



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Chagas transfusional y mediante trasplante de órganos: situación actual en España.**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor: Ángela García García**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto

Miriam Navarro Beltrá

# ÍNDICE

## Tabla de contenido

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ABREVIATURAS .....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. ¿Qué es la enfermedad de Chagas? .....	8
1.2. Epidemiología.....	8
1.3. Prevalencia de la enfermedad en España.....	9
1.4. Parásito.....	11
1.4.2. Epimastigote.....	11
1.4.3. Amastigote.....	11
1.5. Vector.....	12
1.5. Ciclo biológico y reservorios.....	12
1.6. Otras vías de transmisión.....	13
1.6.1 Transmisión congénita o vertical.....	13
1.6.2. Vía sanguínea y trasplantes.....	14
1.6.3. Otros.....	14
1.7. Clínica.....	15
1.7.1. Fase aguda.....	15
1.7.2. Fase crónica .....	15
1.8. Diagnóstico.....	16
1.9. Tratamiento.....	17
1.10. Prevención y control.....	18
2. OBJETIVOS .....	19

2.1. Objetivo general. ....	19
2.2. Objetivos específicos. ....	19
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....	21
4.1. Chagas transfusional en España.....	21
4.1.1. Medidas de control de la transmisión transfusional .....	21
4.1.2. Criterios de selección de donantes.....	22
4.1.3. Detección de donantes infectados.....	23
4.2. Enfermedad de Chagas y trasplantes de órganos en España. ...	24
4.3. Recomendaciones para donantes y receptores de TOS.....	29
4.3.1. Monitorización.....	29
4.3.2. Reactivación. ....	30
4.3.3. Tratamiento profiláctico.....	30
5. CONCLUSIONES.....	32
6. REFERENCIAS.....	33

## RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad de Chagas o Tripanosomosis americana (EC) es una enfermedad parasitaria causada por el protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* y transmitida por insectos de la familia Reduviidae. La vía de transmisión en las zonas endémicas es principalmente la vectorial, mientras que, en las zonas no endémicas, como es el caso de España, las vías principales son a través de: transfusión sanguínea, trasplante de órganos y transmisión transplacentaria. La enfermedad presenta manifestaciones clínicas graves que pueden ocasionar la muerte.

**Objetivos:** Revisión bibliográfica acerca de la información disponible de la transmisión de la enfermedad de Chagas mediante trasplante de órganos y transfusión sanguínea en España.

**Métodos:** Revisión bibliográfica de la literatura científica del tema de estudio a través de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Embase, Scielo, Scopus, The Cochrane Library, Dialnet. Junto con páginas web como: OMS, CDC, etc. También se revisaron documentos de consenso y directrices españolas y europeas.

**Resultados y discusión:** En España el control de las transfusiones sanguíneas se estableció mediante el RD 1088/2005, excluyendo a los pacientes con EC a donar sangre. Respecto a los trasplantes de órganos, el mayor riesgo de transmitir la enfermedad lo posee el trasplante de corazón y pulmón, aunque se han notificado casos exitosos de donantes seropositivos a receptores seronegativos, especialmente en riñón e hígado.

**Conclusiones:** Resulta de gran importancia realizar pruebas de detección de la enfermedad a todos los donantes de sangre y órganos para detectar precozmente la enfermedad. Es necesario que se realicen más estudios para establecer protocolos de actuación, detección, tratamiento y seguimiento, junto con una directiva o legislación nacional con respecto al trasplante de órganos sólidos.

## ABSTRACT

**Background:** Chagas disease or American trypanosomiasis (CD) is a parasitic disease caused by the protozoan hemoflagellate *Trypanosoma cruzi* and transmitted by insects of the family Reduviidae. The transmission route in endemic areas is mainly the vector, while in non-endemic areas, as is the case in Spain, the main routes are through: blood transfusion, organ transplantation and transplacental transmission. The disease presents serious clinical manifestations that can cause death.

**Objectives:** Bibliographic review of the information on the transmission of Chagas disease through organ transplantation and blood transfusion in Spain.

**Methods:** Bibliographic review of the scientific literature of the study topic through the main sources and biomedical databases: Pubmed, Embase, Scielo, Scopus, The Cochrane Library, Dialnet. Along with websites like: WHO, CDC, etc. Consensus documents and directives were also reviewed.

**Results and discussion:** In Spain the control of blood transfusions was established by RD 1088/2005, excluding patients with CD to donate blood. With respect to organ transplants, the greatest risk of transmitting the disease is found in heart and lung transplantation, although successful cases of seropositive donors to seronegative recipients have been reported, especially in the kidney and liver.

**Conclusion:** It is of great importance to carry out disease screening tests on all blood and organ donors to detect the disease early. Further studies are needed to establish action, detection, treatment and monitoring protocols, along with a directive or national legislation regarding solid organ.

## ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico
- **BNZ:** Benznidazol
- **CCPC:** Comité Consultivo Profesional Conjunto de Servicios de Transfusión de Sangre del Reino Unido
- **CDC:** Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
- **CE:** Comisión Europea
- **CRESIB:** Centro de investigación en salud internacional de Barcelona
- **DecS:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- **EC:** Enfermedad de Chagas
- **ECG:** Electrocardiograma
- **EEUU:** Estados Unidos
- **ELISA:** Enzimoimmunoanálisis
- **HPT:** Trasplante células progenitoras
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **INE:** Instituto Nacional de Estadística
- **Kg:** Kilogramo
- **MesH:** Medical Subject Headings
- **Mg:** Miligramo
- **NFX:** Nifurtimox
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa
- **PLT:** Plaquetas
- **qPCR:** PCR Cuantitativa
- **RD:** Real Decreto
- **RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- **SEMETS:** Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional

- **TOS:** Trasplante de órganos sólidos
- **TR:** Trasplante renal
- **TR-EC:** Trasplante renal- Enfermedad de Chagas
- ***T. cruzi:*** *Trypanosoma cruzi*
- **UE:** Unión Europea
- **VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana



# 1. INTRODUCCIÓN.

## 1.1. ¿Qué es la enfermedad de Chagas?

La Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (EC), considerada una enfermedad tropical endémica de América, es producida por la infección del parásito protozoario hemoflagelado, *Trypanosoma cruzi*. Fue descubierta por el médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas en el año 1909<sup>1</sup>. Dicha enfermedad es transmitida a través de las heces de insectos hematófagos de la familia Reduviidae (subfamilia: Triatominae). Es conocido como vinchuca en Argentina, Bolivia, Chile y Uruguay. Aunque en otras regiones se les conoce por otro nombre, por ejemplo, chirimacha (Perú), chinche besucona (México), chinche picuda (Costa Rica, El Salvador y Nicaragua), pito, mamador (Colombia), chipo, chepito (Venezuela), chinchorro (Ecuador) o *barbeiro* (Brasil)<sