_____		
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS					
66.	Rx tórax	(1= Realizada, 2= No realizada)	_____		
67.	Si realizada Rx tórax especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Aumento de silueta cardio-pericárdica, 3= Infiltrado pulmonar)	_____		
68.	ECG	(1= Realizado, 2= No realizado)	_____		
69.	Si realizado ECG especificar:	(1=Ritmo sinusal,sin alteraciones, 2=Bloqueo rama derecha, 3=Bloqueo rama izquierda, 4=Hemibloqueo ant izq, 5=Hemibloq post izq, 6= Bloqueo A-V 1ºG, 7= Bloqueo A-V 2ºG, 8=Bloqueo A-V 3ºG, 9= Otras alteraciones:Especificar _____)	_____		
70.	Estudio gastroesofágico	(1= Realizado, 2= No realizado)	_____		
71.	Si realizado estudio gastroesofágico especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Dilatación esófago)	_____		
72.	Enema opaco	(1= Realizado, 2= No realizado)	_____		
73.	Si realizado enema opaco especificar:	(1= Sin alteraciones, 2= Dilatación de colon)	_____		
74.	Ecocardiograma	(1= Realizado, 2= No realizado)	_____		
75.	Si realizado ecocardiograma especificar:	(1= Sin alteraciones, 2 = Dilatación aurículas, 3=Dilatación ventrículos,4=Dilatación de las cuatro cavidades)	_____		
76.	Fracción de eyección %		_____	_____	_____ %
77.	Realizadas otras pruebas:	(1= Realizada, 2= No realizada)	_____		
78.	Si realizada especificar:		_____		
DIAGNÓSTICO:					
79.	Diagnóstico final	(1= Chagas congénito sintomático, 2 = Chagas congénito asintomático, 3= R. N. sin evidencia de enfermedad de chagas)	_____		
TRATAMIENTO					
80.	Se ha iniciado tratamiento	(1 = Si, 2 = No)	_____		
81.	Si NO se inicia tratamiento especificar causa:	(1 = Rechazo, 2 = Otra_____)	_____		
82.	Si se inicia tratamiento especificar:	(1 = BENZNIDAZOL, 2 = NIFURTIMOX)	_____		
83.	Fecha inicio de tratamiento		_____	/	_____ / _____

Anexo 4

	ETIQUETA IDENTIFICATIVA		
	Nº HC:	Nº SS:	
1º Apellido:			
2º Apellido:			
Nombre:			
Sexo:	Edad:	Fecha:	
Nacimiento:			
Dirección:			
Teléfono:			

Servicio / Unidad: Farmacia

Autorización para
TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS CON BENZNIDAZOL

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO al servicio de Farmacia, para que se me realice TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS CON BENZNIDAZOL. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra. ANEXO.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

Firma del médico

DNI/NIE/Pasaporte:0

Colegiado:0

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI/NIE/Pasaporte: 0, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

COPIA PARA EL HOSPITAL
La información sobre TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS
CON BENZNIDAZOL que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)

Consentimiento nº:FAR12-002
Acreditado el: 30/12/1899
Revisión: 30/12/1899

Anexo 4 continuación

	ETIQUETA IDENTIFICATIVA		
	Nº HC:	Nº SS:	
1º Apellido:	Nombre		
2º Apellido:	Sexo:	Edad:	Fecha
Nacimiento:			
Dirección:			
Teléfono:			

Servicio / Unidad: Farmacia

Autorización para

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS CON BENZNIDAZOL

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO al servicio de Farmacia, para que se me realice TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS CON BENZNIDAZOL. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra. ANEXO.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

Firma del médico

DNI/NIE/Pasaporte:0

Colegiado:0

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI/NIE/Pasaporte: 0, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

COPIA PARA EL PACIENTE

La información sobre TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DECHAGAS CON BENZNIDAZOL que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)

Anexo 4 continuación

Descripción del procedimiento ¿En qué consiste?

El benznidazol se usa para tratar una infección llamada tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas).

Finalidad ¿Para qué sirve?

El benznidazol se usa para tratar una infección llamada tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas).

Consecuencias relevantes o de importancia

Este procedimiento NO presenta consecuencias de importancia.

Riesgos del procedimiento

Al inicio del tratamiento pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal), que generalmente desaparecen después de pocos días.

Durante la primera o segunda semana de tratamiento, pueden aparecer reacciones en la piel que normalmente no requieren suspender el tratamiento. Sin embargo, si son más intensas o van acompañadas de fiebre puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento.

Raramente puede aparecer confusión y dificultad para concentrarse, mareos, dolor de cabeza, inquietud, pérdida temporal de memoria, problemas para dormir y cansancio o debilidad inusual. Los efectos secundarios más graves incluyen depresión de la médula ósea y afectación de la sangre, pudiendo aparecer problemas de coagulación (puntos rojos, moretones, etc.).

Después de un tiempo de tomar este medicamento puede aparecer adormecimiento, cosquilleo, dolor o debilidad o sensación de hormigueo en pies y manos.

Si a usted le sucede alguno de estos efectos, avise a su médico.

Riesgos personalizados

En la insuficiencia hepática, renal y hemática, así como en las enfermedades neurológicas, deberá evaluarse la ventaja de administrar benznidazol en función de los riesgos potenciales. No olvide advertir a su médico si estoy embarazada o dando el pecho, avisar de mis posibles alergias a medicamentos, problemas con la coagulación de la sangre, enfermedades del corazón, hígado, riñón o pulmón que padezco, las prótesis que llevo, si llevo marcapasos, las medicinas que estoy tomando o cualquier otra cosa relacionada con mi salud.

Contraindicaciones

Está contraindicado en mujeres embarazadas y en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Alternativas al procedimiento

Nifurtimox es otra alternativa; pero es menos eficaz y tiene más efectos secundarios

Anexo 5

	ETIQUETA IDENTIFICATIVA		
	Nº HC:	Nº SS:	
1º Apellido:			
2º Apellido:			
Nombre:			
Sexo:	Edad:	Fecha:	
Nacimiento:			
Dirección:			
Teléfono:			

Servicio / Unidad: Farmacia

Autorización para
TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON NIFURTIMOX

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO al servicio de Farmacia, para que se me realice TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON NIFURTIMOX. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra. ANEXO.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

Firma del médico

DNI/NIE/Pasaporte:0

Colegiado:0

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI/NIE/Pasaporte: 0, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

COPIA PARA EL HOSPITAL
La información sobre TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS
CON NIFURTIMOX que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)

Consentimiento nº:FAR12-001
Acreditado el: 30/12/1899
Revisión: 30/12/1899

Anexo 5 continuación

	ETIQUETA IDENTIFICATIVA	
	Nº HC:	Nº SS:
1º Apellido:		
2º Apellido:		
Nombre:		
Sexo:	Edad:	Fecha:
Nacimiento:		
Dirección:		
Teléfono:		

Servicio / Unidad: Farmacia

Autorización para

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON NIFURTIMOX

DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, y en consecuencia, AUTORIZO al servicio de Farmacia, para que se me realice TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON NIFURTIMOX. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./Dra. ANEXO.

Estoy satisfecho con la información que se me ha proporcionado y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento. Se me entrega COPIA de este documento.

Para que así conste, firmo el presente documento después de leído.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

Firma del médico

DNI/NIE/Pasaporte:0

Colegiado:0

Sólo en caso de REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, el paciente, con DNI/NIE/Pasaporte: 0, no doy la autorización para la realización de esta intervención, o revoco el consentimiento previo si lo hubiere otorgado. Tomo esta decisión habiendo sido informado suficientemente de los riesgos que asumo por este motivo.

En Murcia, a 28/09/2012

Firma del paciente

COPIA PARA EL PACIENTE

La información sobre TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CON NIFURTIMOX que debo comprender está en la(s) hoja(s) siguiente(s)

Anexo 5 continuación

Descripción del procedimiento ¿En qué consiste?

Nifurtimox es un medicamento que se administra por vía oral, con la pauta y dosis apropiada a su caso que le ha de indicar su médico.

Finalidad ¿Para qué sirve?

El nifurtimox es un tratamiento dirigido contra el parásito causante de la enfermedad de Chagas. Nifurtimox Nifurtimox es eficaz contra la enfermedad de Chagas aguda y suele eliminar los parásitos detectables. Existe evidencia de que nifurtimox es efectivo en casos agudos y crónicos, por lo que durante la etapa indeterminada la prevención secundaria con este fármaco sería recomendable a la luz de los antecedentes clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Esto es debido a que la intervención terapéutica antiparasitaria precoz disminuye los costos socioeconómicos, aumenta la calidad de vida de los pacientes y la de su familia.

Consecuencias relevantes o de importancia

Este procedimiento NO presenta consecuencias de importancia.

Riesgos del procedimiento

Puede originar la aparición de un salpullido. Raramente puede producir torpeza o inestabilidad, confusión, movimientos de vaivén o giratorios continuos e incontrolados de los ojos, convulsiones, disminución del deseo o de la capacidad sexual, fiebre, escalofríos o dolor de garganta, falta de memoria, irritabilidad, cambios mentales o del humor; debilidad de los músculos, adormecimiento, cosquilleo, dolor o debilidad en las manos o los pies, temblores, problemas para dormir, excitación, nerviosismo o inquietud inusual. Estos efectos secundarios usualmente no requieren atención médica y pueden desaparecer durante el tratamiento.

Efectos más comunes son el dolor de abdomen o estómago, mareos, dolor de cabeza, pérdida del apetito, náuseas y vómitos, o pérdida de peso

Otros efectos secundarios no listados arriba también pueden ocurrir en algunos pacientes.

Riesgos personalizados

Las personas con antecedentes de daños cerebrales, tendencia a síndromes convulsivos como epilepsias, psicosis, alteraciones graves de la conducta, afecciones alérgicas (especialmente aquellas con manifestaciones cutáneas) abuso crónico de medicamentos y alcohol pueden mostrar más tendencia que el resto a desarrollar los efectos secundarios mencionados. Por ello, debe decir a su médico si usted es alérgico a cualquier otro medicamento, ya sea recetado o no, está embarazada o piensa quedar embarazada mientras esté usando este medicamento, está dando el pecho, está usando cualquier otro medicamento recetado o no, tiene cualquier otro problema médico (especialmente convulsiones u otra enfermedad, actual o pasada, del cerebro, riñón, hígado o de los nervios como adormecimiento, cosquilleo, dolor o debilidad en las manos o los pies.

Contraindicaciones

Como el efecto de nifurtimox en el embarazo aún no ha sido suficientemente valorado, se recomienda no administrarlo en estas circunstancias.

Alternativas al procedimiento

Otros medicamentos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son Benzinidazol o el posaconazol, pero en su caso su médico opina que nifurtimox es el mas adecuado para usted.

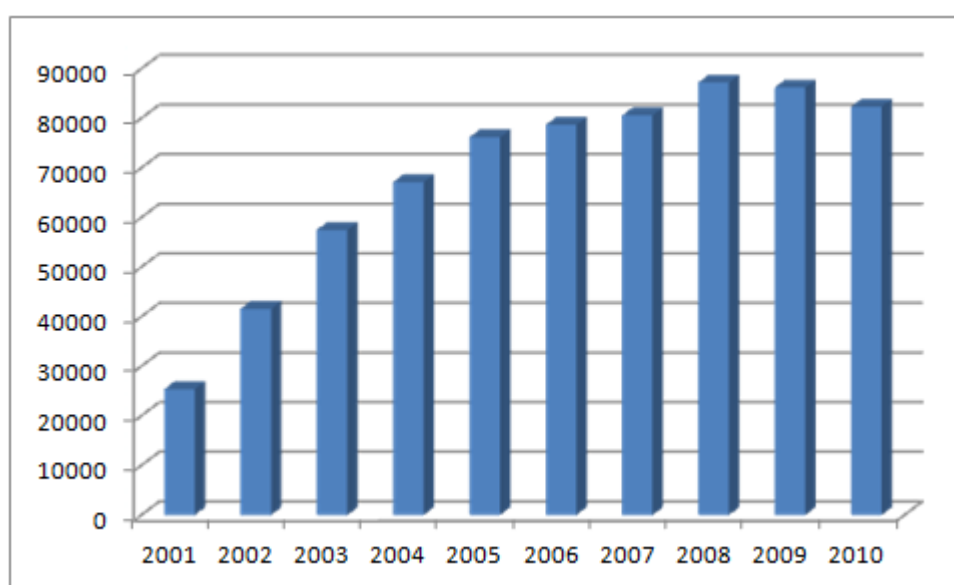
4. Resultados

4. Resultados

4.1. Características epidemiológicas de los pacientes atendidos en la Unidad Regional de Medicina Tropical de Murcia (URMTM)

Entre los años 2001 y 2010 se produjo un aumento exponencial de la población latinoamericana en la región de Murcia (figura 16).

Figura 16. Evolución de la inmigración de Latinoamérica en Murcia entre 2001 y 2010



Así, en 2008 había censados 85.672 latinoamericanos (tabla 3), lo que supone el 6% de la población murciana. La mayoría de estos inmigrantes procedían de Ecuador (55.4%) y Bolivia (24.2%) (CARM, 2008). Es en 2008 cuando se produce una inflexión en esta tendencia y el número de inmigrantes procedentes del continente americano empezó a decrecer. El colectivo de origen boliviano es el que ha experimentado una mayor disminución en el número de inmigrantes en la Región de Murcia (figura 17).

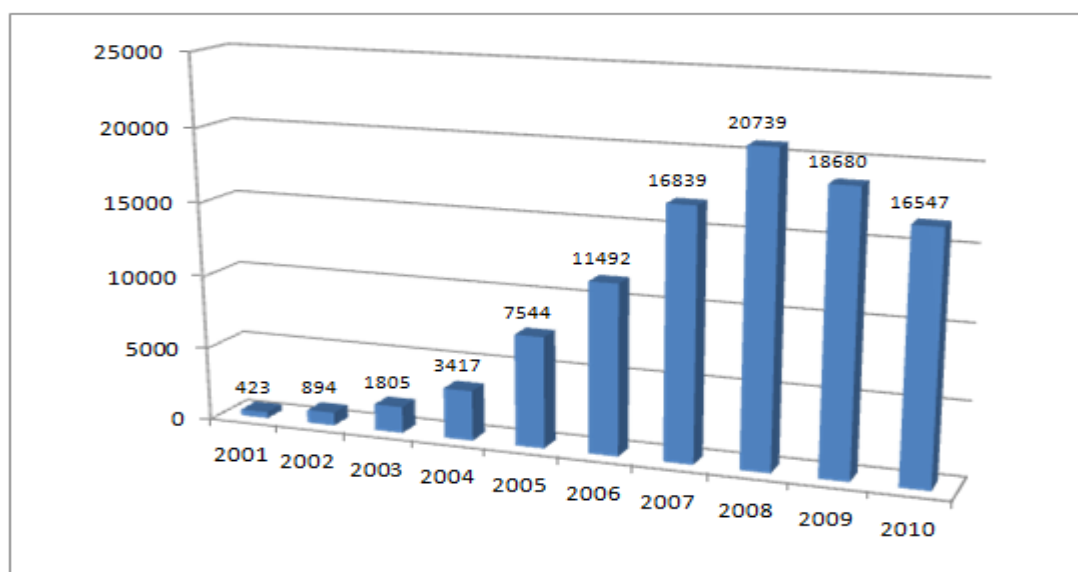
Durante el periodo de cuatro años transcurrido entre enero del 2007 y diciembre de 2010 se realizaron las pruebas diagnósticas para descartar la

enfermedad de Chagas a 2762 pacientes atendidos en la URMTM, con sospecha de estar infectados por *T. cruzi*.

Tabla 3: Población latino americana en CARM 2008

País	Inmigrantes	%
➤ Argentina	2.433	2.8%
➤ Bolivia	20.739	24.2%
➤ Brasil	2.240	2.6%
➤ Chile	654	0.8%
➤ Colombia	6.810	7.9%
➤ Ecuador	47.437	55.4%
➤ El Salvador	101	0.1%
➤ Guatemala	120	0.1%
➤ Honduras	391	0.5%
➤ Nicaragua	315	0.4%
➤ Paraguay	2.375	2.8%
➤ Perú	851	1.0%
➤ Uruguay	483	0.6%
➤ Venezuela	723	0.8%
Total latinoamericanos	85.672	100%

La mayoría de los pacientes estudiados fueron de Bolivia (2157; 78.1%), seguido por Ecuador (266; 9.7%), el resto de países de América Latina se muestra en la tabla 4. Un total de 219 pacientes fueron españoles, en su mayoría niños nacidos en España con sospecha de tener la enfermedad de Chagas ya que sus madres tenían una infección confirmada.

Figura 17. Evolución de la población Boliviana en la CARM entre 2001 y 2010

La edad media de los pacientes estudiados fue de 29.5 años, con una mediana de 31 años y 14 de desviación estándar (DE). El 61.9% (1710) de los pacientes estudiados fueron mujeres, con una edad media de 29.8 años, una mediana de 30 y una DE de 13.4. Los hombres supusieron el 38.1% (1052) de los pacientes estudiados, con una edad media de 29 años, una mediana de 31 y una DE de 15 años.

Tabla 4. Pacientes procedentes de Latinoamérica estudiados entre 2007 y 2010

País	Pacientes estudiados	(%)
➤ Argentina	11	0.4
➤ Bolivia	2157	78.1
➤ Brasil	10	0.4
➤ Chile	3	0.1
➤ Colombia	23	1.0
➤ Ecuador	266	9.7
➤ El Salvador	12	0.4
➤ España	219	7.9
➤ Guatemala	1	0.1
➤ Honduras	4	0.2
➤ Nicaragua	3	0.1
➤ Paraguay	38	1.4
➤ Perú	5	0.2
➤ Uruguay	1	0.1
➤ Venezuela	5	0.2
Total pacientes estudiados	2762	100

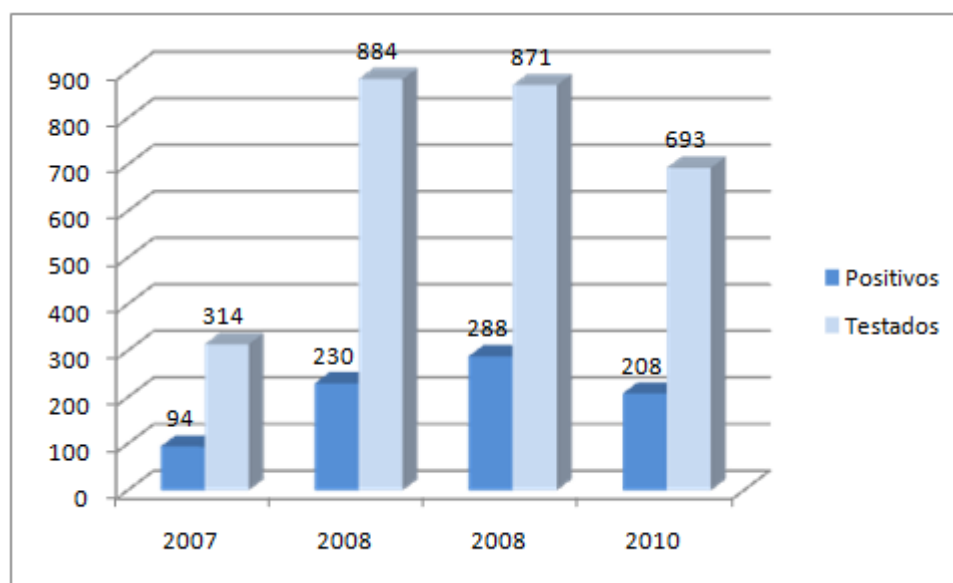
4.2. Pacientes diagnosticados en la URMTM entre enero de 2007 y diciembre de 2010

4.2.1. Diagnóstico serológico

De 2762 pacientes a los que se les realizó el estudio serológico para *T. cruzi*, 853 pacientes (30.9%) presentaron resultados positivos en dos pruebas serológicas (IFI y ELISA). Un grupo de pacientes presentaron reacción positiva frente a una de las dos pruebas, 28 (1%) sueros de pacientes tan solo reaccionaron al test de ELISA y 9 (0.3%) sueros al test de IFI. Considerándose estos casos como indeterminados, por lo que no fueron incluidos en este

estudio. En la figura 18 se muestra el número de casos diagnosticados anualmente durante el periodo de estudio.

Figura 18: Número de casos diagnosticados anualmente entre 2007 y 2010 respecto del total de pacientes testados.



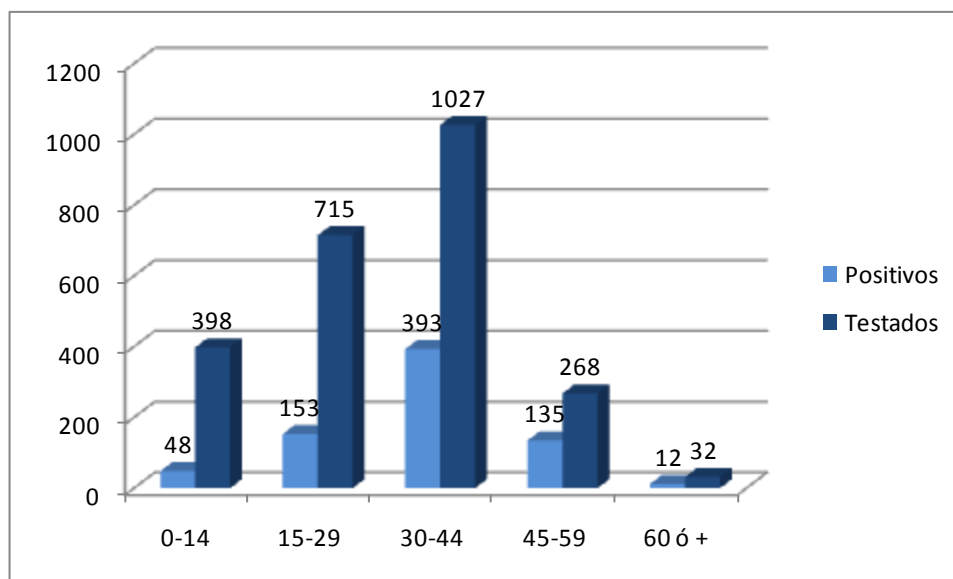
N. B: en 33 personas no pudo determinarse el año de diagnóstico

4.2.2. Características epidemiológicas de los pacientes

En los pacientes seropositivos se han analizado las siguientes variables: edad, sexo, país y departamento de origen, entorno rural o urbano y área de salud de residencia en la Región de Murcia.

La edad media de los portadores de la infección fue de 34.8 años, una mediana de 35 años y una DE de 12.7. Aquellos cuya serología fue negativa fueron más jóvenes con una edad media de 27.2 años, una mediana de 28 años y una DE de 13.9. La diferencia de edades medias entre los dos grupos fue altamente significativa como queda demostrado por el valor de *la t-Student* 12.7348 y *p* 0.0000.

Figura 19. Prevalencia de seropositividad de *T. cruzi* en pacientes estudiados por sospecha de enfermedad de Chagas distribuidos por tramo de edad.



N. B: de 322 personas no disponíamos de los datos de edad (de ellos 112 eran seropositivos)

Cuando se analizó el número de personas infectadas según el tramo de edad, como se describe en el apartado material y métodos, se observó que la prevalencia de la enfermedad aumentó de forma significativa ($p < 0.0001$) conforme avanza la edad de los pacientes. Así la tasa de seropositividad fue de 12.1% (48/398) en el tramo de 0-14 años, de 21.4% (153/715) en el tramo de 15-29 años, de 38.3% (393/1027) en el tramo de 30-44 años, de 50.4% (135/268) en el de 45-59 años y de 37.5% (12/32) en el de 60 años o más. La figura 19 muestra la prevalencia de la enfermedad de Chagas entre las personas estudiadas en Murcia entre 2007 y 2010 distribuidos por tramo de edad.

De los 853 seropositivos se disponía de los datos respecto al género en 820 personas. El 57.9% (475/820) de los pacientes diagnosticados fueron mujeres, con una edad media de 35.6 años. Los hombres supusieron el 42.1% (345/820) de los pacientes diagnosticados, con una edad media de 33.8 años. A pesar de ello, se observaron diferencias significativas en la prevalencia de la

infección entre ambos géneros. Siendo la infección más prevalente en hombres que en mujeres, 32.8% (8345/1052) frente a 27.8% (475/1710) respectivamente, con un valor $p=0.0051$ en el test de la χ^2 .

Tabla 5. Prevalencia de la infección por *T. cruzi* en inmigrantes de Latinoamérica en Murcia

$p < 0.0001$

País	Pacientes con serología positiva n/N	(%)
➤ Argentina	1/11	9.1
➤ Bolivia	770/2157	35.7
➤ Brasil	1/10	10.0
➤ Chile	0/3	0.0
➤ Colombia	0/27	0.0
➤ Ecuador	7/266	2.6
➤ El Salvador	1/12	8.3
➤ España	68/219*	31.1
➤ Guatemala	0/1	0.0
➤ Honduras	0/4	0.0
➤ Nicaragua	0/3	0.0
➤ Paraguay	5/38	13.2
➤ Perú	0/5	0.0
➤ Uruguay	0/1	0.0
➤ Venezuela	0/5	0.0
Total pacientes	853/2762	30.9

* 65 recién nacidos en España de madres latinoamericanas con serología positiva, así como 88 niños y 66 adultos de origen latino América todos ellos con nacionalidad española. n (pacientes seropositivos), N (personas testadas)

El porcentaje de personas infectadas por *T. cruzi* varía según el país de origen, los detalles se observan en la tabla 5. Así, el 35.7% (770/2157) de la población boliviana estudiada estaba infectada. Entre los argentinos estudiados

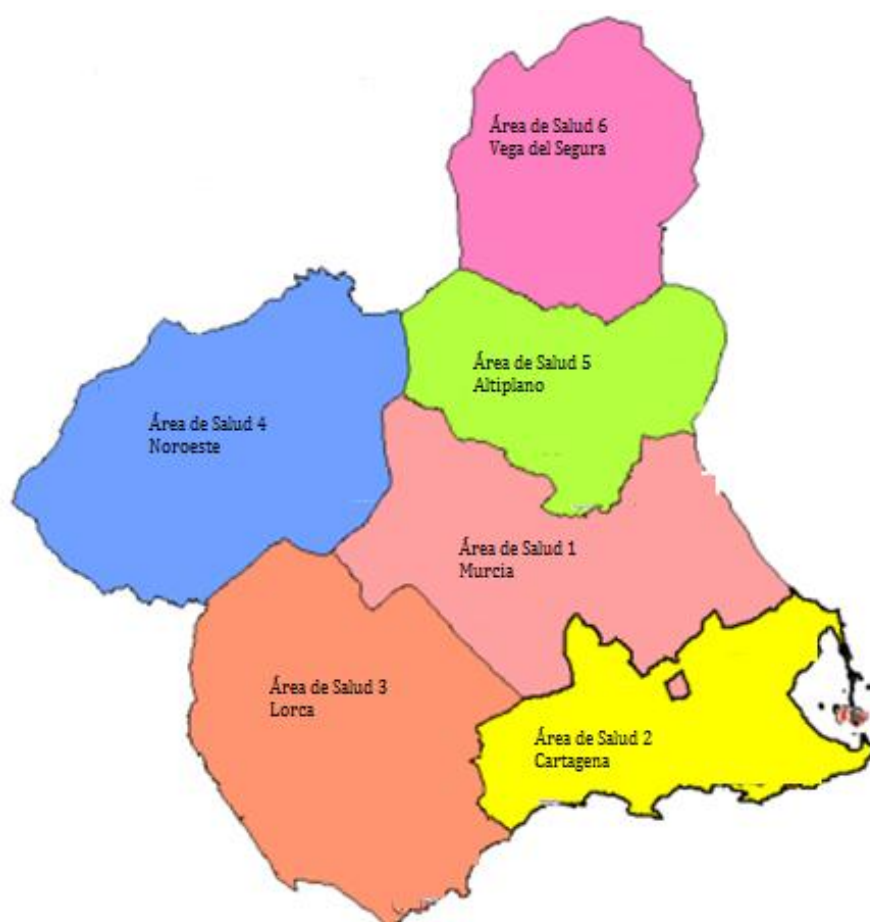
el 9.1% (1/11) estaban infectados. Los brasileños estudiados presentaban una tasa de seropositividad de 10% (1/10), los ecuatorianos de 2.6% (7/266), los salvadoreños de 8.3% (1/12) y los paraguayos de 13.2% (5/38).

De los 219 españoles estudiados se encontraron 68 seropositivos, de los cuales 3 fueron adultos que vivieron varios años en Bolivia y 65 niños nacidos en España de madres latinoamericanas.

Tabla 6. Distribución de la infección por *T. cruzi* en latinoamericanos residentes en Murcia según departamento de origen

Departamento	Pacientes con serología positiva	(%)
➤ Santa Cruz	232	44.1
➤ Cochabamba	216	41.1
➤ Sucre	42	8.0
➤ Chuquisaca	18	3.4
➤ Potosí	7	1.3
➤ Tarija	7	1.3
➤ Oruro	3	0.6
➤ Loja	1	0.2
Total pacientes	526	100

Entre los 65 niños de madres latinoamericanas nacidos en España, la serología había negativizado al año de vida en 56 casos y se mantuvo positiva en 9 casos. A estos últimos se les consideró como casos de enfermedad de Chagas congénita (Murcia L, 2012). Esto representa una tasa del 13,8% de la transmisión vertical en nuestra experiencia. Tres de los niños con enfermedad de Chagas congénita fueron sintomáticos.

Figura 20: Distribución de áreas de salud en la Región de Murcia en 2008

Los bolivianos supusieron el 78.1% de la población analizada y el 93.9% del total de pacientes infectados. Con un valor $p < 0.0001$, la tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas en inmigrantes bolivianos respecto al resto de inmigrantes de América Latina, alcanza una fuerte significación estadística (tabla 5).

Si tenemos en cuenta el departamento de origen de los bolivianos infectados, entre los 525 pacientes de los que se disponía de esta información, 216 (41.1%) procedían de Cochabamba y 232 (44.2%) de Santa Cruz. El 14.7% restante procedía de otros departamentos de Bolivia (tabla 6).

En cuanto a su procedencia del entorno rural y urbano, el 83.1% procedían de áreas rurales en Bolivia y cuando se estudió el entorno de procedencia (rural/urbano), teniendo en cuenta el departamento de origen en Bolivia, se observó que el 97.6% de los pacientes originarios de Cochabamba vivieron en zona rural, frente al 67.6% de los procedentes de Santa Cruz.

Respecto a su lugar de residencia en la Región de Murcia, si usamos como referencia el área de salud dentro de la CARM tal y como estaba establecido hasta 2010 (figura 20), el 40.1% procedían del área de salud 1, el 4.4% del área de salud 2, el 23.4 del área de salud 3, el 6.5% del área 4, el 17.1 del área 5 y el 8.5% restante de otras áreas. En aquellas áreas de salud con mayor número de personas infectadas, residían un número de pacientes originarios de Cochabamba y Santa Cruz significativamente superior ($p < 0.0001$). Así el 45.2% de los pacientes de Cochabamba y el 52.6% de los de Santa Cruz procedían del área de salud I.

4.2.3. Diagnóstico parasitológico

De los 9 casos de enfermedad de Chagas congénita diagnosticados en nuestra unidad (Murcia L, 2012), el parásito se detectó mediante cultivo en ratones BALB/c en 8 recién nacidos.

Lo descrito en el párrafo anterior se explica por el hecho de que durante la fase aguda de la enfermedad la cantidad de parásito en sangre es mayor. Tan solo se detectó el parásito en sangre por técnica de microhematocrito en un recién nacido de madre boliviana seropositiva (figura 21).

Figura 21. Imagen de *T.cruzi* detectado en sangre de un paciente con enfermedad de Chagas mediante tinción de Giemsa.

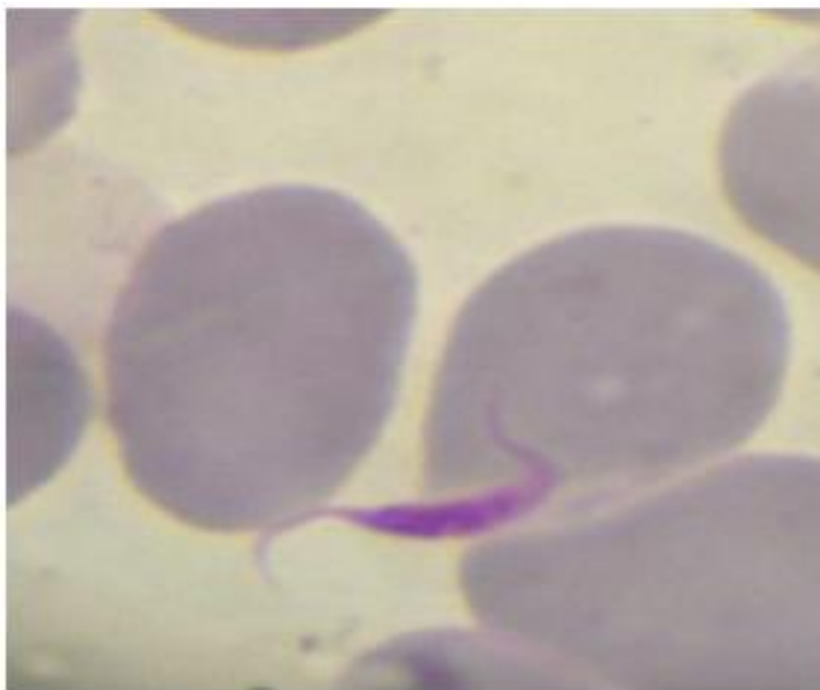


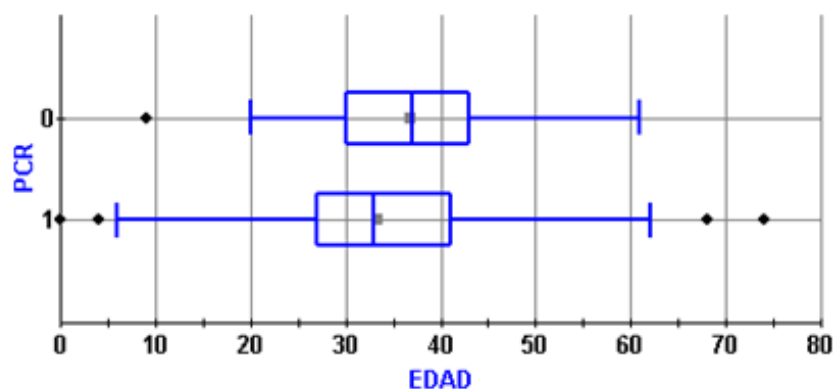
Imagen URMTM

4.2.4. Diagnóstico molecular

La PCR se realizó en 413 muestras de pacientes, incluidos niños de 0-14 años, con serología positiva para *T. cruzi*. La PCR fue positiva en los 9 casos de transmisión vertical. El diagnóstico mediante PCR se realizó entre los 0 y 2 meses de vida en 6 casos, en 3 casos el diagnóstico se hizo a los 6 meses y en 1 caso a los 12 meses (Murcia L, 2012).

Los resultados de la PCR se analizaron teniendo en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de residencia en España y sintomatología clínica (tabla 7).

Figura 22. Distribución de la edad con relación a los resultados de PCR



0= PCR negativa, 1= PCR positiva

La edad media de los pacientes con resultado de PCR positiva fue de 33.4 años, frente a 36.9 años de aquellos con PCR negativa (*t-Student* -3.1539 *p* 0.0017) (tabla 7 y figura 22). Teniendo en cuenta el rango de edad de nuestros pacientes (material y métodos), existen diferentes grados de sensibilidad en la PCR en los distintos tramos de edad. Siendo el número de pacientes con resultado de PCR positiva significativamente superior en el grupo de pacientes más jóvenes (*p*= 0.0033).

Así, la tasa de positividad de PCR fue de 94.7% en los pediátricos (de entre 0 a 14 años), ésta bajó a 65.1% en adultos jóvenes (15-29 años), a 54.5% en el tramo de edad de 30-44 años, a 53.4% en el de 45-59 años y fue de 83.3% en los mayores de 60 años (tabla 7). En nuestro estudio, la sensibilidad de la PCR fue de 59.2% si incluimos el total de los pacientes y desciende a 57.5% cuando solo tenemos en cuenta los pacientes en edad adulta (mayores de 14 años).

Tabla 7. Resultados de la PCR considerando el tramo de edad, años de estancia en España y la clínica de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Chagas

Variable	PCR positiva N/Total	(%)	<i>p</i> -valor
Edad			0,0033
➤ 0-14 años	18/19	94,7	
➤ 15-29 años	67/103	65.1	
➤ 30-44 años	116/213	54.5	
➤ 45-59 años	39/73	53.4	
➤ ≥ 60 años	5/6	83,3	
Edad media PCR positiva		33.4	
Edad media PCR negativa		36.9	
<i>t-Student</i>		-3.1539	0.0017
Años de estancia en España			0,0002
➤ < 4años	135/196	68,9	
➤ ≥ 4años	108/212	50.9	
Estancia media en años PCR positiva		3.6	
Estancia media en años PCR negativa		4.4	
<i>t-Student</i>		-3.1110	0.0020
Sintomatología cardiaca			0.0478
➤ si	61/101	60.4	
➤ no	72/135	53.3	
Sintomatología digestiva			0.2507
➤ si	38/62	61.3	
➤ no	79/150	52.7	

El sexo no influyó en el resultado de la PCR, siendo el resultado de la PCR positivo en 153 mujeres de 254 estudiadas (60.2%) y en 92 de 160 hombres estudiados (57.5%) sin que la diferencia sea estadísticamente significativa

Si tenemos en cuenta el tiempo medio de residencia en España, este fue de 4.1 años, con un 48% de pacientes de corta estancia (inferior a 4 años), frente a un 52% de antiguos residentes (4 años o más); el número de pacientes con un resultado de PCR positivo fue mayor entre los individuos de corta estancia (68,9% frente a 50.9% con un valor $p= 0.0002$).

La tasa de pacientes con resultado de PCR positiva fue mayor entre los individuos en estadio crónico sintomático. Los pacientes cardiópata tenían una tasa de positividad de PCR superior a los pacientes sin síntomas cardíacos (60.4% frente a 53.3%). Así mismo, en pacientes con sintomatología digestiva, la tasa de positividad fue superior que en aquellos en fase indeterminada (61.3% frente a 52.7%). Además el 13.4% de los pacientes con PCR positiva presentaban afectación cardíaca y digestiva a la vez; frente al 8.5% de los pacientes con PCR negativa. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en pacientes con cardiopatía chagásica crónica ($p= 0.0478$), pero no en pacientes digestivos (tabla 7).

4.3. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica diagnosticados en la URMTM

Excepto los nueve casos de Chagas congénito diagnosticados en la URMTM en el periodo de tiempo que duró este estudio (C. B.-D. Murcia L), todos los pacientes diagnosticados se encontraban en la fase crónica de la enfermedad. Con el fin de unificar criterios, en lo que a los aspectos clínicos se refiere, excluimos del estudio los 21 pacientes diagnosticados en edad pediátrica (0-14 años).

A los pacientes infectados por *T. cruzi* se les realiza una anamnesis completa con especial detenimiento en aquellos síntomas que podían evocar una posible cardiopatía así como alteraciones digestivas subyacentes.

4.3.1. Aspectos clínicos en pacientes con cardiopatía chagásica crónica (CCC)

A todos los pacientes se les encuestó sobre la presencia de signos y síntomas que evocaran la presencia de cardiopatía (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna [DPN], edemas de miembros inferiores). En la tabla 8 se describe el número y porcentaje de pacientes con síntomas cardiacos.

Para clasificar a los pacientes, basándonos exclusivamente en la sintomatología cardiaca, se utilizó una escala con valores de 0 a 3 en la que se asignó un valor de 1 a la presencia de cada uno de los síntomas y cero a la ausencia de algún síntoma clínico que evoque afectación cardiaca (descritos en materiales y métodos).

Tabla 8. Pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi* con sintomatología cardiaca

Síntomas cardiacos	N/Total	(%)
➤ Disnea	229/542	42,3
➤ Ortopnea	39/542	7,2
➤ DPN	32/542	5,9
➤ Edemas en miembros inferiores	90/542	16,6

Entre nuestros pacientes, 292 (53.9%) no presentaban ningún síntoma de cardiopatía, mientras que en 139 pacientes (25.6%) la puntuación en nuestra escala de síntomas cardiacos fue de 1, en 68 (12.5%) la puntuación fue 2 y los 43 restantes (7.9%) tuvieron una puntuación de 3 o más puntos. Por lo que, como se refleja en la tabla 9, tuvimos 250 pacientes (46.1%) que presentaban algún síntoma que evocaba afectación miocárdica. Entre nuestros pacientes

tuvimos dos casos de muerte súbita; una mujer de 60 años y un hombre de 37 asintomático desde el punto de vista clínico.

Tabla 9. Escala síntomas cardiacos

Puntuación	n/N	%
➤ 0	292/542	53.9
➤ 1	139/542	25.6
➤ 2	68/542	12.6
➤ 3	43/542	7.9

n (número de pacientes por tramo), N (total de pacientes), 0 (ningún síntoma), 1 (1síntoma), 2 (2síntomas), 3 (3 ó más síntomas)

Actualmente se recomienda clasificar la sintomatología cardíaca según el grado de insuficiencia cardíaca que producen en el paciente. Así la escala comúnmente utilizada es la escala NYHA (New York Heart Association), que consiste en una valoración funcional de insuficiencia cardíaca (ver material y métodos).

Según la escala NYHA, de un total de 542 pacientes mayores de 14 años, 431 (79.5%) no presentaron síntomas en la actividad física de rutina y 111 (20.5%) presentaban algún criterio clínico de insuficiencia cardíaca con la actividad física de rutina (tabla 10).

Hay una progresión estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) del estadio de la clasificación NYHA respecto a la edad. En efecto, el 19.7% del grupo de los más jóvenes (15-29 años) presentan sintomatología (NYHA II/IV), pasando a 20.3 y 20.8% en los tramos de edad de 30-44 y 45-59 respectivamente y alcanza el 37.5% en los pacientes de 60 años o más.

Tabla 10. Clasificación de la sintomatología cardíaca según el grado de insuficiencia cardíaca en la clasificación de la NYHA

Grado	N pacientes	Frecuencia
➤ I	431	79.5
➤ II	90	16.6
➤ III	20	3.7
➤ IV	1	0.2
Total	542	100

4.3.2. Exploraciones complementarias en pacientes con CCC

Cada uno de los pacientes fue remitido para estudio al cardiólogo de zona que les cursó una radiografía de tórax, un ECG y una ecocardiografía. En algunos casos, a criterios del cardiólogo, se les practicó una resonancia magnética nuclear para completar el estudio cardiológico (ver material y métodos). No todos los pacientes realizaron todas las pruebas por falta de disponibilidad o fundamentalmente porque se les perdió de vista durante el seguimiento. Los detalles de las diferentes alteraciones en exploraciones complementarias compatibles con una cardiopatía chagásica crónica se describen en la tabla 11.

4.3.2.1. Radiografía de tórax

El 12.2% (52/426) de los pacientes presentó una cardiomegalia radiológica con un índice cardiorácico (ICT) igual o superior a 0.53 (ver tabla 11). La cardiomegalia radiológica aumenta de forma estadísticamente significativa con la edad (p 0.0121), pasando de una prevalencia de 6.9% y

12.6% en los grupos de 15-29 años y 30-44 años respectivamente a 21.4% y 50% en los grupos de edad de 45-59 y 60 o más años respectivamente (tabla 14). Alteraciones tales como la cardiomegalia radiológica se muestra en las figuras 7 A y 14 (materiales y métodos). La edad media de los que presentaron cardiomegalia fue de 42 años, frente a 36.5 de aquellos cuya radiografía de tórax fue normal. Siendo la *t Student* -3.6715 con un valor $p = 0.0003$.

El análisis de la frecuencia de cardiomegalia en función del género de los pacientes, mostró que esta fue tan frecuente en mujeres (28/202 (13.9%)) como en hombres (17/126 (13.5%).

Teniendo en cuenta la región de origen, se observó una diferencia interregional en la prevalencia de cardiomegalia radiológica, siendo de 11.6% en aquellos procedentes de Santa Cruz y de 16.4% para aquellos procedentes de Cochabamba, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Un 66.7% de los pacientes con cardiomegalia radiológica presentaban alguna alteración ECG, frente a 29% en aquellos sin cardiomegalia ($p < 0.0001$). Respecto a la asociación de la cardiomegalia frente a la presencia o no de alteraciones en el examen ecocardiográfico, un 66.7% de pacientes con cardiomegalia presentaban una alteración ecocardiográfica frente a un 13.4% de aquellos cuya radiografía torácica fue normal ($p < 0.0001$).

4.3.2.2. Electrocardiografía

Entre nuestros pacientes un 31.8% (141/444) presentó alteraciones en el ECG, con anomalías que podrían ser secundarias a una CCC (ver tabla 11). La alteración electrocardiográfica más frecuente fue el bloqueo de rama derecha

del Haz de His (BRDHH) (figura 7 E en material y métodos) que se dio en un 26.1% (116/444) de los pacientes de nuestro grupo (tabla 11).

Tabla 11. Alteraciones cardiacas en los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi*

	N/ Total	%
Alteraciones en la radiografía de tórax	52/426	12.2
➤ Cardiomegalia (Índice cardio-torácico > 0,53)	52/426	12.2
Alteraciones en el electrocardiograma	141/444	31.8
➤ Bloqueo de rama derecha del haz de His	116/444	26.1
➤ Post infarto de miocardio	3/444	0,7
➤ Extrasístoles	2/444	0,5
➤ Bloqueo de rama izquierda del haz de His	9/444	2.0
➤ Bloqueo aurículo-ventricular	8/444	1,8
➤ Ritmo sinusal lento	3/444	0,7
Alteraciones en la ecocardiografía	67/356	18.8
➤ Aneurisma apical	7/356	2,0
➤ Disquinesia	19/356	5,3
➤ Insuficiencia valvular	10/356	2,8
➤ Dilatación de 1 ó más cavidades	29/356	8,2
➤ Derrame pericárdico	2/356	0,6
Alteraciones en la RMN cardiaca	6/28	21.4
➤ Aneurisma apical		
➤ Realce tardío		

La tasa de alteraciones en el ECG aumenta con la edad, pasando de una prevalencia de 37.5% y 30.8% en los grupos de 15-29 años y 30-44 años respectivamente a 37.1% y 75% en los grupos de edad de 45-59 y 60 o más años respectivamente (tabla 14). La edad media de los que presentaron

alteraciones electrocardiográficas fue de 38.3 años, frente a 36.8 de aquellos cuyo ECG fue normal.

El sexo, influyó en la presencia o ausencia de alteraciones electrocardiográficas, siendo de un 49.2% en los hombres y de un 24.8% en las mujeres ($p < 0.0001$).

Según la región de origen presentaron una alteración en el ECG de 29.5% los de Santa Cruz, 37.7% los de Cochabamba y de 36.2% los de otras regiones de Bolivia, con un valor $p = 0.0070$ lo que pone de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa.

Un 26.8% de los pacientes con ECG patológico presentaban una cardiomegalia radiológica, frente a un 6.9% de aquellos con ECG normal ($p < 0.0001$).

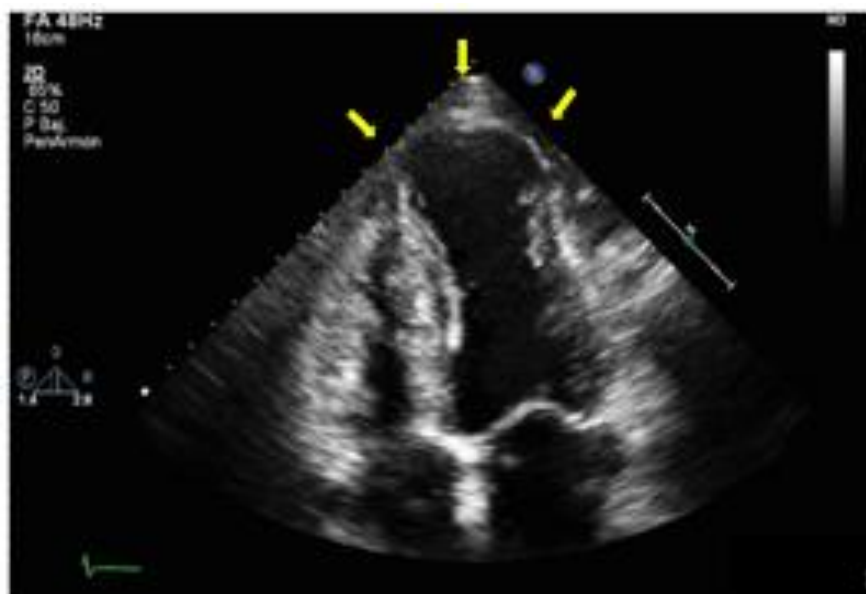
Respecto a la asociación de alteraciones electrocardiográficas frente a la presencia o no de alteraciones en el examen ecocardiográfico, un 42.9% de pacientes con alteraciones en el ECG presentaban una alteración ecocardiográfica frente a un 9.3% de aquellos cuyo ECG fue normal ($p < 0.0001$).

4.3.2.3. Ecocardiografía

En la actualidad, en cardiología son utilizadas además otras herramientas diagnósticas como son la ecocardiografía y la resonancia magnética nuclear cardiaca. Nosotros disponemos de datos de 356 pacientes a los que se les realizó una ecocardiografía. De estos 67 (18,8%) presentaron algún tipo de alteración que podría estar relacionada con una CCC. La alteración más frecuente fue la dilatación de una o varias cavidades que apareció en 29 de 356 pacientes (8.2%) y la disquinesia en 19 de 356 pacientes (5.3%). Ello queda

reflejado en la tabla 11. También destaca el hallazgo de aneurisma apical por medio de ecografía (figura 23) que se encontró en el 2% de los pacientes (7/356) (tabla 11)

Figura 23. Ecocardiografía: aneurisma apical VI



La tasa de alteraciones ecocardiográficas aumenta con la edad, pasando de una prevalencia de 15.3% y 19.8% en los grupos de jóvenes de 15 a 29 años y 30 a 44 años respectivamente a 25.7% y 75% en los grupos de edad de 45-59 y 60 o más años respectivamente (tabla 14). Con una $p= 0.0220$) no hubo significación estadística. La edad media de los que presentaron alteraciones ecocardiográficas fue de 40.5 años, mientras que en aquellos pacientes cuya ecografía fue normal la edad media fue de 36.5 años (t -Student -3.1941 y valor p 0.0015).

La presencia de alteraciones ecocardiográficas está relacionada significativamente con el género de los pacientes, apareciendo estas en un 28.6% en los hombres y en un 15.8% de las mujeres ($p= 0.0057$). El aneurisma se dio en el 2.2% de nuestros pacientes varones y en el 2% de las mujeres.

Según la región de origen presentaron una alteración ecocardiográfica de 17.1% los de Santa Cruz, 22.1% los de Cochabamba y de 24.5% los de otras regiones de Bolivia, con un valor $p= 0.3019$, no alcanza a ser una diferencia estadísticamente significativa.

Los años de residencia en España también influyen en la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas, siendo de 14.3% en los residentes de 0-3 años y de 26.5% en aquellos que residían desde hace 4 ó más años ($p= 0.0068$) con significación estadística.

Un 44.1% de los pacientes con ecografía patológica presentaban una cardiomegalia radiológica, frente a un 5.8% de aquellos con ecografía normal, mostrando una correlación en la presencia de alteraciones radiológica y ecocardiográficas en pacientes con CCC ($p < 0.0001$).

Por otro lado, la asociación de alteraciones ecocardiográficas frente a la presencia o no de alteraciones en el examen electrocardiográfico, un 70.6% de pacientes con alteraciones ecocardiográficas presentaban una alteración electrocardiográfica frente a un 24.6% de aquellos cuya ecografía fue normal ($p < 0.0001$).

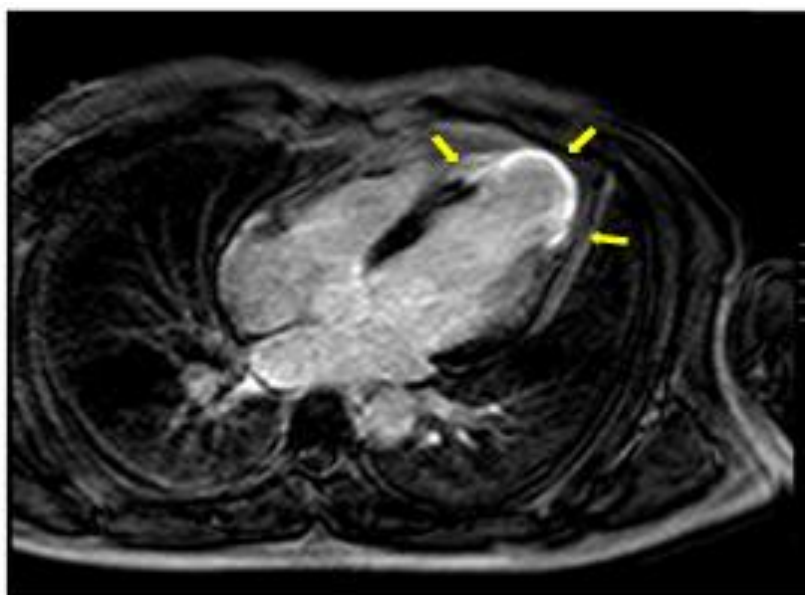
4.3.2.4. Resonancia magnética nuclear (RMN) cardiaca

La imagen de resonancia magnética del corazón tiene una alta precisión para la valoración morfológica y funcional de las lesiones miocárdicas. Permite la valoración de los volúmenes ventriculares y de la función sistólica regional y global. Asimismo el estudio del realce tardío de gadolinio hace posible la caracterización tisular y detectar zonas fibrosas asociadas al daño miocárdico crónico. Sin embargo, tiene como desventaja la escasa disponibilidad, el coste y la duración de la prueba, que es de unos 45 minutos por paciente.

A criterio del cardiólogo, a 26 pacientes se les practicó una RMN cardiaca. En 6 de ellos (21.4%) (tabla 11) se descubrió un realce miocárdico que ponía de manifiesto algún grado de fibrosis miocárdica (figura 24).

Debido al tamaño muestral no se pudo demostrar que la variables sexo, edad y región de origen influyeran en la prevalencia de fibrosis miocárdica puesta de manifiesto por RNM. Sin embargo, en ningún caso se observó con esta exploración fibrosis ni otra alteración cardiaca en menores de 30 años. La edad media de aquellos con lesiones evidentes por RMN fue de 40.8 años y la de aquellos sin lesiones de 38.7 años.

Figura 23. Resonancia magnética nuclear cardiaca



Aneurisma apical visto mediante RMN en un paciente CCC. Las flechas señalan la zona de realce tardío

Cuatro de ellos estaban, según la clasificación NYHA, en grado I y 1 en grado II. Esto pone de manifiesto la importancia de esta exploración a la hora de diagnosticar una CCC en estadio incipiente. Poniéndose también de manifiesto cuando se compara con el resto de exploraciones cardiacas. Así 4

(66.7%) pacientes con RMN cardiaca patológica presentaban un ICT normal. Por otro lado, el 50% de los pacientes con RMN patológica presentaban alteraciones electrocardiográficas. Respecto a la ecografía cardiaca, en 3 (50%) pacientes con RMN patológica la ecografía presentaba algún tipo de alteración (1 aneurisma apical, 1 dilatación de cavidades cardiacas y 1 disquinesia).

4.3.3. Escala de pruebas cardiologías básicas

De los 542 pacientes que formaron parte de este estudio, 328 (60.5%) completaron las tres exploraciones cardiológicas de rutina (radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía) para el cribado de cardiológico en pacientes con enfermedad de Chagas en estadio crónico, 95 (17.5%) solo completaron dos pruebas, 56 (10.3%) completaron tan solo una de estas exploraciones y de 63 (11.7%) pacientes no tenemos disponemos de los resultados de ninguna de las exploraciones citadas.

Tabla 12. Escala de puntuación para las exploraciones cardiacas básicas

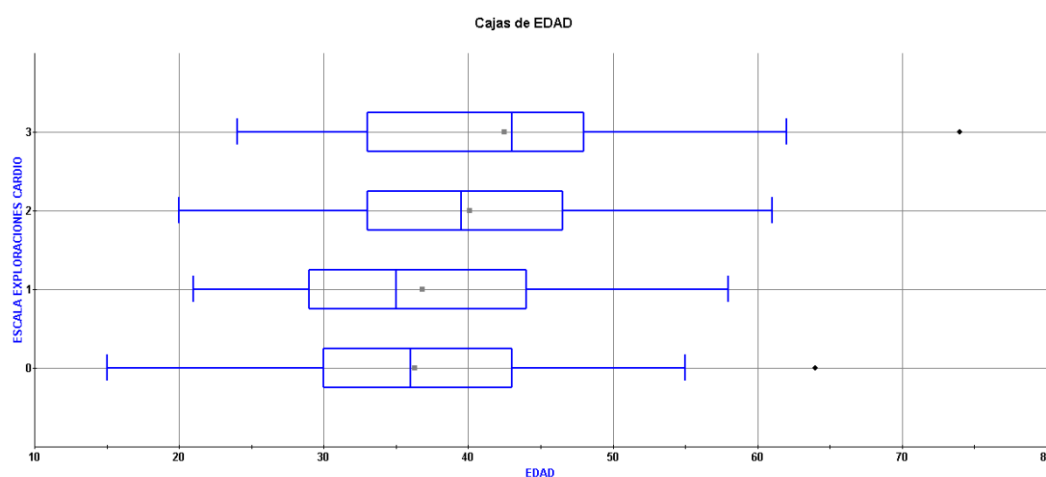
Puntuación	N/Total	%
➤ 0	185/328	56.4
➤ 1	84/328	25.6
➤ 2	32/328	9.8
➤ 3	27/328	8.2

Como se puede ver en la tabla 12, de los 328 pacientes que completaron el estudio cardiológico de rutina, en 185 (56.4%) todas ellas fueron normales (puntuación 0), 84 pacientes (25.6%) presentaron alteraciones en una de las exploraciones cardiológicas (puntuación 1), 32 pacientes (9.8%) presentaban alteraciones en dos de las exploraciones (puntuación 2) y 27 pacientes (8.2%)

en tres de ellas (puntuación 3). Teniendo en cuenta estos resultados el 43.6% de los pacientes con enfermedad de Chagas presentan alguna anomalía detectable por el estudio cardiológico de rutina.

Teniendo en cuenta la escala de pruebas cardiológicas básicas (suma de los resultados de las tres exploraciones complementarias de rutina en cardiología), el valor de esta aumenta con la edad de los pacientes. Siendo la edad media de los pacientes sin alteración en alguna de las tres exploraciones de rutina de 36.3 años, en aquellos con anomalías en 1 de las exploraciones (puntuación 1) la edad media fue de 36.8 años, 40.1 años para aquellos cuya puntuación fue de 2 y 42.5 años de edad media para aquellos cuya escala fue de 3. La figura 25 representa gráficamente los detalles de lo que acabamos de exponer.

Figura 25. Estadísticos para la variable edad respecto de la escala de pruebas cardiológicas



La edad media de los que presentaron alteraciones en esta escala fue de 38.6 años, frente a 36.2 de aquellos cuya puntuación en la escala cero (*t-Student* -2.2607 y valor *p* 0.0244). La prevalencia de tener al menos una anomalía detectable por una o más exploraciones complementaria de rutina,

pasa de 44.4% y 39.6% en los grupos de jóvenes de 15 a 29 años y 30 a 44 años respectivamente a 51.4% y 75% en los grupos de edad de 45-59 y 60 o más años de edad respectivamente. Con una $p= 0.0165$, hubo significación estadística (tabla 14) (figura 25).

La presencia de alteraciones en la escala de pruebas cardiológicas varia de forma estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (57.9% en hombres versus 34.7% en mujeres; $p < 0.0001$).

La PCR fue positiva en el 53.3% de los pacientes asintomáticos, según nuestra escala de pruebas cardiológicas, y en el 60.4% de aquellos en los que al menos la puntuación de en nuestra escala fue igual o superior a 1. Además el 45.9% de los pacientes con PCR positiva eran cardiacos frente al 38.8% de los pacientes con PCR negativa. Estos resultados alcanzaron significación estadística ($p= 0.0478$).

Según la región de origen en Bolivia, a pesar de la diferencia interregional en prevalencia de las alteraciones en la escala de pruebas cardiológicas, que está en 19.9% para los pacientes de Santa Cruz y en 23.8% los de Cochabamba, no hay diferencia estadísticamente significativa.

Los años de residencia en España no influyen significativamente en la prevalencia de alteraciones en la escala, siendo de 24.6% en los residentes de 0-3 años y de 19.4% en aquellos que residían desde hace 4 ó más años.

4.3.4. Clasificación de Kuschnir

Para la categorización de la miocardiopatía chagásica crónica, por criterios prácticos y claridad, usamos la puntuación de Kuschnir que clasifica la cardiopatía chagásica crónica según su gravedad. Esta escala tiene en cuenta los resultados de la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la clínica para

clasificar a los pacientes en cuatro fases de afectación cardiaca (0, I, II y III). Para ello hemos seguido los criterios de Kuschnir (figura 15) (materiales y métodos; apartado 2.3. Recogida de datos y clasificación de los pacientes).

Tabla 13. Clasificación clínica según Kuschnir de los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi*

Puntuación	N/ Total	%
➤ 0	188/328	57.3
➤ I	83/328	25.3
➤ II	19/328	5.8
➤ III	38/328	11.6

Un total de 140 pacientes (42.7%) presentaron algún tipo de afectación cardiaca según la escala de Kuschnir (tabla 13), estando en su mayoría (25.3%) en estadio incipiente (I), el 5.8% estaban en estadio II y el 11.6% en estadio III.

En base a esta clasificación la incidencia de afectación cardiaca (CCC) aumenta con la edad de nuestros pacientes. La edad media de los pacientes con cardiopatía fue de 38.8 años y fue significativamente superior que la de aquellos que no presentaron afectación cardiaca (36.2). La *t-Student* obtuvo un valor de -2.4475 con una $p= 0.0149$. Así el 43.1% de los pacientes de 15-29 años presentaban signos de CCC según los criterios de la clasificación de Kuschnir, siendo de 38.5% para aquellos de entre 30 y 44 años de edad, de 51.4% para los de 45 a 59 años y 75% en aquellos de 60 ó más años (tabla 14) ($p= 0.0377$).

Tabla 14. Relación de las alteraciones cardiacas con la edad, el género y el resultado de la PCR en pacientes con enfermedad de Chagas

Grupo edad	Tórax (%)	ECG (%)	Ecocardiograma (%)	Escala pruebas (%)	Kuschnir (%)
➤ 15-29	5/72 (6.9)	27/72 (37.5)	11/72 (15.3)	32/72 (44.4)	31/72 (43.1)
➤ 30-44	23/182 (12.6)	56/182 (30.8)	36/182 (19.8)	72/182 (39.6)	70/182 (38.5)
➤ 45-59	15/70 (21.4)	26/70 (37.1)	18/70 (25.7)	36/70 (51.4)	36/70 (51.4)
➤ 60 ó más	2/4 (50)	3/4 (75)	3/4 (75)	3/4 (75)	3/4 (75)
Valor $p \chi^2$	0.0121	0.2095	0.0220	0.0165	0.0377
➤ Edad media CCC	42	38.3	40.5	38.6	38.8
➤ Edad media sin CCC	36.5	36.8	36.5	36.3	36.2
t-Student	-3.6715	-1.4469	-3.1941	-2.2607	-2.4475
Valor p	0.0003	0.1489	0.0015	0.0244	0.0149
Género					
Mujeres	28/202 (13.9)	50/202 (24.8)	32/202 (15.8)	70/202 (34.7)	69/202 (34.2)
Hombres	17/126 (13.5)	62/126 (49.2)	36/126 (28.6)	73/126 (57.9)	71/126 (56.4)
Valor $p \chi^2$	0.9247	< 0.0001	0.0057	< 0.0001	< 0.0001
Pacientes con PCR positiva				61/101 (60.4)	61/98 (62.2)
Valor $p \chi^2$				0.0478	0.0365

El género fue un factor determinante en la prevalencia de alteraciones cardíaca valoradas según la escala de Kuschnir. Estas estaban presentes en un 56.4% de los hombres y en un 34.2% de las mujeres ($p < 0.0001$).

Utilizando la puntuación de Kuschnir la prevalencia de cardiopatías según la región de origen fue de (31.9%) en los originarios de Santa Cruz y de (42.2%) en los originarios de Cochabamba. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Como se aprecia en la tabla 14, el resultado de la PCR de *T. cruzi* estuvo relacionado con una mayor o menor prevalencia de cardiopatías valoradas según la escala de Kuschnir ($p = 0.0365$). La PCR fue positiva en el 52.2% de los pacientes asintomáticos, según los criterios de Kuschnir, y en el 62.2% de aquellos que reunían algún criterio de cardiopatía. Además el 45.9% de los pacientes con PCR positiva eran cardíacos frente al 35.9% de los pacientes con PCR negativa.

En la tabla 14 se muestra como en los resultados de todas las exploraciones cardiológicas y en consecuencia en las clasificaciones basadas en estas pruebas (escala pruebas cardiológicas básicas y escala de Kuschnir) hay un aumento de prevalencia en las alteraciones encontradas en los grupos de mayor edad.

4.3.5. Correlación entre la escala de pruebas cardiológicas y la clasificación de Kuschnir

Para comprobar la sensibilidad y especificidad de la escala que hemos establecido en este estudio basándonos en los resultados de las exploraciones cardiológicas de rutina (radiografía de tórax, ECG y ecografía cardíaca) respecto del método de Kuschnir, hemos comparado los resultados obtenidos

mediantes ambas escalas. El 99.3% de los pacientes que se encontraban en el estadio 0 de la clasificación de Kuschnir tuvieron una puntuación en la escala de pruebas cardiológicas de 0 y el 97.9% de los pacientes con una puntuación de 1 a 3 en la clasificación de Kuschnir (estadios I, II y III) tuvieron una puntuación en la escala de pruebas cardiológicas superior a 0. Esta asociación alcanza significación estadística ($p < 0.0001$). Estos resultados ponen de manifiesto una correlación entre ambas clasificaciones de los pacientes cardiacos. 139 (42.4%) pacientes tenían la puntuación superior a 0 por ambos métodos (cardiópatas puros), 184 (56.1%) de ellos tenían una puntuación de 0 por ambos métodos (sin cardiopatía) y 5 pacientes (1.5%) tan solo fue positivo uno de ellos.

4.3.6. Clasificación NYHA y su correlación con la presencia de alteraciones en las exploraciones complementarias

La sintomatología se presta a la interpretación subjetiva, tanto del paciente como del médico; por ello, a la hora de clasificar los pacientes debe tenerse en cuenta la correlación entre la sintomatología y los resultados de las exploraciones complementarias.

Entre los pacientes que completaron las exploraciones complementarias cardiológica, 257 (78.4%) fueron completamente asintomáticos desde el punto de vista clínico (NYHA I); sin embargo, en este grupo presentaban algún criterio de cardiopatía 101 (39.3%) pacientes según la escala de Kuschnir ($p = 0.0187$) frente a 103 (40.1%) pacientes si tenemos en cuenta nuestra escala de pruebas cardiológicas básicas ($p = 0.0145$) (tabla 15).

Entre los 71 pacientes con sintomatología clínica según la escala NYHA, presentaron algún criterio de cardiopatía 39 (54.9%) pacientes según la escala

de Kuschnir ($p= 0.0187$) frente a 40 (56.3%) pacientes si tenemos en cuenta nuestra escala de pruebas cardiológicas básicas ($p= 0.0145$) (tabla 15).

Tabla 15. Clasificación NYHA, su correlación con la presencia de alteraciones en las exploraciones complementarias cardiológicas y en la escala de Kuschnir

NYHA	Tórax (%)	ECG (%)	Ecocardiograma (%)	Kuschnir (%)	Escala pruebas (%)
➤ I	25/257 (9.7)	83/257 (32.3)	46/257 (15.6)	101/257 (39.3)	103/257 (40.1)
➤ II/IV	20/71 (28.2)	29/71 (40.9)	22/71 (31)	39/71 (54.9)	40/71 (56.3)
Valor p	<0.0001	0.0553	0.0160	0.0184	0.0145

Estos resultados demuestran que en pacientes clasificados como NYHA I pueden darse alteraciones en las exploraciones cardiológicas de rutina. Sin embargo, la tasa de prevalencia de alteraciones en las exploraciones complementarias aumenta de forma significativa en los pacientes de las clases NYHA II/IV (tabla 15).

4.4. Pacientes con enfermedad de Chagas crónica digestiva

A todos los pacientes se les encuestó sobre la presencia de signos y síntomas característicos de la presencia de desordenes digestivos (disfagia, reflujo gastroesofágico (RGE), estreñimiento y distensión abdominal). A cada uno de ellos se le realizó un tránsito esófagogastroduodenal (TEGD) y a un enema opaco (EO). De los 542 pacientes que fueron encuestados, 69 pacientes

(12.7%) presentaban disfagia, 146 (26.9%) presentaban RGE, 180 (33.2%) estreñimiento y 22 (4.1%) distensión abdominal.

En la tabla 16 se describe el número y porcentaje de pacientes con síntomas digestivos y con alteraciones en exploraciones complementarias compatibles con la afectación de Chagas digestiva. Alguna de estas alteraciones en dichas exploraciones como la acalasia esofágica, el RGE y el megacolon se reflejan en las figuras 26 y 27.

Tabla 16: Escala de síntomas digestivos en pacientes con enfermedad de Chagas

Síntomas digestivos	N/Total	%
➤ Disfagia	69/542	12,7
➤ Reflujo gastroesofágico	146/542	26.9
➤ Estreñimiento	180/542	33,2
➤ Distensión abdominal	22/542	4.1

Puntuación	N/Total	%
➤ 0	298/542	55.0
➤ 1	123/542	22.7
➤ 2	75/542	13.8
➤ 3	40/542	7.4
➤ 4	6/542	1.1

0 (ningún síntoma digestivo), 1 (1 síntoma digestivo), 2 (2 síntomas digestivos), 3 (3 síntomas digestivos) y 4 (4 síntomas digestivos)

La aparición de disfagia en pacientes chagásicos está relacionada de forma significativa con la edad y el sexo. Así la edad media de los pacientes que presentaron disfagia fue de 38.4 años, frente a 36.4 años en los que no la presentaron; aumentando la prevalencia de esta síntoma conforme avanzan los

tramos de edad ($p= 0.0220$). La prevalencia de la disfagia fue de 9.3% en los hombres y de 15.1% de las mujeres ($p= 0.0470$).

146 pacientes (26.9%) presentaron RGE sintomático. La edad media de aquellos que presentaron RGE fue de 37.6 años, frente a 36.3 de aquellos que no la presentaron. La prevalencia del RGE por tramo de edad pasó de 16.7% y 30.9% en los grupos de edad de 15-29 años y 30-44 años respectivamente a 24.4% y 50% en los grupos de 45-59 años y 60 o más años respectivamente, con un valor $p= 0.0101$, la edad influyó de forma significativa en la aparición de este signo digestivo.

La prevalencia del RGE varía según el género de los pacientes ($p= 0.0025$), siendo esta de 19.9% en los hombres y de 31.7% de las mujeres. Este signo se asoció a una incidencia más alta de alteraciones en el TEGD, puesto que los pacientes con RGE sintomático cursaron con una tasa de alteraciones en el TEGD mayor (23.5%) que aquellos sin RGE (10.7%) ($p= 0.0033$).

Un total de 22 pacientes (4.1%) presentaban de forma habitual distensión abdominal. La aparición de este signo está relacionada con la edad y el sexo de los pacientes. De este modo, la edad media de los pacientes que presentaron distensión abdominal fue de 41.5 años, frente a 36.4 años en aquellos que no la presentaron (diferencia de medias 51. años, t -Student - 2.4617 y $p= 0.0141$). Cuando se estudió la distensión abdominal en función de los distintos tramos de edad, se observó que la prevalencia de este signo pasó de 2.8% y 3.9% en los grupos de edad de 15-29 años y 30-44 años respectivamente a 4.7% y 25% en los grupos de 45-59 años y 60 años o más respectivamente ($p= 0.0209$). La prevalencia de la distensión abdominal fue de 2.3% en los hombres y de 5.2% de las mujeres. Este signo se asoció a una mayor incidencia de alteraciones en el TEGD, 33.3% en pacientes con

distensión abdominal frente a 14% en aquellos que no la presentaron. Sin embargo no hubo significación estadística ($p= 0.0651$).

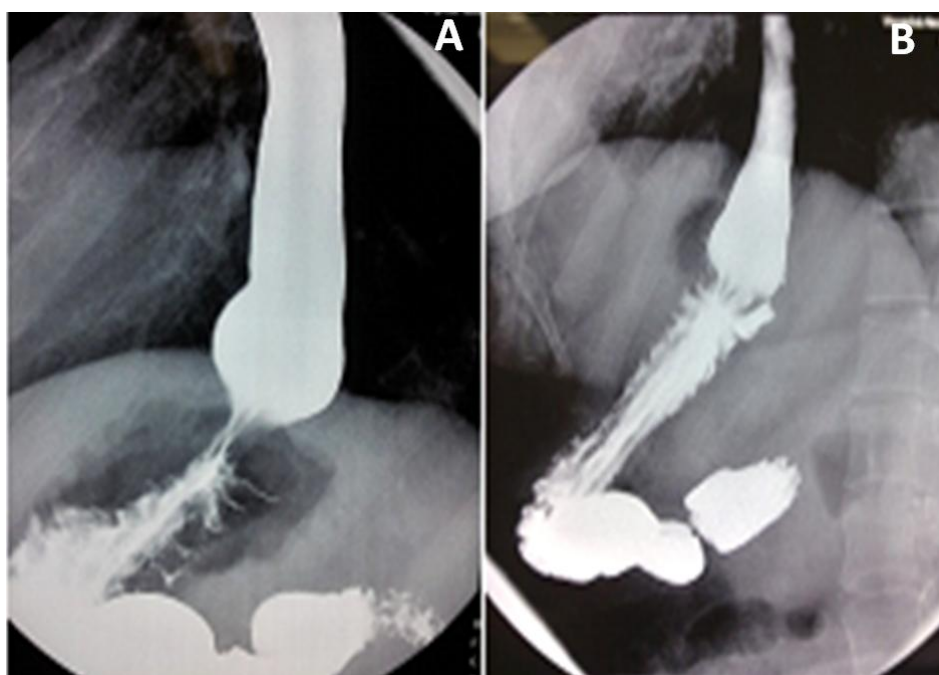
Tabla 17. Alteraciones en la exploraciones radiológicas digestivas en los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi*

	N/ Total	%
Alteraciones en el tránsito esófago-gastro-duodenal	51/348	14.7
➤ Hernia de Hiato/Reflujo gastro-esofágico	30/348	8.6
➤ Acalasia esofágica/Megaesófago	12/348	3.5
➤ Litiasis biliar	6/348	1.7
➤ Divertículo	3/348	0.9
Alteraciones en el enema opaco	47/348	13.5
➤ Colon irritable	4/348	1.2
➤ Divertículo	7/348	2.0
➤ Mega/dolicocolon	33/348	9.5
➤ Reflujo delgado	1/348	0.3
➤ Litiasis biliar	1/348	0.3
➤ Estenosis sigma	1/348	0.3

En 180 pacientes (33.2%) se determinó la presencia de estreñimiento. La edad no influyó en la prevalencia del estreñimiento entre los pacientes del estudio. Se han observado diferencias significativas en la frecuencia de estreñimiento en función del género de los pacientes ($p < 0.0001$), siendo esta de 22.8% en los hombres y de 39.9% de las mujeres. Según la región de origen presentaron estreñimiento un 29.3% de los pacientes procedentes de Santa Cruz, un 32.6% los procedentes de Cochabamba y de 50% los de otras regiones de Bolivia, con un valor $p=0.0039$ muestra una diferencia estadísticamente significativa interregional. Este signo se asoció a una incidencia mayor de alteraciones en el EO, puesto que el estreñimiento apareció en el 34.1% de los pacientes con EO normal y en 43.5% de aquellos con EO patológico. En

particular, hubo una prevalencia de un 17.1% de megacolon en pacientes con estreñimiento ($p= 0.0078$).

Figura 26. Transito esofagogastroduodenal: A. Acalasia esofágica en paciente con enfermedad de Chagas. B. RGE en paciente con hernia de hiato y enfermedad de Chagas



4.4.1. Tránsito esofagogastroduodenal (TEGD)

Disponemos de resultados del TEGD en 348 pacientes. En 297 pacientes (85.3%) el TEGD fue normal y en 51 (14.7%) aparecieron anomalías que podrían estar relacionadas con una enfermedad de Chagas digestiva (tabla 17). La acalasia se dio en 12 pacientes (3.5%) (tabla 17 y figura 26 A). El 50% de nuestros pacientes con acalasia se quejaban de disfagia ($p= 0.0034$).

La alteración más frecuente fue la hernia de hiato asociada o no al RGE (8.6%) (tabla 17 y figura 26 B). En 6 casos (1.7%) se observó la presencia de litiasis biliar (en la radiografía simple de abdomen es posible apreciar la presencia de esta patología) y en tres casos (0.9%) se observaron divertículos

esofágicos. El detalle de las alteraciones en el TEGD encontradas entre nuestros pacientes figura en la tabla 17.

Tabla 17. Alteraciones en la exploraciones radiológicas digestivas en los pacientes diagnosticados de infección por *T. cruzi*

	N/ Total	%
Alteraciones en el tránsito esófago-gastro-duodenal	51/348	14.7
➤ Hernia de Hiato/Reflujo gastro-esofágico	30/348	8.6
➤ Acalasia esofágica/Megaesófago	12/348	3.5
➤ Litiasis biliar	6/348	1.7
➤ Divertículo	3/348	0.9
Alteraciones en el enema opaco	47/348	13.5
➤ Colon irritable	4/348	1.2
➤ Divertículo	7/348	2.0
➤ Mega/dolicocolon	33/348	9.5
➤ Reflujo delgado	1/348	0.3
➤ Litiasis biliar	1/348	0.3
➤ Estenosis sigma	1/348	0.3
Puntuación		
➤ 0	264/348	75.9
➤ 1	69/348	19.8
➤ 2	15/348	4.3

0 (ninguna alteración en las exploraciones digestivas), 1 (1 alteración en las exploraciones digestivas) y 2 (2 alteración en las exploraciones digestivas)

La tasa de alteraciones en el TEGD aumenta con la edad, siendo la edad media de los que presentaron alteraciones en el TEGD de 39.9 años, frente a 36.7 años en aquellos cuyo TEGD fue normal (*t-Student* -2.3842 y *valor p*= 0.0177) (tabla 18).

Tabla 18. Alteraciones en las exploraciones radiológicas digestivas y su relación de las con la edad en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica

Grupo edad	TEGD	E0	Escala exploraciones
	(%)	(%)	(%)
➤ 15-29	8/75 (10.7)	8/75 (10.7)	14/75 (18.7)
➤ 30-44	24/193 (12.4)	23/193 (11.9)	41/193 (21.2)
➤ 45-59	19/78 (24.4)	15/78 (19.2)	28/78 (35.9)
➤ 60 ó más	0/2 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)
Valor p χ^2 variable tramo edad	0.0473	0.0001	0.0331
➤ Edad media en sintomáticos	39.9	39.8	39.7
➤ Edad media en asintomáticos	36.7	36.8	36.4
t-Student	-2.3842	-2.1260	-2.9931
Valor p	0.0177	0.0342	0.0030

4.4.2. Enema opaco (EO)

Disponemos de resultados del enema opaco en 348 pacientes. En 301 pacientes (86.5%) esta exploración radiológica fue normal y en 47 (13.5%) aparecieron anomalías que podrían estar relacionadas con la enfermedad de Chagas digestiva.

La alteración más frecuente fue el megacolon (tabla 17 y figura 27) que se dio en 33 (9.5%) de nuestros pacientes y la presencia de divertículos cólicos en 7 pacientes (2%). El detalle de ellas figura en la tabla 17.

En 6 pacientes (2.2%) el megacolon se asoció a megaesófago. Esta asociación se aprecia en el TAC realizado a uno de nuestros pacientes (figura 27 C).

Figura 27. Exploraciones radiológicas en pacientes chagásicos.



Enema opaco que muestra la presencia de megasigma (A) y dolichocolon (B); TAC en paciente con megacolon y megaesófago (C); radiografía simple de abdomen AP en paciente con oclusión intestinal por megacolon (D); niveles hidroaéreos vistos en radiografía simple de abdomen en bipedestación en paciente con oclusión intestinal por megacolon (E)

La tasa de alteraciones cólicas aumenta con la edad, pasando de una prevalencia de 10.7% y 11.9% en los grupos de jóvenes de 15 a 29 años y 30 a 44 años respectivamente a 19.2% y 50% en los grupos de edad de 45-59 y 60 o más años respectivamente ($p=0.0001$). La edad media de los que presentaron

alteraciones en el EO fue de 39.8 años, frente a 36.8 años en aquellos cuya exploración radiológica fue normal (*t-Student*: -2.1260, $p= 0.0342$).

Entre nuestros pacientes, las diferencias encontradas en la prevalencia de alteraciones en el EO entre hombres y mujeres, así como entre originarios de Santa Cruz y originarios de Cochabamba, no fueron estadísticamente significativas. Respecto a la relación de las alteraciones en el EO y con los resultados de la PCR, encontramos que los pacientes con PCR positiva tenían una prevalencia más alta de complicaciones cólicas visibles en el EO que aquellos pacientes con PCR negativa (16.9% vs 13%). Así mismo, los pacientes con lesiones cólicas presentaban una tasa de positividad de la PCR mayor que aquellos pacientes sin lesiones cólicas (61.1% vs 53.5%); sin embargo, esta diferencia no tuvo significación estadística.

4.4.3. Escala de síntomas digestivos

Para la clasificación de los pacientes teniendo en cuenta los síntomas digestivos, se atribuyó una puntuación de 1 a la presencia de cada uno de los síntomas y cero a su ausencia. El valor de la escala de síntomas digestivos (material y métodos), es el resultado de la suma de la presencia de cada uno de los síntomas. Con esta escala se valoró la extensión de la afectación digestiva. En la tabla 16 se muestra el resultado de esta escala.

A los 542 pacientes estudiados se les encuestó sobre la presencia de síntomas digestivos. De ellos 298 (55%) pacientes no mostraban signos o síntomas que evocaran una afectación digestiva secundaria a la enfermedad de Chagas, 123 (22.7%) presentaron al menos uno de ellos, 75 (13.8%) presentaron dos, 40 (7.4%) presentaron tres y 6 (1.1%) cuatro signos o síntomas.

El sexo influyó en la prevalencia ($p= 0.0008$) de síntomas digestivos, estando al menos una exploración complementaria alterada en un 36.1% en los hombres y en un 50.8% de las mujeres.

Los resultados de la PCR, la edad o la región de origen no influyeron en el resultado de la escala de síntomas.

4.4.4. Escala de pruebas digestivas

Los pacientes digestivos se clasificaron teniendo en cuenta los resultados del tránsito esófago-gastro-duodenal y del enema opaco.

De 348 pacientes que realizaron ambas exploraciones digestivas (TEGD y EO), en 264 pacientes (75.9%) ambas exploraciones fueron normales, en 69 pacientes (19.8%) solo estaba alterada una de las exploraciones y en 15 pacientes (4.3%) se dieron alteraciones en ambas exploraciones (tabla 17). Teniendo en cuenta estos resultados el 24.1% de los pacientes con enfermedad de Chagas tienen alguna anomalía digestiva detectable por el estudio radiológico de rutina (TEGD y EO). Aumentando la probabilidad, de forma estadísticamente significativa ($p < 0.0016$), de tener una lesión visible por medio de una de las exploraciones en los pacientes que ya tienen una de ellas alterada. De este modo, el 29.8% de los pacientes con alteraciones en el EO tenían alteraciones en el TEGD frente al 12.3% de aquellos en el que el EO era normal. Así mismo, el 27.5% de los pacientes con TEGD alterado tenían alteraciones detectables por EO, frente al 11.1% de aquellos cuyo TEGD fue normal.

Teniendo en cuenta el TEGD y el EO, la edad media de los pacientes con afectación digestiva fue de 39.7 años, significativamente superior que la de los que no presentaron afectación digestiva, siendo esta de 36.4 años (t-

Student -2.9931 p 0.0030). El porcentaje de pacientes que, teniendo en cuenta los resultados de las exploraciones complementarias, han sido clasificados como digestivos aumenta en cada tramo de edad de forma significativa ($p=0.0331$) (tabla 18).

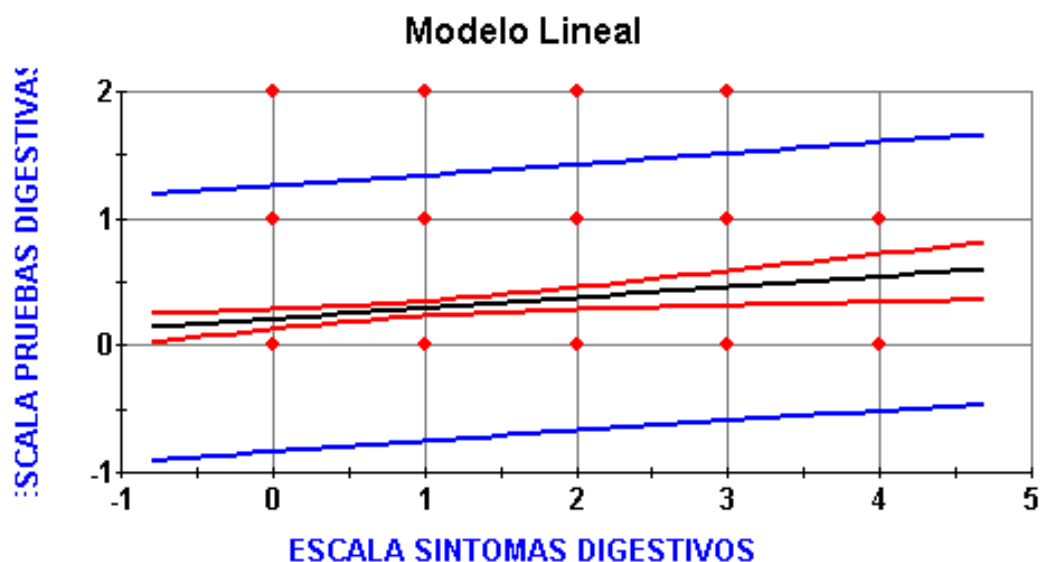
En los casos que el especialista de digestivo consideró necesarios se les realizó otras exploraciones radiológicas (TAC). Uno de estos pacientes fue hospitalizado por un cuadro de oclusión intestinal; durante este proceso se observó, en la misma imagen radiológica, la presencia de megaesófago y megacolon (figura 27 C). En este mismo paciente en la radiografía simple de abdomen puede observarse niveles hidroaéreo ocasionados por una oclusión intestinal secundaria a un gran megacolon (figura 27 D y E).

4.4.5. Correlación entre los síntomas y las exploraciones digestivas

Hay una asociación estadísticamente significativa ($p=0.0016$) entre ambas escalas de puntuaciones digestivas; es decir, entre los signos y síntomas clínicos y las exploraciones radiológicas (TEGD y EO). De tal manera que, cuanto mayor sea la puntuación en la escala de síntomas digestivos, la probabilidad de que la escala de exploraciones digestivas sea alta aumenta (ver modelo lineal en figura 28). Siendo en ordenadas el valor $p < 0.0001$ y en pendiente de $p=0.0009$. La *r de Pearson* (coeficiente de correlación) fue de 0.1769 , la *t-Student* 3.2679 y el valor $p=0.0012$.

Un 17.8% de los pacientes sin sintomatología digestiva presenta alteraciones en alguna de las exploraciones radiológicas digestivas (EO y/o TEGD). Por este motivo debe tenerse en cuenta, aunque no de forma exclusiva, a la hora de evaluar el grado de afectación digestiva.

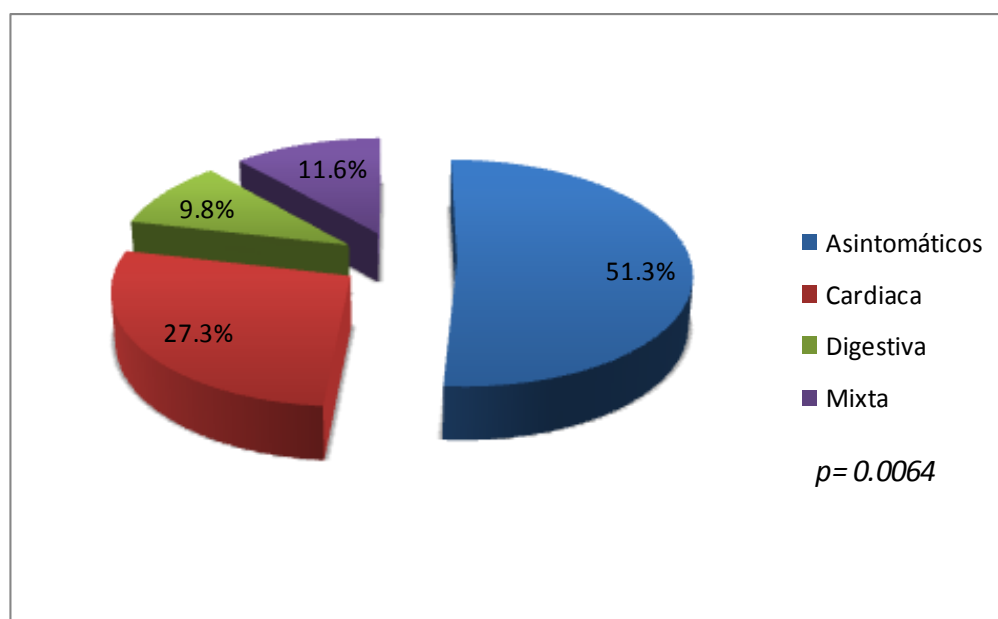
Figura 28. Modelo de regresión lineal mostrando la correlación entre la escala de síntoma y exploraciones digestivas en pacientes adultos con enfermedad de Chagas en fase crónica



4.5. Correlación entre afectación cardíaca y digestiva

Finalmente, teniendo en cuenta los resultados de las pruebas complementarias que indican alteración cardiológica (escala exploraciones cardiológicas) y digestiva (escala exploraciones digestivas) se clasificó a los pacientes en fase crónica en diferentes grupos de afectación orgánica. Para ellos solo tuvimos en cuenta los 275 pacientes que completaron ambos estudios, digestivo y cardiológico. Así, 141 pacientes (51.3%) fueron asintomáticos y 134 pacientes (48.7%) tenían alterado alguno de los resultados de las exploraciones complementarias; este grupo se consideró en fase crónica sintomática. 75 pacientes (27.3%) fueron exclusivamente cardíacos, 27 pacientes (9.8%) tenían sólo trastornos digestivos y 32 pacientes (11.6%) presentaron síntomas cardíacos y digestivos (figura 29).

Figura 29. Sintomatología en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica diagnosticados en la URMTM entre enero de 2007 y diciembre de 2010



Con una $p = 0.0064$, la probabilidad de padecer afectación cardíaca y digestiva, está asociada de manera estadísticamente significativa. Los pacientes con cardiopatía chagásica, tienen un 29.9% (32/107) de probabilidades de presentar una afección digestiva. Por el contrario, los pacientes sin cardiopatía solo tienen un 16.1% (27/168) de probabilidades de padecer una afección digestiva. Así mismo, los pacientes digestivos tienen un 54.2% (32/59) de probabilidades de padecer una afección cardíaca; en contraposición a los no digestivos que tienen un 34.7% (75/216) de probabilidades de padecer una afectación cardíaca.

4.6. Tratamiento de los pacientes diagnosticados en la URMTM entre enero de 2007 y diciembre de 2010

Nifurtimox y benznidazol, son los dos únicos fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Su actividad anti-*T. cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de 4 décadas.

La principal limitación del uso de ambas drogas es el alto índice de efectos secundarios que ocasionan, forzando en algunos casos la suspensión del tratamiento (ver introducción). A continuación describimos nuestra experiencia en el tratamiento con benznidazol y nifurtimox de los pacientes con enfermedad de Chagas diagnosticados en la Unidad Regional de Medicina Tropical de Murcia (URMTM).

4.6.1. Tratamiento con benznidazol. Efectos secundarios.

De los 812 pacientes diagnosticados durante el periodo de estudio, 529 adultos recibieron tratamiento con benznidazol a la dosis de 5-7mg/kg/día de en tres tomas diarias durante 60 días (ver material y métodos). De estos, 177 pacientes (33.5%) presentaron reacciones adversas, mostrando 59 (11,5%) más de un tipo y requiriendo la mayoría tratamiento sintomático.

Figura 30. Dermatitis por hipersensibilidad en paciente con enfermedad de Chagas tratado con benznidazol



El efecto secundario que apareció con mayor frecuencia fue la dermatitis por hipersensibilidad que se presentó en 161 pacientes (30.4%) (figura 30). La tabla 19 muestra los efectos secundarios en los pacientes tratados con benznidazol. Un total de 29 pacientes (5.5%) no completaron el tratamiento debido a que los efectos secundarios forzaron a su suspensión. Todos los

pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento presentaron reacciones cutáneas exclusivamente o asociadas a otro efecto secundario ($p= 0.0001$).

Tabla 19. Efectos secundarios en los pacientes con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol

	Nº/Total	%
Intensidad de la reacción/nº de pacientes con efectos secundarios		
➤ Leves	117/177	66.1
➤ Moderados	46/177	26.0
➤ Graves	14/177	7.9
Reacciones adversas en los pacientes tratados con benznidazol		
➤ Dermatitis por hipersensibilidad	161/529	30.4
➤ Intolerancia digestiva	33/529	6.2
➤ Neurológicos	48/529	9.1
✓ Polineuritis	33/529	6.2
✓ Cefalea	9/529	1.7
✓ Vértigo	3/529	0.6
✓ Insomnio	2/529	0.4
✓ Astenia	1/529	0.2
➤ Depresión de la médula ósea	4/529	0.8
➤ Artritis migratoria	3/529	0.6
➤ Fiebre	4/529	0.8
➤ Fallo renal	1/529	0.2
Total efectos secundarios	177/529	33.5

Las reacciones adversas fueron menos frecuentes en el grupo de los jóvenes (33.3%) aunque no se ha encontrado una diferencia significativa entre la frecuencia de los efectos secundarios y los distintos grupos de edad.

Respecto a la gravedad (ver material y métodos), la intensidad de los efectos secundarios fue leve en la mayoría de los pacientes (117 de 177 [66.1%]), seguidos de los de intensidad moderada (46 de 177 [26%]) siendo en

14 casos de tipo grave (7.9%). De los pacientes que presentaron reacciones graves, cabe destacar tres episodios de artritis migratoria, siendo necesario en uno de los casos la hospitalización del paciente. En los otros dos pacientes que también presentaron artritis migratoria, la reacción comenzó al final del primer mes de tratamiento y continuó produciendo síntomas hasta dos meses después de suspenderlo. Otros casos clasificados como graves fueron un paciente con polineuritis, que mostró parestesias durante 2 años después del tratamiento y un caso del fallo renal, en el que el paciente presentó alteración en los niveles normales de alanina-aminotransferasa y creatinina.

Con respecto a las reacciones cutáneas graves, un paciente presentó dermatitis medicamentosa con eosinofilia acompañado de síntomas sistémicos generalizados y requiriendo hospitalización. En otro caso, el paciente presentó pústulas y lesiones sangrantes y en dos pacientes las reacciones cutáneas persistieron durante varios meses después de suspender el tratamiento.

4.6.2. Tratamiento con nifurtimox. Efectos secundarios

Durante el periodo de tiempo transcurrido entre enero de 2007 y diciembre de 2010, un total de 26 pacientes recibieron tratamiento con nifurtimox a la dosis de 8-10mg por kilogramo de peso corporal y día en tres tomas diarias durante 90-120 días (ver material y métodos). Nifurtimox se utilizó como tratamiento de primera elección cuando benznidazol no estuvo disponible (11 pacientes), cuando los pacientes presentaron reacciones adversas al benznidazol que forzaron la suspensión del tratamiento (12 pacientes) o cuando se produjo un fallo terapéutico, es decir, cuando la parasitemia en sangre seguía siendo detectada mediante PCR después del tratamiento benznidazol (3 pacientes).

Los 26 pacientes completaron el tratamiento con nifurtimox. De estos, 16 (61.5%) pacientes presentaron reacciones adversas, mostrando 12 (46.2%) más de una. La tabla 20 muestra los efectos secundarios en los pacientes tratados con nifurtimox.

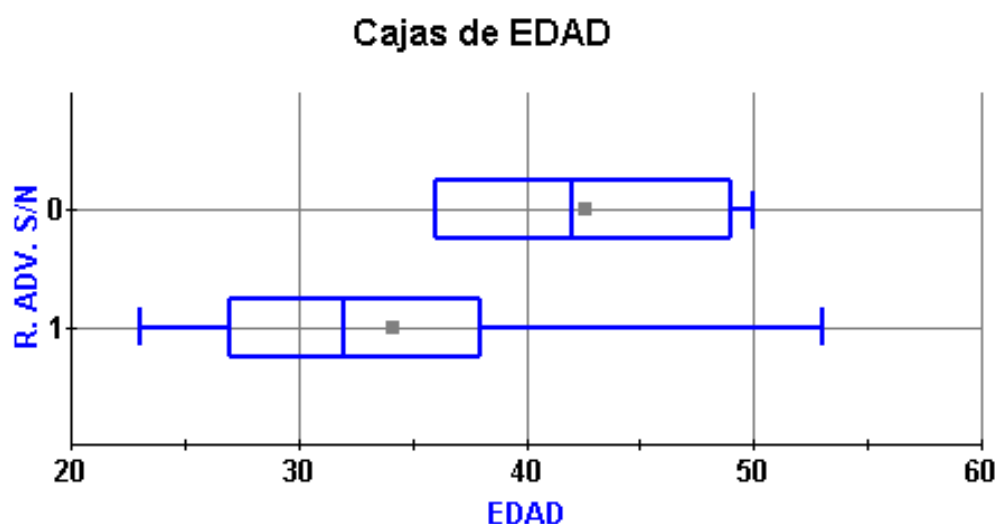
Tabla 20. Efectos secundarios en los pacientes con enfermedad de Chagas tratados con nifurtimox

	Nº/Total	%
Reacciones adversas en los pacientes tratados con nifurtimox	Nº/Total	%
➤ Intolerancia digestiva		
✓ Náuseas	6/26	23.1
✓ Vómitos	1/26	3.8
✓ Epigastria	1/26	3.8
✓ Disfagia	1/26	3.8
✓ Anorexia	5/26	19.2
➤ Pérdida de peso	2/26	7.7
➤ Alteraciones del gusto (sabor metálico en las comidas)	1/26	3.8
➤ Pérdida de memoria	5/26	19.2
➤ Polineuritis	1/26	3.8
➤ Temblor	1/26	3.8
➤ Cefalea	1/26	3.8
➤ Astenia	2/26	7.7
➤ Insomnio	1/26	3.8
➤ Palpitaciones	1/26	3.8
➤ Poliartalgias	2/26	7.7
➤ Cutáneas		
✓ Eritema	2/26	7.7
✓ Prurito	1/26	3.8
Total efectos secundarios	16/26	61.5

Un total de 14 pacientes (53.8%) acusaron intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, disfagia, pérdida de apetito y epigastria), 5 pacientes (19.2%) pérdida de memoria. Aunque con menos frecuencia también cabe destacar la aparición de polineuritis, temblores, cefaleas, astenia, insomnio,

poliartralgias, palpitaciones, prurito y eritema. No obstante, ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Figura 31. Caja mostrando estadístico de reacciones adversa a nifurtimox en función de la edad



0 (ausencia de reacciones adversas), 1 (presencia de reacciones adversas).

La aparición de efectos secundarios tras la toma de nifurtimox no estuvo relacionada con variables tales como sexo, sintomatología, región de origen o PCR entre otros. Sin embargo, estas fueron más frecuentes en los más jóvenes, pasando de presentarse en un 100% de los jóvenes (15-29 años de edad), a un 71.4% de los adultos jóvenes (30-44 años de edad) y en un 40% de los mayores de 45 años de edad. Siendo la edad media de los que presentaron reacciones adversas a nifurtimox de 34.2 años ($DE \pm 8.8$) y 42.6 años la de aquellos que no presentaron ninguna reacción adversa a nifurtimox ($DE \pm 6.1$) (*t-Student*: -2.3131, $p= 0.0296$) (figura 31, por lo que el riesgo de padecer reacciones adversas durante el tratamiento con nifurtimox disminuye de manera significativa con la edad.

Esta relación inversa de la edad respecto a la presencia de efectos secundarios no se da en los pacientes tratados con benznidazol.

5. Discusión

5. Discusión

5.1. Características epidemiológicas

Las características demográficas de la inmigración en la Región de Murcia han sido un factor determinante en la epidemiología de la enfermedad de Chagas en esta región. El 14% de la población en esta región son extranjeros, en su mayoría recién llegados. Los inmigrantes latinoamericanos constituyen el 6% de la población en Murcia. Muchos de ellos vienen de países donde la enfermedad de Chagas es endémica, particularmente de Bolivia. En este colectivo de inmigrantes, que suponía en 2008 el 24.2% de los inmigrantes procedentes del continente latinoamericano, es en el que la enfermedad de Chagas es más prevalente. Esto queda demostrado en nuestros resultados (tabla 4), así como en los diferentes estudios realizados en zona no endémica en los que se ha analizado la prevalencia de dicha infección en el colectivo inmigrante (Gascon J, 2009).

La enfermedad de Chagas es un problema importante de salud pública en Bolivia. En el departamento de Cochabamba, el 58% de la población vive en barrios urbanos periféricos ("zonas populares"), donde la prevalencia de la infección es extremadamente alta (Medrano-Mercado N, 2008). La demografía de la inmigración en la región de Murcia ha sido un factor determinante en nuestros resultados.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 28.2 años con una DE de ± 13.7 y la mediana de 29 años similar a la edad media de la población boliviana en residente en la CARM en el periodo de estudio fue de 27.7 años (Hacienda CREM, 2010).

Respecto al sexo de los pacientes estudiados, al tratarse de un estudio retrospectivo en los que los únicos criterios de selección fueron que los pacientes procedieran de zona endémica y que se les hubiera realizado una serología de *T. cruzi*, no hubo dos grupos estandarizados; así se estudiaron 1710 mujeres (61.9%) y 1052 hombres (38.1%). Esta proporción no se corresponde con los datos del Centro Regional de Estadística de Murcia donde la presencia de extranjeros procedentes de áreas endémicas no revela una diferencia significativa en el número de personas de ambos sexos (51.1% mujeres versus 49.9% hombres) (Hacienda CREM, 2010). Esta situación es debida probablemente a que por razones culturales las mujeres son más demandantes de los servicios de salud.

5.2. Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico usados para la enfermedad de Chagas son la detección de anticuerpos y la identificación del parásito mediante PCR, hemocultivo, microhematocrito y xenodiagnóstico (Mora MC, 2005).

5.2.1. Serológico

Para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*, se aplican las técnicas serológicas que detectan anticuerpos específicos contra el parásito. Las técnicas inmunológicas, además de aplicarse en el diagnóstico individual de la enfermedad, son de utilidad en la selección de donantes de sangre, los estudios de prevalencia de anticuerpos específicos en poblaciones para conocer la epidemiología de la enfermedad y la evaluación del impacto de las medidas de control.

En la actualidad se están ensayando fracciones antigénicas del parásito que permitirán la interpretación del estadio clínico del paciente (Thomas MC,

2012). Así mismo, técnicas ELISA basadas en proteínas recombinantes o péptidos sintéticos para un diagnóstico rápido de la infección (Fernández-Villegas A, 2011). De este modo se han caracterizado los péptidos 3973 y 6302 (Thomas MC, 2012), que permiten además saber si el paciente se encuentra en un estadio avanzado y sintomático de la enfermedad, en particular está correlacionado con la afectación cardíaca severa.

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, que considera necesaria la detección de anticuerpos *anti T. cruzi* con dos técnicas que utilicen antígenos diferentes, para el diagnóstico serológico se emplearon las técnicas de ELISA e IFI. La primera técnica, altamente sensible, es la más útil para el cribado de pacientes y donantes de sangre, y la segunda, de mayor especificidad, para la confirmación de casos. En nuestro trabajo la sensibilidad del diagnóstico serológico mediante las dos técnicas (ELISA e IFI) fue de 98.6% y la especificidad de 98.9% ($p < 0.0001$). Quedando demostrado la adecuación del uso de ambas técnicas para el diagnóstico y confirmación de pacientes infectados por *T. cruzi*.

Respecto al género de los pacientes, a pesar de haber estudiado un número mayor de mujeres (61.9%) que de hombres, la prevalencia encontrada de la infección por *T. cruzi* fue significativamente ($p = 0.0051$) superior en hombres (32.8%) que en mujeres (27.8%). Situación que no se justifica por la edad media que es similar en ambos grupos. Podría ser debido a que los hombres son menos demandantes de los servicios de salud y acuden a consulta después de saber o sospechar, por razones clínicas, que están infectados.

La edad media de los infectados es superior (34.8 años) a la de los no infectados (27.2 años); aumentando la prevalencia de la enfermedad en los grupos de mayor edad. Esta situación se explica porque a medida que avanza la

edad aumenta el riesgo de adquirir la enfermedad y también porque los mayores vivieron situaciones de mayor riesgo de transmisión por las condiciones higiénicas de la época.

Los bolivianos suponen el 78.1% de la población analizada en nuestro estudio y el 93.9% de los pacientes infectados. A pesar de que la población boliviana no es la más numerosa en la región de Murcia, el hecho de que la mayoría de la población testada sea de esta nacionalidad, se explica por el nivel de sensibilización de la población boliviana debido a las altas prevalencias de esta enfermedad en Bolivia (Tania C. de Araújo-Jorge, 2009).

Aunque no se han llevado a cabo estudios epidemiológicos, se estima que el número total de personas infectadas por *T. cruzi* en España oscila entre 47.738 y 67.423 (Gascon J, 2009). Basándonos en los resultados de prevalencia entre nuestros pacientes estimamos la existencia de 6.000 a 9.000 casos en la Región de Murcia.

Después de un año de seguimiento serológico pudo confirmarse el diagnóstico en 1 de los 9 niños diagnosticados de enfermedad de Chagas congénita (Murcia L, 2012). Las técnicas serológicas no permiten un diagnóstico precoz de los casos congénitos debido a que durante los 6 a 12 primeros meses de vida los anticuerpos pueden ser de origen materno. Sin embargo; en recién nacidos de madres seropositivas, cuando no se ha detectado el parásito al nacer, es necesario un seguimiento serológico durante el primer año de vida.

5.2.2. Parasitológico

El empleo de técnicas parasitológicas para la demostración directa de la presencia del parásito está indicado principalmente cuando existe sospecha

clínica o epidemiológica de la forma aguda. Durante las dos a ocho primeras semanas de la infección, existe un gran número de tripomastigotes circulando en el torrente sanguíneo y pueden detectarse mediante el examen en fresco, gota gruesa, frotis, microhematocrito, concentración de Strout, hemocultivo y xenodiagnóstico. Se usan también para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénito.

El xenodiagnóstico es una técnica bastante sensible que consiste en hacer picar al posible portador del parásito con el vector libre de infección. Es aplicable tanto en la forma clínica aguda y congénita, esta técnica permite la multiplicación del parásito *in vivo*. De esta manera el parásito se detecta examinando las heces del insecto a partir del día 30 de su alimentación. Actualmente, es una técnica muy poco usada en países endémicos y sin interés en países no endémicos. No es una técnica exenta de riesgos de salud pública tales como la fuga de triatóminos infectados. En nuestro estudio nunca recurrimos a ella.

La PCR o reacción en cadena de la polimerasa, es una técnica que amplifica fragmentos de ADN del parásito y mediante hibridación con cebadores (fragmentos de ADN) conocidos de *T. cruzi*. Actualmente está siendo ensayada por su alta sensibilidad y especificidad, principalmente en la forma congénita (Murcia L, 2012) de la infección y en el seguimiento del tratamiento (Murcia L, 2010).

En este trabajo se ha realizado un estudio prospectivo en el que se ha valorado la PCR como herramienta para el diagnóstico parasitológico, en una cohorte bien caracterizada de 408 pacientes con enfermedad de Chagas que fue diagnosticada mediante serología. Éste ha sido el primer estudio en evaluar la utilidad de la PCR como herramienta de diagnóstico en enfermos de Chagas, en

un país europeo dónde la posibilidad de reinfección queda descartada (Murcia L, 2010).

La sensibilidad de la PCR comparada con la de las técnicas serológicas varía entre el 59% y el 100%, dependiendo de varios factores, como son el área geográfica y la edad de los pacientes estudiados (Britto C, 1993), (Wincker P, 1994), (Wincker P, 1994). En nuestro estudio, la sensibilidad fue del 57.5% si tenemos en cuenta los pacientes de más de 14 años y de 59.3% si incluimos a los niños infectados. Estos pacientes son principalmente de Bolivia (93.9% de casos de la población del estudio) en los que debido, probablemente, al subtipo de parásito que los infecta, la PCR presenta una alta sensibilidad (Avila HA, 1993).

Teniendo en cuenta el amplio rango de edad de nuestros pacientes, no es de extrañar que encontráramos diferentes grados de sensibilidad en la PCR en los distintos tramos de edad ($p= 0,0081$).

Por otro lado, las técnicas serológicas convencionales no son eficaces para realizar un diagnóstico temprano en los casos de Chagas congénito, ya que las IgG anti-*T. cruzi* en el recién nacido pueden ser de origen materno y la detección de anticuerpos IgM contra *T. cruzi* no ofrece resultados del todo satisfactorios.

En nuestro estudio (Murcia L, 2010), de acuerdo con trabajos anteriores (Schijman AG, 2003), la alta sensibilidad de la PCR encontrada en el grupo pediátrico (94,7%) hace que sea una herramienta útil para el diagnóstico y el tratamiento precoz en las infecciones congénitas (Murcia L, 2012).

Hubo diferencias en la sensibilidad de la PCR encontradas cuando se tuvo en cuenta el tiempo de estancia en España; así, la sensibilidad de la PCR

fue significativamente superior en el grupo de individuos de corta estancia en España, debido probablemente al menor tiempo transcurrido entre la infección y la realización del diagnóstico.

5.3. Aspectos clínicos

Varios años o incluso décadas después de la infección inicial, algunas personas infectadas por *T. cruzi* desarrollan problemas médicos en el transcurso de sus vidas. De todos aquellos pacientes que contraen la enfermedad de Chagas, 30% presentan manifestaciones clínicas en fase crónica de la enfermedad (Bern C, 2007). El corazón y el tracto gastrointestinal son los principales órganos diana y los síntomas aparecen a los 15-30 años de la primoinfección.

Las manifestaciones son secundarias, principalmente, a lesiones en el sistema nervioso del aparato digestivo y al corazón. La sintomatología gastrointestinal de la enfermedad suele ser disfagia secundaria a megaesófago y/o estreñimiento debido a megacolon. La mayoría de las personas que sufren daño cardíaco suelen incluir miocardiopatía dilatada, alteraciones del ritmo cardíaco y a menudo aneurisma apical (Koberle F, 1968), (Bern C, 2007).

La afectación cardíaca es la manifestación más común y grave de la enfermedad. Puede manifestarse por alteraciones de la conducción eléctrica tales como bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH), hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), etc.; pudiendo progresar a dilatación de las diferentes cavidades cardíacas y al fracaso biventricular. En estadios avanzados de la enfermedad puede manifestarse por aneurisma apical de ventrículo izquierdo y combinaciones de arritmias ventriculares complejas, bradiarritmias del seno, así como bloqueo de la conducción interventricular y atrioventricular. Siendo la muerte súbita la manifestación más grave y que aparece como

consecuencia de fallo cardiaco o de un tromboembolismo en cerebro u otro órgano.

Nuestro trabajo está basado en un estudio retrospectivo de 542 pacientes con enfermedad de Chagas crónica y con edad superior a 14 años. En él se tuvieron en cuenta, a la hora de clasificar los pacientes, la clínica relacionada con la enfermedad (cardiaca y/o digestiva); así mismo, se practicaron una serie de exploraciones complementarias (radiografía de tórax, ECG, ecocardiografía, transito esofagogastroduodenal y enema opaco) en busca de lesiones de los órganos diana (corazón, esófago y colón).

5.3.1. Estudio cardiológico

En inmigrantes procedentes de América Latina con síntomas cardiacos (tabla 23) debe ser tenerse en cuenta la etiología chagásica (Carod-Artal FJ, 2005). Para descartar que nuestros pacientes con enfermedad de Chagas tengan afectación cardiaca, tal y como recomienda la sociedad española de cardiología, se practicó una anamnesis y una exploración física completa, así como un ECG, una radiografía de tórax y un ecocardiograma (Gascón J, 2007).

La presentación clínica de la insuficiencia cardiaca (IC) o cardiopatía congestiva, varía ampliamente según el grado de daño miocárdico. Aunque la mayoría de los pacientes con afectación cardiaca presentan palpitaciones (Rocha MO, 2007), dolor torácico inespecífico y, en menor grado, vértigo, síncope, y disnea (Rodolfo Viotti, 2006); la exploración clínica revela impulso del ápex prominente, ingurgitación yugular, congestión hepática (Punukollu G, 2007). En algunos pacientes el tromboembolismo puede ser la primera manifestación de la enfermedad (Carod-Artal FJ, 2007). El aneurisma apical, la dilatación del ventrículo izquierdo, los trombos murales y el ECG anormal, deben usarse como señales de alerta para prevenir el tromboembolismo en

pacientes con enfermedad de Chagas (Carod-Artal FJ, 2005), (Carod-Artal FJ, 2006).

Tabla 21. Signos y síntomas más frecuentes relacionados con la miocardiopatía chagásica crónica

Síntomas secundarios a arritmias

- Palpitaciones
- Síncope, lipotimia
- Muerte súbita

Síntomas de insuficiencia cardiaca

- Disnea de esfuerzo
- Dolor hipocondrio derecho (congestión hepática)
- Ortopnea
- Disnea paroxística nocturna

Síntomas secundarios a fenómenos tromboembólicos

- Embolismo pulmonar
- Accidente cerebro-vascular

Alteraciones microvasculares

- Dolor precordial o retroesternal

La sintomatología cardiaca en pacientes chagásicos no es específica y ningún síntoma es patognomónico de esta enfermedad. Con la anamnesis podemos poner de manifiesto síntomas que evocan una cardiopatía subyacente. En la tabla 23 se describen los signos y síntomas más frecuentemente asociados a la afectación cardiaca por *T. cruzi*, según el Grupo de Trabajo del II Taller «Enfermedad de Chagas importada, un nuevo reto de Salud Pública», en el

documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI), (Gascón J, 2007).

Sin embargo, en nuestra experiencia, la clasificación de la afectación cardíaca del paciente basada únicamente en la sintomatología es extremadamente sensible, de manera que al menos un 46.3% de nuestros pacientes presentaban algún síntoma sugestivo de cardiopatía (ver tabla 9 en apartado resultados) sin que alguna de las exploraciones cardiológicas estuviera alterada; y muy poco específica, pues el 32.9% de los pacientes asintomáticos tenía alguna de las exploraciones cardíacas complementarias alterada (radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma).

Los síntomas se basan en la apreciación subjetiva del paciente y no en signos demostrados clínicamente. Por esta razón hemos utilizado la escala NYHA, comúnmente utilizada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca y que designa 4 clases (I, II, III y IV) que van de menor a mayor gravedad y que se basan en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos.

Según se aprecia (ver resultados en la tabla 10) el 79.5% de los pacientes pertenecían a la clase funcional I sin limitaciones para la actividad física de rutina. A diferencia de lo que ocurre con los resultados de las exploraciones cardiológicas (tabla 14), el número de pacientes clasificados en los diferentes estadios de gravedad, según la escala NYHA, no varía de manera significativa considerando los tramos de edad de los pacientes. La edad media de los pacientes en estadio I de 36.5 años y de 37.3 años en aquellos en clase funcional sintomática NYHA II/IV. De aquí la importancia de no valerse exclusivamente de la sintomatología a la hora de valorar la situación clínica de los pacientes con sospecha de CCC. La muerte súbita en muchos casos es el

primer síntoma de esta enfermedad como ocurrió con dos de nuestros pacientes.

5.3.1.1. Exploraciones complementarias

En la actualidad contamos con instrumentos útiles para valorar el alcance de las afecciones cardiacas. Desde la clásica radiografía de tórax, el ECG, la ecografía cardiaca y recientemente la resonancia magnética nuclear cardiaca (RMN).

Tabla 22. Posibilidades diagnósticas en la cardiomegalia radiológica.

- Cardiomegalia de origen cardiaco
 - ✓ Dilatación de cavidades
 - ✓ Dilatación del ventrículo izquierdo
 - ✓ Dilatación del ventrículo derecho
 - ✓ Dilatación de las cavidades auriculares
 - ✓ Hipertrofia ventricular

- Cardiomegalia secundaria a derrame pericárdico

- Cardiomegalia radiológica con dimensiones normales de las cavidades en el ecocardiograma

La cardiomegalia radiológica ha sido uno de los problemas más frecuentes planteados al médico desde que se introdujo la radiografía torácica como método diagnóstico. Tradicionalmente, su descripción suponía la puesta

en marcha de una serie de protocolos diagnósticos más o menos complejos con un resultado no siempre satisfactorio.

En relación con las medidas radiológicas debe decirse que, aunque se ha intentado cuantificar el valor pronóstico de diversos parámetros (índice cardiorácico, área cardíaca, volumen, etc.), la única medida que ha demostrado tener correlación significativa con la mortalidad en el seguimiento de los pacientes a largo plazo (10 años) es el índice cardiorácico (Rassi A Jr, 2006). Basándonos en ello definimos la cardiomegalia radiológica para nuestro estudio en cuando el ICT es igual o superior a 0.53 (ver material y métodos).

En nuestros pacientes la cardiomegalia radiológica aumenta con la edad ($p= 0.0121$) (tabla 14), estando presente en el 50% en los mayores de 60 años y tan solo en el 6.9% del grupo de jóvenes (15-29 años). Además se encontró una relación estadísticamente significativa entre el hecho de presentar cardiomegalia y la presencia de arritmias en el ECG.

La cardiomegalia fue el único indicador de cardiopatía en el que no hubo diferencia significativa entre mujeres y hombres.

Sin embargo, la radiografía de tórax es una exploración de baja sensibilidad para la detección de la cardiopatía chagásica, ya que puede existir disfunción ventricular con radiografía normal. No obstante, debe tenerse en cuenta ya que algunos estudios demuestran que la presencia de cardiomegalia radiológica podría ser un factor predictivo de riesgo de muerte súbita en pacientes con Chagas crónico (Rassi A Jr, 2006). Se debe realizar con el paciente en situación clínicamente compensada, teniendo en cuenta otras posibles causas como son la hipertensión arterial.

Las alteraciones electrocardiográficas se usan tradicionalmente como indicadores de afectación cardiaca (Ribeiro AL, 2006). La esperanza de vida en pacientes con enfermedad de Chagas que tiene un ECG normal es similar a la de los grupos control de personas sin enfermedad de Chagas ni cardiopatías (Espinosa R, 1985).

En nuestro estudio la tasa de alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica es similar a la de otros estudios realizados en España (Valerio L, 2011). El ECG presentaba algún tipo de alteración en el 34.2% de nuestros pacientes, de estos pacientes el 74.1% eran asintomáticos. Por otro lado, solo el 19.4% de aquellos pacientes con ECG normal presentaban síntomas de insuficiencia cardiaca (NYHA II/IV). Esto pone de manifiesto que las alteraciones electrocardiográficas preceden en años a la aparición de los síntomas y de cardiomegalia radiológica (Gascón J, 2007).

Según Marcos A. et al, las anomalías electrocardiográficas no se relacionan, como factor predictivo, con el desarrollo de insuficiencia cardiaca (Marcos A. Petti, 2008). Sin embargo, otros estudios ponen de manifiesto que la taquicardia ventricular sostenida y el voltaje bajo en el QRS son variables con valor pronostico a tener en cuenta como factor predictivo de riesgo de muerte (Rassi A Jr, 2006).

En este trabajo, de acuerdo con otros autores, los trastornos de conducción eléctricos, en especial la asociación de bloqueo completo de la rama derecha (BRDHH) y hemibloqueo anterior izquierdo, son muy frecuentes en pacientes durante la fase crónica de la enfermedad, aunque no exclusivos de ella (Rodolfo Viotti, 2005). En la tabla 11 mostramos las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en nuestros pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas (ver resultados, apartado electrocardiografía).

A pesar de que no existe un patrón electrocardiográfico patognomónico, estas alteraciones, especialmente el bloqueo de rama derecha, aislado o asociado a hemibloqueo anterior izquierdo en pacientes con serología positiva, pueden considerarse indicativas de cardiopatía chagásica crónica (Laranja FS, 1956), (Maguire J, 1987), (Dias JCP, 1968). En nuestro grupo de pacientes el BRDHH fue la alteración electrocardiográfica más frecuente (26.1% de los pacientes; (115/441)). No obstante, dada su falta de especificidad, el diagnóstico requiere confirmación, ya que su presencia no significa necesariamente la etiología chagásica.

Un ECG normal excluye la presencia de disfunción moderada o grave del ventrículo izquierdo, con un valor predictivo negativo (VPN) cercano al 100% (Gascón J, 2007). Por otro lado, ha sido descrito que a mayor número de alteraciones presentes en el ECG, peor función ventricular (Sousa AS, 2001). Sin embargo, en nuestro estudio 19.4% (42/216) de los pacientes con ECG normal estaban en grado II/IV de la escala NYHA frente al 25.9% (29/112) de aquellos con ECG anormal. Por tanto, la presencia de un electrocardiograma normal no demuestra la ausencia de disfunción de ventrículo izquierdo.

El ensanchamiento del QRS y las alteraciones de la conducción intraventricular aparecen precozmente en la cardiopatía chagásica crónica, cuando todavía no existen alteraciones de la contractilidad miocárdica, por lo que carecen del valor pronóstico que tienen en otras cardiopatías (García MI, 2003). La taquicardia ventricular sostenida es la única alteración electrocardiográfica en la que se ha demostrado un valor pronóstico en la evolución de la cardiopatía chagásica crónica (Rodolfo Viotti, 2005).

Las alteraciones ECG son más frecuentes conforme avanza la edad de nuestros pacientes, pasando de una prevalencia de 37.5% en el grupo de

jóvenes de 15-30 años a 75% en el grupo de 60 ó más años; a pesar de ello, en nuestro grupo de pacientes, el ECG patológico fue el único indicador de cardiopatía que no alcanzó significación estadística respecto a la edad de los pacientes. Probablemente debido a que las alteraciones electrocardiográficas son las primeras en aparecer en pacientes chagásicos. La edad es un factor de riesgo para la miocardiopatía chagásica (Silva S, 2007) y debe tenerse en la cuenta. Principalmente cuando el paciente ha sido diagnosticado en edad avanzada.

En nuestro estudio, la presencia de alteraciones electrocardiográficas fue significativamente superior en los hombres (49.2% de los hombres vs 24.8% de las mujeres; $p < 0.0001$). Esta circunstancia que ha sido señalada por otros autores, no se explica por las diferencias de edades entre ambos grupos, puesto que la edad media de ambos géneros fue de 35.4 años, ni se explican por el censo donde ambos géneros están en proporciones similares (Basquiera AL, 2003), (Valerio L, 2011). Algunos estudios (Rassi A Jr, 2006) ponen de manifiesto que el género masculino, en pacientes chagásicos, es un factor de riesgo de riesgo de mortalidad. Sin embargo; no debe descartarse, respecto a la diferencia de prevalencia de la afección cardíaca entre hombre y mujeres, un cierto sesgo de selección. Debido a que en hombres los factores clínicos están más frecuentemente implicados como motivo de consulta que en las mujeres.

Respecto a la asociación de alteraciones electrocardiográficas frente a la presencia o no de alteraciones en el examen ecocardiográfico, en nuestros pacientes, al igual que en otras publicaciones (Valerio L, 2011), las alteraciones electrocardiográficas y la disfunción ventricular están frecuentemente asociadas.

En la fase crónica de la enfermedad, los sujetos con un ECG normal tienen un buen pronóstico a largo plazo; la mayoría tienen una función sistólica normal, pero en varios pacientes puede cursar con anomalías en la contractibilidad visibles por ecocardiografía. La importancia de estos resultados en la progresión de la enfermedad es desconocida (Harry Acquatella, 2007).

El número de pacientes que presentó una alteración en el ECG varía según la región de origen; siendo significativamente superior en pacientes procedentes de Cochabamba (37.7%) que en los de Santa Cruz (29.5%) ($p=0.0070$). Estos resultados no se explican por la diferencia de edad, siendo la edad media de 38.2 años para los procedentes de Santa Cruz y de 35 para los procedentes de Cochabamba. Algunos autores apuntan que las reinfecciones múltiples son la causa de una mayor prevalencia de alteraciones cardíacas. En nuestro estudio el 97.6% de los de Cochabamba vivieron en zona rural, donde las reinfecciones son más frecuentes, frente al 67.6% de los pacientes de Santa Cruz. Este hecho podría justificar la mayor prevalencia de cardiopatías. Otras explicaciones de esta variación en la prevalencia de cardiopatías entre los pacientes con diferente región de origen podrían ser la infección por diferentes cepas y su tropismo cardíaco (Risso MG, 2004).

El desarrollo de técnicas como la ecografía ha supuesto una auténtica revolución en el estudio y valoración de la cardiomegalia radiológica. Ello es así porque permite realizar un diagnóstico anatomomorfológico fácil y rápido. Esta técnica permite confirmar la presencia o ausencia de dilatación ventricular.

La ecografía es una técnica segura y muy usada para valorar la función ventricular. Esta exploración es una herramienta que proporciona valiosa

información adicional sobre la estructura y función cardíaca que complementan la información proporcionadas por ECG y la radiografía de tórax. La ecografía se usa en la evaluación clínica rutinaria de pacientes con CCC para evaluar la progresión de la enfermedad (Viotti RJ, 2004), (Rodríguez-Salas LA, 1998), (Xavier SS, 2005), (Salles GF, 2003). Sin embargo, los resultados encontrados en pacientes con CCC mediante esta prueba no son específicos; siendo superponibles a aquellos encontrados en otras cardiopatías (Harry Acquatella, 2007).

Entre nuestros pacientes encontramos diferentes alteraciones ecocardiográficas que se muestran en la tabla 11 del capítulo de resultados de acuerdo con estudios previos (Harry Acquatella, 2007). Lesiones como aneurisma apical, disquinesia, insuficiencia valvular, dilatación de 1 ó más cavidades, derrame pericárdico, etc., visibles por ecografía cardiaca se presentan incluso en el 15.6% de los pacientes asintomáticos NYHA I ($p=0.00160$) (tabla 15). Entre nuestros pacientes asintomáticos la lesión más frecuente fue la dilatación de una o varias cavidades (8%), seguida de disquinesia (5.1%), apareciendo lesiones aneurismáticas en el 1.7% de ellos. Siendo esta última lesión, más frecuente en nuestro grupo de pacientes varones (3.5%) que entre el grupo de mujeres (2.1%). Esta circunstancia ha sido señalado en estudios anatomopatológicos pioneros (Moia B, 1955).

Los 7 pacientes que presentaron lesiones aneurismáticas (3 hombres y 4 mujeres) estaban en edades comprendidas entre 31 y 53 años, con una edad media de 41 años. No encontramos aneurismas en jóvenes ni en el grupo de sénior. Esta circunstancia podría explicarse por ser el aneurisma una lesión de aparición tardía y grave pronóstico. El 42.9% de los pacientes con aneurisma no presentaron ninguna sintomatología clínica ($p=0.0290$).

En las fases avanzadas, cuando existe insuficiencia cardíaca congestiva, el patrón ecocardiográfico predominante es el de una disquinesia difusa biventricular con dilatación de las cuatro cavidades (Gascón J, 2007). Sin embargo, entre nuestros pacientes, la disquinesia solo se dio en 19 pacientes y el 73.7% de ellos fueron asintomáticos. En una escala de riesgo calculado de muerte a los cinco años, Rassi et al, incluye la disquinesia como un factor de riesgo que intervine en la tasa de mortalidad en pacientes con enfermedad de Chagas (Rassi A Jr, 2006). La dilatación de una o varias cavidades se dio en el 7.5% de los pacientes asintomáticos. De todos los pacientes con dilatación de cavidades el 72.4% fueron asintomáticos. La dilatación de una o varias cavidades es uno de los predictores ecocardiográficos pronósticos más importantes en los pacientes con cardiopatía chagásica (Rassi A Jr, 2006), (Combellas I, 1985). Por ello es importante que a todos los pacientes con enfermedad de Chagas se les realice una exploración cardiológica completa que incluya la ecocardiografía.

El compromiso ventricular, en pacientes sintomáticos con cardiopatía chagásica crónica, pueden ir desde un aneurisma apical pequeño aislado de ventrículo izquierdo, a un corazón globalmente dilatado sin cicatrices segmentarias. En el diagnóstico diferencial de una cardiomiopatía debe ser considerado un origen chagásico en pacientes con una historia epidemiológica compatible, una serología positiva, anomalías en el ECG sugestivas y aneurisma apical del ventrículo izquierdo. La disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y el aumento de diámetro del ventrículo izquierdo han demostrado que deben tenerse en cuenta como factores de riesgo asociados con la morbi-mortalidad en la enfermedad de Chagas (Harry Acquatella, 2007).

Varios autores describen el género masculino como uno de los factores de riesgo cardiovascular que intervienen en la probabilidad de muerte a corto, medio y largo plazo en pacientes con cardiopatía chagásica crónica (Rassi A Jr, 2006). La presencia de alteraciones ecocardiográficas en los pacientes con enfermedad de Chagas, varía de forma significativa en función del género de estos; apareciendo en el 28.6% de los hombres y en el 15.8% de las mujeres ($p= 0.0057$) (tabla 14).

La tasa de alteraciones cardiacas vista por ecocardiografía aumenta con la edad de los pacientes ($p= 0.0220$) (tabla 14) y con el tiempo de residencia en España ($p= 0.0094$). Es importante tener en cuenta este hecho para hacer el diagnóstico precoz en jóvenes y en inmigrantes recién llegados de zona endémica. Esto permitirá iniciar el tratamiento antiparasitario lo antes posible para evitar la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad.

Nuestra clasificación de los pacientes siguiendo la escala de exploraciones cardiológicas también pone de manifiesto que el género es un factor determinante en los resultados de estas. De este modo, mientras que el 34.7% de las mujeres presentaban un valor de 1 ó más en dicha escala, en los hombres el 57.9% de ellos presentaban este mismo valor ($p<0.0001$).

Como ya ha sido comentado, la radiografía de tórax tiene una sensibilidad baja en el descubrimiento de la cardiopatía chagásica. En la actualidad la resonancia magnética permite la cuantificación del daño miocárdico, siendo capaz de localizar con precisión las zonas de fibrosis endomiocárdicas en pacientes con cardiopatía chagásica. Está considerada como el mejor método para detectar fibrosis miocárdica. Puede encontrarse la fibrosis en pacientes en fase indeterminada. Pudiendo precisar el grado de fibrosis miocárdica, la progresión desde estadios incipientes a estadios más severos de la enfermedad (Rochitte CE, 2005).

De los 28 pacientes a los que se les practicó una RMN cardiaca. En 6 de ellos (21.4%) se descubrió un realce miocárdico que ponía de manifiesto algún grado de fibrosis miocárdica (tabla 11). Debido al tamaño muestral no se pudo analizar estadísticamente la relación entre sexo, edad, región de origen y la prevalencia de alteraciones cardiacas puestas de manifiesto por RNM. Sin embargo, en ningún caso se observó fibrosis ni otra alteración cardiaca en menores de 30 años.

Los 6 pacientes con realce miocárdico tardío estaban, según la clasificación NYHA, en grado I. Mostrando así la importancia de esta exploración para diagnosticar una CCC en estadio incipiente. El valor pronóstico de la RMN también se pone de manifiesto cuando se compara con el resto de exploraciones cardiacas. Así 5 pacientes con RMN cardiaca patológica (83.3%) presentaban un ICT normal. Por otro lado, el 33.3% de los pacientes con RMN patológica presentaban un ECG normal. Respecto a la ecografía cardiaca, en 5 (83.3%) pacientes con RMN patológica la ecografía presentaba algún tipo de alteración (1 aneurisma apical, 1 dilatación de cavidades cardiacas y 3 disquinesia) ($p= 0.0001$).

En la enfermedad de Chagas, la RMN cuantifica la extensión y gravedad de la fibrosis miocárdica no sólo en etapas iniciales, sino también en pacientes asintomáticos. El realce tardío por RMN puede detectar incluso fibrosis miocárdica mínima en individuos que están en la fase indeterminada, es decir en el periodo anterior a la aparición de anomalías cardiacas eléctricas o mecánicas. Tal perfeccionamiento de la precisión podría ayudar a la descripción y el tratamiento precoz de focos arritmógenos en pacientes con enfermedad de Chagas. Se trata de una herramienta con un alto valor pronóstico y proporciona una información única para la estadificación clínica de la enfermedad (Rochitte CE, 2005).

Se han propuesto varias clasificaciones de la cardiopatía chagásica crónica, en la tabla 25 describimos algunas de ellas.

Al igual que ocurre con los resultados de las exploraciones cardiológicas de forma individual (radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía), la probabilidad de presentar 1 o más anomalías en estas pruebas, aumenta con la edad de los pacientes y en el género masculino ($p= 0.0165$).

Considerando los resultados de la serología, la exploración clínica, la radiografía de tórax y el electrocardiograma se clasificó a los pacientes en cuatro fases de afectación cardiaca (0, I, II y III) siguiendo los criterios de Kuschnir (Kuschnir E, 1985). Esta clasificación está reconocida a nivel internacional y ha sido empleada por diferentes grupos para clasificar a los pacientes en distintos estadios en función de su gravedad en de cardiopatía chagásica crónica (Fernández-Villegas A, 2011), (Rodolfo Viotti, et al., 2006).

La escala de Kuschnir nos sigue pareciendo útil por estar basada en el análisis multivariado de cuatro variables. En ella se enfatiza la importancia de evaluar de forma integral varias herramientas a las que se les atribuye un valor pronóstico potencial (serología, radiografía de tórax y electrocardiografía) (Rodolfo Viotti, 2005). Los resultados obtenidos entre nuestros pacientes confirman que la clasificación de los pacientes chagásicos con criterios clínicos, electrocardiográficos y radiografía de tórax, permite agrupar a estos pacientes según el grado de compromiso cardiaco.

Tabla 23. Sistemas de clasificación de la miocardiopatía chagásica crónica

Modificada de Kuschnir *

- **Estadio 0:** ECG normal, sin cardiomegalia y asintomáticos
- **Estadio I:** ECG patológico, especialmente portadores de alteraciones de conducción, sin cardiomegalia ni insuficiencia cardíaca.
- **Estadio II:** alteraciones electrocardiográficas, con cardiomegalia moderada sin síntomas ni signos de insuficiencia cardíaca
- **Estadio III:** sintomatología compatible con insuficiencia cardíaca congestiva

Consenso brasileño**

- **Estadio R:** hallazgos electrocardiográficos anormales, con ecocardiograma normal y sin signos de ICC
- **Estadio B1:** ECG anormal, ecocardiograma anormal con fracción de eyección > 45% y sin signos de ICC
- **Estadio B2:** ECG anormal, ecocardiograma anormal con fracción de eyección del <45% sin signos de ICC
- **Estadio C:** ECG anormal, ecocardiograma anormal e ICC compensada
- **Estadio D:** ECG anormal, ecocardiograma anormal e ICC refractaria

Clasificación de los Andes ***

- **IA:** ECG normal, ecocardiograma normal y sin signos de ICC
- **IB:** ECG normal, ecocardiograma anormal y sin signos de ICC
- **II:** ECG anormal, ecocardiograma anormal y sin signos de ICC
- **III:** ECG anormal, ecocardiograma anormal y con signos de ICC

Clasificación de la Corporation de American College of Cardiology/American Heart Association Staging ****

- **A:** ECG normal, tamaño normal del corazón, FEVI normal, NYHA clase I
- **B:** ECG anormal, corazón de tamaño normal, FEVI normal, NYHA clase I
- **C:** ECG anormal, aumento de tamaño del corazón, disminución de la FEVI, NYHA clase II-III
- **D:** ECG anormal, aumento de tamaño del corazón, disminución de la FEVI, NYHA clase IV

Abreviaturas: ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), ECG (electrocardiograma), FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda), NYHA (New York Heart Association).

* (KUSCHNIR E, 1985)

** (Brazilian, 2005)

*** (Carrasco HA, 1982)

**** (H, 2007) (SA, 2005)

Utilizando la clasificación de Kuschnir, en la tabla 13 (ver resultados en el apartado Clasificación de Kuschnir), un 42.7% de nuestros pacientes presentaban algún grado de afección miocárdica. De ellos, un 11.6% se encontraban en fase avanzada de la enfermedad. Los pacientes del grupo de grupo I presentan aumento del volumen ventricular y disminución de la FE y gasto cardiaco en esfuerzo. Esta situación aparece en reposo en los pacientes del grupo II. Aquellos con insuficiencia cardiaca, grupo III, asocian frecuentemente disfunción ventricular, cardiomiopatía dilatada o congestiva e hipoquinesia de la pared ventricular.

La cardiopatía chagásica es una cardiomiopatía dilatada, cursa con alteraciones difusa solamente en estadios avanzados. En el grupo III de Kuschnir los pacientes presentan una gran dilatación de las cavidades cardiacas que conduce a una IC clínica. Ya en los estadios menos avanzados, grupos I y II, observamos predominio de alteraciones circunscritas a regiones o segmentos aislados del ventrículo izquierdo, ventrículo derecho o ambos.

El diagnostico serológico posibilita la identificación precoz del paciente chagásico y, con ello, el estudio de las formas iniciales de cardiomegalia e insuficiencia cardiaca. Esta circunstancia es poco frecuente en las otras formas de cardiomiopatía congestiva en la que estos estadios pasarían desapercibidos. Entre nuestros pacientes, el grupo comprendido entre 15 y 30 años, presentó una incidencia de 43.1% de cardiomiopatías, llegando al 75% de los pacientes de 60 años o más ($p=0.0377$). El hecho de que la prevalencia de afección miocárdica aumente con la edad de nuestros pacientes (tabla 14), pone de manifiesto la importancia del cribado en poblaciones de riesgo para el diagnostico precoz y la prevención de la cardiopatía chagásica crónica.

Sin duda la presencia del parásito en tejido induce un daño en miocardio. Al igual que algunos autores (Basquiera AL, 2003), también encontramos una asociación entre una parasitemia detectable mediante PCR y la presencia de cardiopatías. Así, si tenemos en cuenta la clasificación de Kuschnir, el 62.2% de nuestros pacientes cardiopatas tienen una PCR positiva frente a 52.2% de los pacientes sin cardiopatías ($p= 0.0365$). También obtuvo significación estadística ($p= 0.0478$) cuando empleamos nuestra clasificación de exploraciones cardiológicas básicas.

El grado de afectación cardíaca, según la escala de Kuschnir, está relacionado con la edad ($p= 0.0377$), el género ($p <0.0001$), pero no así con la región de origen de nuestros pacientes que, a pesar de la diferentes tasas de prevalencia de cardiopatías encontradas (Cochabamba 46.7%, Santa Cruz 37.7%) no alcanzan significación estadística.

La progresión de la miocardiopatía chagásica crónica es mayor según el compromiso cardíaco de inicio sea también mayor (Rodolfo Viotti, 2005). Considerando que la miocarditis crónica es lenta y progresiva, los enfermos que presentan algún grado de cardiopatía incipiente son precisamente los que tienen mayores probabilidades de progresión hacia formas graves (Maguire J, 1987), debido a que el daño miocárdico, una vez iniciado, representaría un proceso evolutivo. La clasificación de lesiones miocárdicas en pacientes chagásicos con la escala de Kuschnir, así como con la escala de pruebas cardiológicas básicas es de utilidad pronóstica. De ahí la importancia de clasificar correctamente el grado de afectación miocárdica.

Considerando estos resultados y el alto número de inmigrantes procedentes de áreas donde la enfermedad de Chagas es endémica, en unos años esta infección podría convertirse en una causa importante de

miocardiopatía crónica en España (Valerio L, 2011). Teniendo en cuenta la mayor incidencia de cardiopatías en pacientes PCR positivos; así como el hecho demostrado que la instauración del tratamiento con benznidazol consigue negativizar a corto y medio plazo la PCR de pacientes con enfermedad de Chagas (Murcia L, 2010), podemos concluir que es importante diagnosticar precozmente la enfermedad de Chagas con el fin de instaurar un tratamiento a tiempo que impida la progresión a fase avanzadas de la CCC.

5.3.1.2. Clasificación NYHA y su correlación con la presencia de alteraciones en las exploraciones complementarias y en la escala de Kuschnir

Un 40.1% de los pacientes asintomáticos según la NYHA presentan alteraciones en alguna de las exploraciones cardiacas a pesar de no mostrar síntomas de insuficiencia cardiaca. Respecto de los pacientes con algún criterio de insuficiencia cardiaca (NYHA II/IV), en 31 (43.7%) pacientes de este grupo las exploraciones cardiológicas fueron normales (tabla 15) y en 40 pacientes (56.3%) se dieron alteraciones demostradas por una o varias de las citadas exploraciones ($p= 0.0145$). Estos resultados son similares a los de otros estudios llevados a cabo en zona endémica (Marcos A. Petti, 2008). Algunos estudios que demuestran que los pacientes en estadios NYHA III y IV tienen un riesgo aumentado de muerte respecto a aquellos que están en estadios I y II; aumentando en pacientes que además tienen otros factores de riesgo como son la edad, el género masculino, la presencia de alteraciones electrocardiográficas y la cardiomegalia radiológica (Rassi A Jr, 2006).

Del mismo modo que ocurre con las exploraciones complementarias, la clasificación de la NYHA está correlacionada de manera estadísticamente significativa con los diferentes estadios de la escala de Kuschnir (tabla 15) ($p=$

0.0184); así, a medida que el grado de insuficiencia cardiaca avanza (NYHA) también lo hace la puntuación en la escala de Kuschnir.

5.3.2. Estudio digestivo

Las manifestaciones gastrointestinales crónicas de la enfermedad de Chagas son principalmente una consecuencia de una lesión del sistema nervioso entérico causada por la infección por *T. cruzi* (Bern C, Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review).

Aproximadamente un tercio de los pacientes pueden desarrollar una dilatación del tubo digestivo tales como megaesófago (figura 26), megaestómago (figura 10), megaduodeno, megayeyuno, megaíleon y megacolon (figura 27) y trastornos motrices gastrointestinales, tales como la acalasia de cardias, alteraciones del vaciado gástrico, alteración del tránsito intestinal y estasis biliar (Bern C, 2007), (Oliveira RB, 1998), (Oliveira RB, 1995), (Meneghelli UG, 1982).

Respecto a la sintomatología digestiva (tabla 16), síntomas como disfagia, RGE, distensión abdominal y estreñimiento, son significativamente más frecuentes en mujeres ($p= 0.0077$), También aumentan con la edad de nuestros pacientes pero sin significación estadística.

Cuando analizamos las anomalías encontradas en el TEGD y EO se observa que, los pacientes que completaron las dos exploraciones citadas, presentaron una frecuencia relativamente alta de lesiones como el reflujo gastroesofágico (8.6%) y la acalasia esofágica (3.5%) como puede observarse en tabla 17 del capítulo resultados. Estos son hallazgos comunes en la enfermedad de Chagas; siendo frecuentemente la disfagia el primer síntoma de

la acalasia esofágica (Oliveira RB, 1998), (Lopes ER, 1989), (Dantas RO, 1990), (Padovan W, 1980).

La acalasia (megaesófago) es un trastorno motor primario del esófago debido a la afectación de las neuronas sensoriales del plexo mientérico de Meissner y que se asocia a la pérdida de células ganglionares en el plexo mientérico intramural (Ejima FH, 1998). Esta afección cursa con aperístalsis del esófago y relajación anormal del esfínter esofágico inferior durante la deglución. Se caracteriza predominantemente por disfagia para sólidos y líquidos. Así como dolor durante la deglución (odinofagia). En nuestros pacientes la disfagia se asoció frecuentemente a la acalasia esofágica con ($p=0.0034$). En los pacientes con acalasia se observa una disminución de la capacidad de contractibilidad en el esófago distal, principalmente en aquellos de mayor edad. Estas diferencias entre los pacientes jóvenes y mayores puede ser el resultado de la progresión de la enfermedad a lo largo de la vida (Aprile, 2006). Esta progresión de la patología esofágica con la edad se da también entre los pacientes de nuestro estudio ($p=0.0473$). También observamos que el 3.5% de los pacientes adultos en fase crónica de la enfermedad presentan un megaesófago. La prevalencia alcanza un 6.4% de aquellos de 45 ó más años. La posibilidad de progresión de la enfermedad con el envejecimiento debe tenerse en cuenta en personas de edad avanzada. La disfagia es el primer síntoma que evoca una afección esofágica; su aparición debe de sugerir una afección esofágica incipiente.

A pesar de la acalasia chagásica se presenta con síntomas y hallazgos radiológicos similares a los de la acalasia idiopática, se han descrito algunas diferencias importantes entre estas (Oliveira RB, 1995), (Dantas RO, 1988), (Dantas RO, 2003), (Herbella FA, 2004). Destacando la mayor duración de la contractibilidad y dificultad respiratoria que es secundaria a la distensión

esofágica en pacientes con acalasia idiopática. En ambos casos el tratamiento es paliativo, con un objetivo de disminuir la presión del esfínter esofágico, mejorar el vaciado esofágico y el alivio de los síntomas tales como la disfagia, odinofagia y el RGE (Ahmed A, 2008), (Campos GM, 2009). En nuestro grupo de pacientes con acalasia el 50% presentó disfagia, frente al 11.8% de pacientes con TEGD normal ($p= 0.0034$). El RGE se asoció en un 14.2% a la presencia de hernia de hiato visible por medio del TEGD. Este hecho pone de manifiesto que el RGE es un buen indicador de un daño estructural ($p= 0.0132$).

Las manifestaciones gástricas, tales como el megaestómago, no son muy comunes ni un hallazgo importante de la manifestación gastrointestinal en la enfermedad de Chagas, a pesar de ello, se han descrito alteraciones en la motilidad y la secreción gástrica (Lopasso FP, 1985), (Pinotti HW, 1991). Esta afectación gástrica se debe a la afectación de la inervación entérica inhibitoria, responsable de la acomodación gástrica después de una comida, de este modo el estómago no es capaz de relajarse después de una comida, lo que conduce a un rápido vaciado gástrico (Oliveira RB, 1980), (Troncon LE, 1993).

Aunque poco frecuente, en pacientes con enfermedad de Chagas, se han descrito anomalías en el intestino delgado (Oliveira RB, 1983); tales como megaduodeno y megayeyuno (Troncon LE, 2000), (Aprile LR, 1995). Estas patologías son consecuencia de la combinación de vaciado gástrico muy rápido debido al megaestómago y de tránsito anormalmente retrasado de líquidos a través de los segmentos más distales del intestino delgado (Troncon LE, 1993).

Respecto a la afección cólica, el 13.5% de nuestros pacientes presentaron una afectación cólica visible en el enema opaco. La edad es un factor determinante en la prevalencia de alteraciones en el enema opaco. En

nuestra experiencia el 9.5% de los pacientes chagásicos (33/348) presentaban megacolon, de acuerdo con diferentes estudios en pacientes con enfermedad de Chagas, el megacolon fue la alteración gastrointestinal la más frecuente en nuestro grupo de pacientes (tabla 17 del apartado de resultados).

En un estudio en realizado en zona endémica (Lopes ER, 1989), de un total de 1.708 autopsias en pacientes chagásicos crónicos, el megacolon fue la manifestación gastrointestinal más frecuente, seguida de megaesófago. La asociación de megacolon con el megaesófago fue la tercera manifestación más común. Entre nuestros pacientes encontramos una tendencia similar en el estudio radiológico (TEGD y EO). Así entre los pacientes nuestro estudio megacolon y megaesófago se asociaron en 6 casos (1.7%) ($p < 0.0001$).

El estreñimiento crónico es el principal síntoma relacionado con megacolon (Bern C, 2007), (Meneghelli UG, 1985), (Oliveira RB, 1998), (Lopes ER, 1998). Esta asociación, síntoma-afectación orgánica, alcanza significación estadística en los pacientes de nuestro estudio, de esta forma, el 57.6% de los pacientes de nuestro grupo con megacolon presentaban estreñimiento frente al 35.6% de los pacientes sin alteraciones gastrointestinales ($p = 0.0157$). El género no influyó significativamente en la presencia de megacolon.

La alteración del reflejo rectoanal inhibitorio en la mayoría de los pacientes chagásicos con megacolon ha sido demostrada por varios investigadores y puede justificarse por la destrucción de la inervación entérica motora (Meneghelli UG, 1985), (Meneghelli UG, 1982), (Adad SJ, 2001), (Iantorno G, 2007), (Silveira AB, 2007), (Ribeiro Jr. U, 1998), (Silveira AB, 2007), (Cavenaghi S, 2008), (Gladman MA, 2008).

Entre los 348 pacientes de los que disponíamos de enema opaco, 7 (2%) presentaban divertículos en el colon, todos ellos mayores de 30 años. Esta incidencia de divertículos en colon en pacientes con enfermedad de Chagas es inferior que la encontrada en otros estudios (18%) (Meneghelli UG, 1986). Algunos estudios realizados en pacientes mayores de 35 años sugieren que la incidencia de divertículos en colon del grupo de pacientes no chagásicos (21.6%) fue mayor que en el grupo de chagásicos (18%) incluyendo aquellos que presentaron megacolon. Esto sugiere que en la enfermedad de Chagas se dan condiciones desfavorables para la génesis y mantenimiento de los divertículos en el colon (Meneghelli UG, 1986), probablemente debido a la dilatación de las asas cólicas y por consiguiente menor presión intraluminal.

Las manifestaciones en vesícula biliar y conductos biliares en la enfermedad de Chagas son frecuentes. Varios investigadores coinciden en que la incidencia de colelitiasis es mayor en pacientes con enfermedad de Chagas (Oliveira LCM, 1997), (Palmero HA, 1982), (Rocha A, 1985). Pinotti et al (Pinotti HW, 1980) informaron de una incidencia del 8.4% de litiasis biliar en pacientes con megacolon chagásico. En nuestro grupo de pacientes, el 3.8% (12/313) de ellos presentaban o habían sido intervenidos por litiasis biliar; pero si tenemos en cuenta exclusivamente aquellos con megacolon, el 12.1% (4/33) de ellos presentaban colelitiasis. Estando ambas afecciones asociadas de manera estadísticamente significativa en nuestro estudio ($p= 0.0107$). La explicación más plausible para este hecho se basa en la denervación del sistema nervioso parasimpático que ocurre en el tracto digestivo debido a la enfermedad de Chagas (Crema E, 2007). El recuento de neuronas en vesícula biliar en pacientes con colelitiasis y enfermedad de Chagas, ha demostrado una reducción en el número de neuronas en la pared de la vesícula biliar (Crema E, 2007). Esta reducción en el número de neuronas en la pared de la vesícula

biliar podría ser la causa del incremento en la prevalencia del megacolédoco y megavesícula en esta enfermedad (Oliveira LC, 1997), (Rocha A, 1985). La elección del tratamiento quirúrgico parece estar indicado como una solución para el estreñimiento en pacientes con megacolon (Garcia RL, 2008), (Cutait DE, 1991).

Hay una asociación entre la escala de síntomas digestivos y la escala de exploraciones digestivas básicas, aumentando de forma lineal la puntuación de la escala de exploraciones digestivas a medida que lo hace la puntuación de la escala de síntomas digestivos (valor $p < 0.0001$ en ordenada, valor $p = 0.0009$ en pendiente). De manera que el 82.2% de los pacientes asintomáticos tienen todas las exploraciones normales y el 31.6% de los sintomáticos tienen al menos una exploración complementaria digestiva alterada ($p = 0.0028$).

La asociación de patología cardíaca y digestiva debe tenerse en cuenta. En nuestro grupo de pacientes, y teniendo en cuenta la escala de exploraciones cardiológicas básicas en pacientes con enfermedad de Chagas y la afectación digestiva vista por estudio radiológico con contraste, de los 275 pacientes que completaron ambos estudios 11.6% presentaba afectación cardíaca y digestiva, 27.3% solo presentó afectación cardíaca, 9.8% solo presentó afectación digestiva y 51.3% pacientes estaban en fase crónica asintomática ($p = 0.0064$) (figura 28). La confluencia de alteraciones digestivas y cardíacas en pacientes chagásicos crónicos es frecuente y debe considerarse en el estudio y seguimiento de estos pacientes. En pacientes con enfermedad de Chagas la patología cardíaca es la más grave y frecuente; sin embargo, por su frecuencia y posibles complicaciones, no debe menospreciarse el riesgo de una patología digestiva, asociada o no a afección cardiológica.

5.4. Tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chagas.

Nifurtimox y benznidazol, son los dos únicos fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Su actividad antitripanosomátidos fue descubierta empíricamente hace más de 4 décadas. Ambas drogas son activas en la fase aguda, ayudando a controlar la enfermedad y disminuyendo la probabilidad de paso a la cronicidad.

Durante años se ha debatido si los pacientes que están en la fase indeterminada o sintomática crónica de la enfermedad de Chagas deben recibir tratamiento. Las indicaciones del tratamiento tripanocida se han revisado continuamente; estos criterios varían en función de diferentes circunstancias (país endémico, coste económico, etc.) (Sosa Estani S, 1999). Las recomendaciones para el tratamiento varían según la fase de la enfermedad, la forma de presentación de esta (cardíaca inicial o avanzada y digestiva) y la edad del paciente (Bern C, 2007). El tratamiento farmacológico está recomendado en todos los casos de infección aguda y congénita, en casos de reactivación de la infección y en menores de 18 años con infección crónica por *T. cruzi* (tabla 2). En la transmisión vertical, cuando el diagnóstico se realiza en durante la fase aguda temprana, es posible obtener la curación en un 100% de los casos de Chagas congénito (Murcia L, 2012).

En la fase aguda, la administración de antitripanosomátidos ayuda a controlar la enfermedad y disminuyen la probabilidad de cronicidad en más de un 90% de los casos.

Hay un amplio consenso en tratar a todos los jóvenes con infección crónica hasta los 18 años. En niños la seronegativización se produce a pesar de que, dependiendo de la edad, esta puede tardar varios años después del tratamiento, aunque por lo general con menores títulos de anticuerpos (Sosa

Estani S, 1998). En dos ensayos aleatorios realizados en niños de 6 a 12 años de edad con infección crónica asintomática por *T. cruzi* (Sosa Estani S, 1998), ((de Andrade AL, 1996), la eficacia de benznidazol sobre el placebo fue alrededor del 60%, la conversión de seropositivos a seronegativos ocurrió a los tres y cuatro años después del final del tratamiento. En estos estudios, así como en nuestra experiencia (Carrilero B, 2011), benznidazol fue bien tolerado en niños.

Aunque la eficacia de dichas drogas para eliminar a largo plazo el parásito en los casos crónicos no está demostrada, durante esta fase de la enfermedad se recomienda el tratamiento debido a la evidencia de sus efectos beneficiosos (Marin-Neto JA, 2009).

Algunos autores recomiendan ofrecer tratamiento con benznidazol a adultos entre 19 y 50 años sin miocardiopatía chagásica avanzada (Sosa Estani S, 1999). Para aquellas personas mayores de 50 años el tratamiento se considera opcional. La justificación para el tratamiento en adultos se basa en los datos de un estudio no aleatorio que sugiere que el tratamiento puede prevenir o retrasar la progresión de la miocardiopatía y reducir la mortalidad (Rodolfo Viotti, 2006). En base a estos datos la mayoría de los expertos han llegado a apoyar el tratamiento de los adultos con infección crónica por *T. cruzi* y aquellos con los primeros signos de miocardiopatía (por ejemplo, cambios en el ECG en la ausencia de congestiva insuficiencia cardiaca) (Bern C, 2007), (Rodolfo Viotti, 2006), (Committee, 2002), (Sosa-Estani S, 2006).

Estudios recientes plantean la pertinencia de tratar pacientes con miocardiopatía chagásica e insuficiencia renal leve a moderada (Marin-Neto JA, 2008). La terapia antiparasitaria se debe considerar de manera individualizada para personas mayores de 50 años, ya que el riesgo de

toxicidad de la droga puede ser mayor que en adultos más jóvenes (Carrilero B, 2011), (Bern C, 2007), (Murcia L, 2012), (Murcia L, 2012), (Wegner DH, 1972).

La elección del tratamiento antitripanosomal, en pacientes con complicaciones digestivas, debe estar basada en la probabilidad de reducir el riesgo de desarrollo o progresión de la enfermedad cardíaca. Los factores mencionados anteriormente, incluyendo la edad y la posibilidad de la transmisión congénita, son las consideraciones pertinentes.

Algunos autores no recomiendan la terapia antitripanosomal en pacientes con la enfermedad de Chagas cardíaca, ya que los medicamentos disponibles no son efectivos para revertir la patología existente. Apoyando en este caso el tratamiento sintomático de complicaciones tales como la insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismo (Rassi A Jr, 2010). Sin embargo como se ha comentado anteriormente, Viotti y colaboradores demostraron los beneficios del tratamiento etiológico en pacientes cardiacos en fases iniciales (Rodolfo Viotti, 2006).

Los fármacos tripanocidas están contraindicados durante el embarazo y en pacientes con disfunción renal o hepática grave.

En nuestra opinión la decisión de tratamiento debe personalizarse en pacientes mayores en función de los beneficios esperados y los frecuentes efectos adversos. Debido a que el tratamiento farmacológico reduce la probabilidad de transmisión congénita, debe tratarse siempre a mujeres en edad reproductiva (Murcia L, 2012), (Sosa-Estani S, 2009).

Un obstáculo importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la falta de una verdadera prueba de la curación (Murcia L, 2010). El criterio de

“cura” es la negativización las pruebas serológica (Cançado JR, 1999). El tiempo requerido para que se produzca una seroconversión es proporcional a la duración de la infección (Rassi A, 2003). La seroconversión a un resultado negativo por inmunología convencional, sea ELISA o IFI, requiere un promedio de 3 a 5 años en pacientes tratados durante la fase aguda, de 5 a 10 años en aquellos con menos de 10 años de evolución de la infección y de 15 a 20 años en aquellos pacientes en los que 10 años o más de duración de la infección (Rassi A, 2003). Por tanto, es necesario el estudio de nuevos marcadores que permitan determinar la disminución de la carga parasitaria o la eliminación completa del parásito después del tratamiento.

Recientemente, estudios realizados en zona no endémica han puesto de manifiesto la utilidad de la PCR para estudiar la respuesta al tratamiento en pacientes crónicos, así como la detección temprana de fallos terapéuticos. Observando una rápida reducción de la parasitemia, determinada mediante PCR, tras un año de seguimiento en los pacientes crónicos tratados con benznidazol, a pesar de que no se apreciaron cambios significativos en el título de anticuerpos. En dicho estudio el 6.9% de los pacientes tratados volvieron a presentar un resultado de PCR positivo después de la farmacoterapia indicando que los parásitos no habían sido eliminados por completo (Murcia L, 2010). Igualmente, los antígenos recombinantes de *T. cruzi* KMP11, PFR2, Tgp63 y HSP70 reconocidos de forma específica por los sueros de los pacientes con enfermedad de Chagas han sido propuestos para monitorizar la respuesta al tratamiento con benznidazol. Observándose una rápida disminución en la reactividad de los sueros frente a dichos antígenos después el tratamiento (Fernández-Villegas A, 2011).

5.5. Efectos secundarios derivados del tratamiento antiparasitario

La principal limitación del uso de ambas drogas es el alto índice de efectos secundarios que ocasionan, forzando en algunos casos la suspensión del tratamiento. La incidencia de los efectos secundarios así como la tolerancia a benznidazol parece estar relacionada con la dosis y la edad del paciente (Bern C, 2007). En nuestro estudio, los efectos secundarios al tratamiento con benznidazol fueron menos frecuentes en jóvenes que en adultos y pacientes de edad avanzada, aunque, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de reacciones adversas y la edad. La mejor tolerancia a benznidazol en este grupo de edad se ha atribuido a la baja actividad enzimática de nitroreducción y una menor generación de radicales libres en los niños, los cuales parecen estar relacionados con los efectos secundarios más importantes que produce benznidazol (Cancado, 2002).

Durante el tratamiento, la dosis acumulativa del fármaco que recibieron nuestros pacientes no fue superior a 18 g y el porcentaje de pacientes con efectos adversos (Carrilero B, 2011) a benznidazol no fue superior que el descrito en publicaciones previas (entre el 4 y el 50% de los pacientes tratados), (Sosa Estani S, 1998).

Además, la intensidad los efectos secundarios en la mayoría de los pacientes que sufrieron este tipo de reacción fue leve y sólo el 5,6% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento debido a los efectos secundarios. Se observó polineuritis en el 8% de los pacientes, en contraste con otros estudios, en los que dicho porcentaje es menor (Viotti R, 2009). Sin embargo, algunos autores (Carpintero DJ, 1983) describen parestesias en el 28% de los pacientes tratados con 5 mg / kg / día durante 30 días. Por otro lado, sólo el

1,1% de los pacientes presentó depresión de la médula ósea, y al igual que en otros estudios, se trata de un efecto secundario tóxico poco frecuente.

La insuficiencia renal, no es un efecto secundario común al tratamiento con benznidazol. Sin embargo, sus los efectos tóxicos pueden ser estudiados a través de las pruebas de función renal tales como los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatininemia, depuración de creatinina, creatinina en orina, etc. La función renal debe medirse después de finalizar el tratamiento. Se observó sólo un paciente con insuficiencia renal el cual mostró una alteración en los niveles normales de estos parámetros.

El efecto secundario más frecuente debido al tratamiento con benznidazol es la dermatitis por hipersensibilidad (Viotti R, 2009). En nuestra práctica, el 32,4% de los pacientes tratados sufrió este tipo de reacción. Además, todos los pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento, presentaron dermatitis por hipersensibilidad de forma exclusiva o junto con otra reacción adversa. La intolerancia digestiva, es otra reacción frecuente durante el tratamiento con benznidazol. En nuestro estudio, de acuerdo con los resultados de otros autores (Viotti R, 2009), intolerancia digestiva fue el segundo efecto secundario más común presentado por los pacientes.

Finalmente, cabe destacar la artritis migratoria, ya que este es el primer estudio donde se describe esta reacción como consecuencia del tratamiento con benznidazol.

El perfil de efectos secundarios producidos por el tratamiento con nifurtimox no es mejor que del benznidazol. Así, además de algunos efectos secundarios previamente descritos para el tratamiento con benznidazol, el uso de nifurtimox también ha sido asociado con la presencia de la anorexia, pérdida

de peso y otros trastornos del sistema nervioso central, como desorientación, falta de memoria, espasmos y convulsiones (Murcia L, 2012).

En nuestro trabajo se ha estudiado la tolerancia al nifurtimox en tan sólo 26 pacientes tratados (8-10mg/kg en 3 dosis diarias de 90 a 120 días), de los cuales 16 (61,5%) presentaron reacciones adversas. A pesar de este elevado porcentaje de efectos secundarios ningún paciente tuvo suspender el tratamiento (Murcia L, 2012).

El efecto secundario de nifurtimox más frecuente fue la intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, epigastralgiyas y disfagia), seguido por la anorexia y pérdida de memoria. Sin embargo, este es un estudio preliminar y, teniendo en cuenta el escaso número de pacientes tratados con nifurtimox, es de esperar que la frecuencia de las reacciones adversas cambie cuando el número de pacientes incluidos en el estudio sea mayor.

Al contrario de lo que ocurre con benznidazol, los efectos secundarios en pacientes con enfermedad de Chagas tratados con nifurtimox disminuyen a medida que avanza la edad de los pacientes.

Se hace necesario el desarrollo de nuevas drogas con un mejor perfil de seguridad y eficacia terapéutica para contribuir a la erradicación de la enfermedad de Chagas.

Debido a que benznidazol, junto con nifurtimox continúan siendo las únicas alternativas terapéuticas, es necesario un buen conocimiento de sus efectos secundarios para favorecer la correcta observación del tratamiento.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

Los resultados de este trabajo conducen a las siguientes conclusiones:

1. Nuestro estudio pone de manifiesto una alta prevalencia de enfermedad de Chagas entre la población inmigrante de origen latinoamericano que consulta los Servicios Públicos de Salud de la Región de Murcia, principalmente en la población boliviana. La prevalencia de la enfermedad de Chagas entre los pacientes de nuestro estudio aumenta con la edad de los pacientes y en aquellos de procedencia rural.
2. Las técnicas serológicas son las más sensibles para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas; sin embargo, la PCR es una herramienta eficaz para el diagnóstico precoz de las infecciones congénitas. Esto es debido a que, en los casos de transmisión vertical, no es posible la confirmación mediante serología durante los 6 primeros meses de vida.
3. El examen clínico, cardiológico y digestivo, puso de manifiesto la progresión de las complicaciones de la enfermedad de Chagas en pacientes no tratados a medida que avanza la edad.
4. La cardiopatía chagásica crónica es la complicación más frecuente y grave de la enfermedad de Chagas. Un tercio de los pacientes con enfermedad de Chagas tienen algún grado de afectación cardíaca. Siendo la prevalencia de la cardiopatía mayor en hombres que en mujeres. También es más frecuente en los naturales de Cochabamba que en el resto de departamentos de Bolivia.
5. Las alteraciones electrocardiográficas son las primeras manifestaciones en aparecer, de ahí la importancia de esta exploración para el diagnóstico

precoz de la cardiopatía chagásica crónica. Así mismo, la RMN es una técnica de alto valor pronóstico, siendo muy útil para detectar la fibrosis miocárdica incipiente incluso antes de que aparezca alteraciones electrocardiográficas y manifestaciones clínicas.

6. El BRDHH, la cardiomegalia radiológica y la dilatación de cavidades son las alteraciones más frecuentes en pacientes con cardiopatía chagásica crónica.
7. Los pacientes con PCR positiva tiene un mayor riesgo de padecer cardiopatías.
8. Uno de cada cuatro pacientes con enfermedad de Chagas tienen algún grado de afectación digestiva. Siendo la prevalencia de la patología digestiva mayor en mujeres que en hombres.
9. El megacolon es la complicación más frecuente en pacientes con enfermedad de Chagas digestiva.
10. El RGE y la disfagia son buenos indicadores de daño estructural, principalmente de hernia de hiato y de acalasia esofágica respectivamente.
11. La asociación de ambas complicaciones, cardíaca y digestiva, se da en el 11.2% de los pacientes. La probabilidad de padecer una complicación digestiva aumenta cuando se padece una afección cardíaca y no viceversa.
12. Los fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas presentan una alta toxicidad oscilando alrededor del 40% para benznidazol y 60% para nifurtimox. Las reacciones adversas más

frecuentes fueron de tipo cutáneo a benznidazol y de tipo digestivo a nifurtimox.

7. Bibliografía

7. Bibliografía

- Acquatella H. «Echocardiography in Chagas heart disease.» *Circulation* (2007): 1124-1131.
- Adad SJ, Cancado CG, Etchebehere RM, Teixeira VP, Gomes UA, Chapadeiro E, et al. «Neuron count reevaluation in the myenteric plexus of chagasic megacolon after morphometric neuron analysis.» *Virchows Arch* 438 (2001): 254-8.
- Ahmed A. «Achalasia: What is the best treatment?» *Ann Afr Med* 7 (2008): 141-8.
- Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. «Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela.» *J Infect Dis* 201 (2010): 1308-15.
- Aprile LR, Troncon LE, Meneghelli UG, Oliveira RB,. «Small bowel bacterial overgrowth syndrome in chagasic megajejunum: Report of 2 cases.» *Arq Gastroenterol* 32 (1995): 71-8.
- Aprile, Roberto Oliveira Dantas and Lilian Rose Otoboni. «Comparison of esophagealmotility impairment caused by Chagas disease in two age groups.» *Arq Gastroentero* 43.3 (2006).
- Arias R, Bastos C, Mota G, et al. «Troponin in chagas disease.» *Braz J Infect Dis* 7 (2003): 358-59.
- Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, De Paiva E, DeGrave W, Morel CM, 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* 31 (1993): 2421-6.

Barbosa MM, Nunes MCP, Ribeiro AL, Barral MM, Rocha MO. «N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle.» *Eur J Echocardiogr* 8 (2007): 204-12.

Barona-Vilar C, Giménez-Martí MJ, Fraile T, González-Steinbauer C, Parada C, Gil-Brusola A, et al., «Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain).» *Epidemiol Infect.* 1 (2011): 1-8.

Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A., «The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain.» *Euro Surveill* 16.38 (2011).

Basquiera AL, Capra R, Omelianiuk M, Amuchastegui M, Madoery RJ, Salomone OA. «Serum troponin T in patients with chronic Chagas disease.» *Rev Esp Cardiol* 56 (2003): 742-44.

Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzman S, Moreno Barral J, et al. «Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitemia detected by polymerase chain reaction. *Heart.*» 89.10 (2003): 1186-90.

Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al., «Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review.» *JAMA* 298 (2007): 2171-81.

- Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, et al.,
«Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline
for detecting and treating infected infants in north-western Argentina.»
Trop Med Int Health 5 (2000): 293-301.
- Brazilian, Ministério da Saúde de Brasil. «Consensus on Chagas disease [in
Portuguese].» *Rev Soc Bras Med Trop* (2005): 7-29.
- Brener Z. «Biology of *Trypanosoma cruzi*.» *Annu rev Microbiol* 27 (1973):
347-82.
- Britto C, Cardoso MA, Wincker P, Morel CM,. «A simple protocol for the
physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in
blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based
diagnosis of chronic Chagas' disease.» *Mem Inst Oswa* 88 (1993): 171-
2.
- Britto CC. «Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas'
disease chemotherapy: value and limitations.» *Mem Inst Oswaldo Cruz*
104 (2009): 122-35.
- Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al.
«Endoscopic and surgical treatments for achalasia: A systematic review
and meta-analysis.» *Ann Surg* 249 (2009): 45-57.
- Cançado JR. «Criteria of Chagas disease cure.» *Mem Inst Oswaldo Cruz*
94.suppl 1 (1999): 331-5.
- Cancado JR. «Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease
with benznidazole.» *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 44.1 (2002): 29-37.

Carlier Y, Truyens C. «Maternal–Fetal Transmission of Trypanosoma cruzi, one hundred years of research.» *American Trypanosomiasis Chagas disease*. Ed. Truyens C. Maternal–Fetal Transmission of Trypanosoma cruzi, one Telleria J, Tibayrenc M, editors Carlier Y. USA: Elsevier , 2010. 539-581.

CARM, Centro Regional de Estadística de Murcia. «econet.» 2008. *econet*. Consejería de Economía y Hacienda. 2010.
<http://www.carm.es/econet/sicrem/PU_padron/p08/sec26.html>.

Carod-Artal FJ, Ribeiro LS, Vargas AP. «Awareness of stroke risk in chagasic stroke patients.» *J Neurol Sci* 263 (2007): 35-39.

Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. «Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease.» *Stroke* 36 (2005): 965-70.

Carod-Artal FJ. «Chagas cardiomyopathy and ischemic stroke.» *Expert Rev Cardiovasc Ther* 4 (2006): 119-30.

Carpintero DJ. «Use of thioctic acid for prevention of the adverse effects induced by benznidazole in patients with chronic Chagas' infection.» *Medicina (B Aires)* 43 (1983): 285-90.

Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. « Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage.» *Am Heart J* (1982): 595-602.

Carrilero B, Murcia L, Martínez-Lage L and Segovia L,. «Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country.» *Rev Esp Quimioter* 24 (2011): 123-26.

- Carrilero B, Quesada JJ, Alfayate S, Segovia M. «Congenital Chagas disease in a newborn of a Bolivian mother.» *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27 (2009): 486-7.
- Castro C, Hernandez EB, Rezende J, Prata A. «Radiological study on megacolon cases in an endemic area for Chagas disease.» *Rev Soc Bras Med Trop* 43 (2010): 562-6.
- Cavenaghi S, Felicio OC, Ronchi LS, Cunrath GS, Melo MM, Netinho JG. «Prevalence of rectoanal inhibitory reflex in chagasic megacolon.» *Arq Gastroenterol* 45 (2008): 128-31.
- Chagas C. «Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine.» *Bull Soc Pathol Exot* 2.6 (1909): 304-7.
- Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lázzari JO, et al. «Efficacy of amiodarone during long term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis.» *Am Heart J* 107 (1984): 656-65.
- Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. «Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas's heart disease.» *Br Heart J*. 53 (1985): 298-309.
- Committee, WHO Expert. «Control of Chagas Disease.» Brazil: World Health Organization, 2002.
- Crema E, Ribeiro LB, Adad SJ, Ectchebere RM, Martins Junior A, Silva AA. «Gallbladder neuron count in cholelithiasis patients with and without Chagas disease.» *Rev Soc Bras Med Trop* 40 (2007): 15-7.

- Cutait DE, Cutait R. «Surgery of chagasic megacolon.» *World J Surg* 15 (1991): 188-97.
- Dantas RO. «Comparison between idiopathic achalasia and achalasia caused by Chagas disease: A review on the publications about the subject.» *Arq Gastroenterol* 40 (2003): 126-30.
- Dantas RO. «Idiopathic achalasia and chagasic megaesophagus.» *J Clin Gastroenterol* 10 (1988): 13-5.
- Dantas RO, Godoy RA, Oliveira RB, Meneghelli UG, Troncon LE. «Lower esophageal sphincter pressure in Chagas disease.» *Dig Dis Sci* 35 (1990): 508-12.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. «Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection.» *The Lancet* 348 (1996): 1407-13.
- Deane LM. «Animal reservoirs of *Trypanosoma cruzi* in Brazil.» *Rev Bras Malariol Doencas Trop* 16 (1964): 27-48.
- Dias JCP, Kloetzel K. «The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease.» *Rev Inst Med Trop São Paulo* 10 (1968): 158-62.
- Ejima FH, Dantas RO, Simões MV, Marin-Neto JA, Meneghelli UG. «Intraesophageal balloon distension test in Chagas' disease patients with noncardiac chest pain.» *Dig. Dis Sc* 43 (1998): 2567-71.
- Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. «Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas'

disease: prognosis after one decade (1973–1983).» *Int J Cardiol* 8 (1985): 45-56.

Fernández-Villegas A, Pinazo MJ, Marañón C, Thomas MC, Posada E, Carrilero B, et al., «Short-term follow-up of chagasic patients after benznidazole treatment using multiple serological markers.» *BMC Infect Dis* 11 (2011): 206.

Frank F M, Fernandez M M, Taranto N J, Cajal S P, Margni R A, Castro E, et al., «Frank F M, Fernandez M M, Taranto NCharacterization of human infection by *Leishmania* spp. in the Northwest of Argentina: immune response, double infection with *Trypanosoma cruzi* and species of *Leishmania* involved.» *Parasitology* 126 (2003): 31-39.

Freilij H, Altchek J., «Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects.» *Clin Infect Dis* 21 (1995): 551-5.

Freilij H, Muller L, Gonzalez-Cappa SM., «Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease.» *J Clin Microbiol* 18.2 (1983): 327-330.

Garcia MI, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A, Mallet ALR, Xavier SS. «Valor prognóstico da largura do QRS na cardiopatia chagásica crônica com disfunção ventricular moderada a grave.» *Rev Bras Eco.* 2003.

Garcia RL, Matos BM, Feres O, Rocha JJ. «Surgical treatment of Chagas megacolon. Critical analysis of outcome in operative methods.» *Acta Cir Bras* 23 (2008): 83-92.

García Robles JA, Mahía P, García Fernández MA., «El ecocardiograma en la cardiomegalia radiológica.» *Ecocardiografía Básica.* s.f.

- Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al.,
«Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica
en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica.»
Rev Esp Cardiol. 2007 60 (2007): 285-93.
- Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. «Chagas disease in Spain, the United States and
other non-endemic countries.» *Acta Trop* 115 (2010): 22-27.
- Gladman MA, Knowles CH. «Novel concepts in the diagnosis,
pathophysiology and management of idiopathic megabowel.» *Colorectal
Dis* 10 (2008): 531-8.
- Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A., «Comparative
reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular
functional class: advantages of a new specific activity scale.»
Circulation. 1981 Dec;64(6):1227-34. 64.6 (1981): 1227-34.
- Hacienda, Centro Regional de Estadística de Murcia Consejería de Economía
y. *econnet.* 2010. 26 de 05 de 2012.
<http://www.carm.es/econet/sicrem/PU_padron/p10/Indice1.html>.
- Harry Acquatella, MD. «Echocardiography in Chagas Heart Disease.»
Circulation 115 (2007): 1124-1131.
- Herbella FA, Oliveira DR, Del Grande JC. «Are idiopathic and chagasic
achalasia two different diseases?» *Dig Dis Sci* 49 (2004): 353-60.
- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al.
«Control of neglected tropical diseases.» *N Engl J Med* 357.10 (2007):
1018-27.

- Hunt SA. «ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart As.» *J Am Coll Cardiol* (2005): e1-e.
- Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, et al. «The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon.» *Am J Surg Pathol* 31 (2007): 460-8.
- INE: Instituto Nacional de Estadística. *INE: Instituto Nacional de Estadística*. s.f. 24 de agosto de 2012. <<http://www.ine.es/prensa/np710.pdf>>.
- Jannin J, Villa L,. «An overview of Chagas disease treatment.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102 (2007).
- Johannes A Blum, Michael J Zellweger, Christian Burri, Christoph Hatz. «Cardiac involvement in African and American tripanosomiasis.» *Lancet Infect Dis* 8 (2008): 631-41.
- Koberle F. «Chagas' disease and Chagas' syndromes: The pathology of American trypanosomiasis.» *Adv Parasito* 6 (1968): 63-116.
- Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J,. «Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy.» *Arq Bras Cardiol* 45 (1985): 249-56.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. «Chagas' disease: aclinical, epidemiologic, and pathologic study.» *Circulation* 14 (1956): 1035-60.
- Letón Molina E, P. Marino A. *e-biometria.com*. 2002. <<http://www.e-biometria.com/>>.

- Lopasso FP, Pinto PE Jr, Gama-Rodrigues JJ. «Estudo do esvaziamento gástrico de partículas sólidas digeríveis na gastropatia chagásica crônica.» *GED* 4 (1985): 72-8.
- Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. «Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988.» *Rev Soc Bras Med Trop* 22 (1989): 211-5.
- Luquetti AO, Rassi A,. «Diagnostico laboratorial da infecção pelo Trypanosoma cruzi.» *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Ed. Andrade ZA, Barral-Neto M, Brener Z. Río de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 344-378.
- Maguire J, Hoff R, Sherlock I, Guimaraes A, Sleigh A, Ramos N, et al. «Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community.» *Circulation* 75 (1987): 1140-5.
- Marcos A. Petti, Rodolfo Viotti, Alejandro Armenti, Graciela Bertocchi, Bruno Lococo, María G. Álvarez y Carlos Vigliano. «Predictores de insuficiencia cardiaca en la miocardiopatía chagásica crónica con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo.» *Rev Esp Cardiol* 61.2 (2008): 116-22.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Avezum A Jr, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA, et al. «The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease.» *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 104 (2009): 319-324.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, Rosas F, Yusuf S y BENEFIT Investigators. «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.

Mark Abramowicz (Editor). «Drugs for Parasitic Infections.» *The Medical Letter* (2004).

Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. «Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework.» *PLoS Negl Trop Dis* 1.2 (2007): e114.

Meneghelli UG. «Chagas disease: A model of denervation in the study of digestive tract motility.» *Braz J Med Biol Res* 18 (1985): 255-64.

Meneghelli UG, Godoy RA, Macedo JF, Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO. «Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas disease.» *Arq Gastroenterol* 19 (1982): 127-32.

Meneghelli UG, Martinelli AL, Martucci NC, Romanello LM, Dantas RO. «Incidence of diverticular disease of the large bowel in non-chagasic and chagasic individuals with and without megacolon.» *Arq Gastroenterol* 23 (1986): 3-8.

Meneghelli UG. «Chagas disease: A model of denervation in the study of digestive tract motility.» *Braz J Med Biol Res* 18 (1985): 255-64.

Ministerio de Sanidad y Consumo. «BOE: Boletín oficial del estado, MiniReal decreto1088/2005 por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.» Madrid: BOE: Boletín oficial del estado, 2005. 31288-304.

- Moia B, Rosenbaum MB, Hojman D. «Ventricular aneurysms in chronic chagasic myocarditis.» *Rev Arg Cardiol* 22 (1955): 113-150.
- Mora MC, Sanchez NO, Marco D, et al. «Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology.» *J Parasitol* 91 (2005): 1468-73.
- Muñoz MJ, Murcia L, Segovia M,. «The urgent need to develop new drugs and tools for the treatment of Chagas disease.» *Expert Rev Anti Infect Ther* 9 (2011): 5-7.
- Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, Thomas MC, Lopez MC and Segovia M. «Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a non-endemic country.» *Clin Infect Dis* (2012): doi: 10.1093/cid/cis910.
- Murcia L, Carrilero B, Muñoz M.J, Iborra MA, Segovia M. «Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: a prospective study in a non-disease-endemic country.» *J Antimicrob Chemother* 65 (2010): 1759-64.
- Murcia L, Carrilero B, Segovia M. «Limitations of currently available Chagas disease chemotherapy.» *Rev Esp Quimioter* 25.1 (2012): 1-3.
- Murcia L, Carrilero B, Viñas PA, Segovia M. «Nifurtimox chemotherapy: collateral effects in treated *Trypanosoma cruzi* infected patients.» *Rev Esp Quimioter* 25.1 (2012): 74-5.

Oliveira LC, Nascimento RS, Rocha A, Goncalves EG, Silva JM, Oliveira VA, et al. «Cholelithiasis in chronic Chagas disease patients.» *Arq Gastroenterol* 34 (1997): 222-6.

Oliveira LCM, Nascimento RS, Rocha A, Gonçalves EG, da Silva JM, de Oliveira VA, Ferreira RM, Buso AG. «Colelitíase em chagásicos crônicos.» *Arquivos de Gastroenterologia* 34 (1997): 222-6.

Oliveira RB, Meneghelli UG, Godoy RA, Dantas RO, Padovan W. «Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas disease.» *Dig Dis Sci* 28 (1983): 294-9.

Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. «The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas disease.» *Am J Gastroenterol* 90 (1995): 1119-24.

Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. «Gastrointestinal manifestations of Chagas disease.» *Am J Gastroenterol* 93 (1998): 884-9.

Oliveira RB, Troncon LE, Meneghelli UG, Padovan W, Dantas RO, Godoy RA. «Impaired gastric accommodation to distension and rapid gastric emptying in patients with Chagas disease.» *Dig Dis Sci* 25 (1980): 790-4.

OMS, Organización Mundial de la Salud,. «Technical Reports Series 905,» 2002.

OMS: Organización Mundial de la Salud. *Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: TDR/GTC/09, 2005.

- Padovan W, Godoy RA, Dantas RO, Meneghelli UG, Oliveira RB, Troncon LE. «Lower oesophageal sphincter response to pentagastrin in chagasic patients with megaesophagus and megacolon.» *Gut* 21 (1980): 85-90.
- Palmero HA, Caero TF, Iosa DJ, Bas J. «Increased prevalence of cholelithiasis in chronic Chagas disease.» *Medicina (Buenos Aires)* 42 (1982): 47-50.
- Patricia L. Dorn, Leon Perniciaro, Michael J. Yabsley, Dawn M. Roellig, Gary Balsamo, James Diaz, and Dawn Wesson. «Autochthonous Transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana.» *Emerg Infect Dis* 13.4 (2007): 605-607.
- Pérez de Pedro I, Martín Rico P, Santamaría Fernández S,. «Enfermedad de Chagas transfusional.» *Enfermedades Emergentes* 10 (2008): 42.
- Pinotti HW, Felix VN, Zilberstein B, Cecconello I. «Surgical complications of Chagas' disease: Megaesophagus, achalasia of the pylorus, and cholelithiasis.» *World J Surg* 15 (1991): 198-204.
- Pinotti HW, Raia A, Bettarello A, Conte VP. «Ocorrência de colelitíase em portadores de megaesôfago chagásico. Estudo comparativo com não chagásicos.» *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 35 (1980): 21-4.
- Prata A. «Clinical and epidemiological aspects of Chagas diseases.» *Lancet Infect Dis* 1.2 (2001): 92-100.
- Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. «Clinical aspects of the Chagas' heart disease.» *Int J Cardiol* 115 (2007): 279-83.
- Ramirez L E, Lages-Silva E, Alvarenga-Franco F, Matos A, Vargas N, Fernandes O, et al.,. «High prevalence of *Trypanosoma rangeli* and

- Trypanosoma cruzi in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil.» *Acta Trop* 84 (2002): 189-198.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. «Development and validation of a simple risk score for predicting mortality in Chagas'heart disease.» *N Engl J Med* 355 (2006): 799-808.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA,. «Chagas disease.» *Lancet* 375.9723 (2010): 1388-402.
- Rassi A, Luquetti AO. «Specific treatment for Trypanosoma cruzi infection (Chagas disease).. In: American Trypanosomiasis.» *Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for Trypanosoma cruzi infection (Chag Kluwer Academic Publishers, Boston* (2003): 117.
- Rezende J. «Diagnóstico de las manifestaciones digestivas de la enfermedad de Chagas.» *Enfermedades Emergentes* 9 (2007): 22-7.
- Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, et al. «Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease.» *Lancet* 360 (2002): 461-62.
- Ribeiro AL, Teixeira MM, Reis AM, et al. «Brain natriuretic peptide based strategy to detect left ventricular dysfunction in Chagas disease: a comparison with the conventional approach.» *Int J Cardio* 109 (2006): 34-40.
- Ribeiro Jr. U, Safatle-Ribeiro AV, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Sohn J, Reynolds JC. «Effect of Chagas disease on nitric oxide-containing neurons in severely affected and unaffected intestine.» *Dis Colon Rectum* 41 (1998): 1411-7.

Risso MG, Garbarino GB, Mocetti E, Campetella O, Gonzalez Cappa SM, Buscaglia CA, Leguizamón MS. «Differential expression of a virulence factor, the trans-sialidase, by the main *Trypanosoma cruzi* phylogenetic lineages.» *J Infect Dis* 189 (2004): 2250-59.

Rocha A, Almeida H, Teixeira VPA, Silva AM. «Prevalência da colelitíase em chagásicos crônicos necropsiados no Triângulo Mineiro – correlação com o megaesôfago, o megacólon e a insuficiência cardíaca.» *Arquivos de Gastroenterologia* 22 (1985): 3-6.

Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. «An update on the management of Chagas cardiomyopathy.» *Expert Rev Anti Infect Ther* 5 (2007): 727-43.

Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, et al. «Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity.» *J Am Coll Cardiol* 46 (2005): 1553-58.

Rodolfo Viotti, Carlos Vigliano, Bruno Lococo, Marcos Petti, Graciela Bertocchi, María G. Álvarez, and Alejandro Armenti. «Clinical Predictors of Chronic Chagasic Myocarditis Progression.» *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(9):1037-44 58.9 (2005): 1037-44.

Rodolfo Viotti, MD, y otros. «Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment.» *Annals of Internal Medicine* 144.10 (2006): 724-33.

Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Dávalos V, Gomez-Mancebo JR, Gonzalez H, Bosch F, Puigbó JJ. «Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas disease.» *Echocardiography* 15 (1998): 271-278.

- Salles GF, Cardoso CLR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A.
«Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.» *Pacing Clin Electrophysiol* 26 (2003): 1326-1335.
- Salomone O. «Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa.» *Rev Esp Cardiol* 56 (2003): 333-4.
- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al.,
«Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction.» *J Antimicrob Chemother* 52 (2003): 441-49.
- Schmunis GA. «Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* 30.102 suppl 1 (2007): 75-85.
- Schmunis GA. «Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* suppl 1 (1999): 93-101.
- Silva S, Gontijo ED, Amaral CF. «Case-control study of factors associated with chronic Chagas heart disease in patients over 50 years of age.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102.7 (2007): 845-51.
- Silveira AB, D'Avila Reis D, Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Poole D et al. «Neurochemical coding of the enteric nervous system in chagasic patients with megacolon.» *Dig Dis Sci* 52 (2007): 2877-83.
- Silveira AB, Lemos EM, Adad SJ, Correa-Oliveira R, Furness JB, et al.
«Megacolon in Chagas disease: A study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells.» *Hum Pathol* 38 (2007): 1256-64.

Silvia Vega Chirinos, César Náquira Velarde,. «Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la Trypanosomiasis Americana (Enfermedad de Chagas).» *Silvia Vega Chirinos, César Náquira Velarde. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la Trypanosomiasis Americana (Enfermedad de Chagas). Ministerio de Salud, 2006. 2006.*

Sosa E, Scalabrini A, Rati M. «Successful catheter ablation of the «origin» of recurrent ventricular tachycardia in chronic chagasic heart disease.» *J Electrophysiol* 1 (1987): 58-61.

Sosa Estani S, Segura EL. «Treatment of Trypanosoma cruzi infection in the undetermined phase. Experience and current guidelines of treatment in Argentina.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* (1999): 363-5.

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* 59 (1998): 526-29.

Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL. «Etiological treatment of young women infected with Trypanosoma cruzi, and prevention of congenital transmission.» *Rev Soc Bras Med Trop* 42.5 (2009): 484-7.

Sosa-Estani S, Segura EL. «Etiological treatment in patients infected by Trypanosoma cruzi: experiences in Argentina.» *Curr Opin Infect Dis* 19 (2006): 583.

Sousa AG, Esper FE. «Tratamento cirúrgico do megacolon adquirido.» *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia* 12 (1985): 13-17.

- Sousa AS, Xavier SS, Pereira JB, Roy LO, Alvarenga G, Mallet ALR, et al. «Predictive models of moderate or severe systolic dysfunction in Chagas' disease based on clinical, electrocardiographic and radiological data.» *Rev Bras Eco* 14 (2001): 63-71.
- Strout RG. «A method for concentrating hemoflagellates.» *J Parasitol* 48 (1962): 100.
- Talvani A, Rocha MO, Cogan J, et al. «Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99 (2004): 645-49.
- Talvani A, Rocha MO, Cogan J, et al. «Brain natriuretic peptide measurement in Chagas heart disease: marker of ventricular dysfunction and arrhythmia.» *Int J Cardiol* 100 (2005): 503-04.
- Tania C. de Araújo-Jorge, Nora Medrano-Mercado. «Chagas disease in Bolivia: a brief review of the urban phenomena.» *Rev Biomed* 20 (2009): 236-44.
- Teixeira MM, da Silva FM, Marcili A, Umezawa ES, Shikanai-Yasuda MA, Cunha-Neto E, Kalil J, Stolf N, Stolf AM. «Trypanosoma cruzi lineage I in endomyocardial biopsy from a north-eastern Brazilian patient at end-stage chronic Chagasic cardiomyopathy.» *Trop Med Int Health* 11 (2006): 294–298.
- The Medical Letter. «DRUGS FOR PARASITIC INFECTIONS.» *The Medical Letter* (2004): 1-12.
- Thomas MC, Fernández-Villegas A, Carrilero B, Marañón C, Saura D, Noya O, Segovia M, Alarcón de Noya B, Alonso C, López MC.

«Characterization of an immunodominant antigenic epitope from *Trypanosoma cruzi* as a biomarker of chronic Chagas' disease pathology.» *Clin Vaccine Immunol* 19.2 (2012): 167-73.

Torrice F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. «Torrice F, Alonso-Vega C, Suarez E, RodrigueMaternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia.» *Am J Trop Med Hyg.* 70 (2004): 20.

Troncon LE, Aprile LR, Oliveira RB, Iazigi N. «Abnormally rapid gastric emptying of an isosmotic liquid meal in patients with megaduodenum.» *Dig Dis Sci* 45 (2000): 2145-50.

Troncon LE, Oliveira RB, Romanello LM, Rosa-e-Silva L, Pinto MC, Iazigi N. «Abnormal progression of a liquid meal through the stomach and small intestine in patients with Chagas disease.» *Dig Dis Sc* 38 (1993): 1511-7.

Urbina JA. «Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease.» *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 (2009): 311-18.

Valerio L, S Roure, M Sabrià, X Balanzó, X Vallès, L Serés. «Clinical, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Latin American migrants with newly diagnosed Chagas disease 2005-2009, Barcelona, Spain.» *Euro Surveill* 16.38 (2011). 11 de mars de 2012. <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19971>>.

Villalba R, Fornés G, Alvarez MA, Román J, Rubio V, Fernández M. et al., «Villalba R, Fornés G, AlvareAcute Chagas' disease in a recipient of a

- bone marrow transplant in Spain: case report.» *Clin Infect Dis* 14 (1992): 594-95.
- 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* 7 (2009): 157-63.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al., «A Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial.» *Ann Intern Med* 144 (2006): 724-34.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Alvarez MG, et al., «Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progresión.» *Rev Esp Cardiol* 58 (2005): 1037-44.
- Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Ruiz Vera B, Armenti B. «Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure.» *Heart* 90 (2004): 655-660.
- Walther T, Heringer-Walther S, Wessel N, Schultheiss HP, Moreira Mda C. «Brain natriuretic peptide as a predictor of cardiomyopathy in Chagas' disease.» 2003.
- Wegner DH, Rohwedder RW. «Experience with nifurtimox in chronic Chagas' infection. Preliminary report.» *Arzneimittelforschung* 22.9 (1972): 1635-41.
- Wincker P, Bosseno MF, Britto C, Yaksic N, Cardoso MA, Morel CM, et al. «High correlation between Chagas' disease serology and PCR-based

detection of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA in Bolivian children living in an endemic area. .» *FEMS Microbiol Lett* (1994).

Wincker P, Britto C, Pereira JB, Cardoso MA, Oelemann W, Morel CM. «Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients in a rural endemic area.» *Am J Trop Med Hyg* 51 (1994): 771-7.

Xavier SS, de Sousa AS, do Brasil PEAA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. «Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients.» *SOCERJ* 18 (2005): 351-356.

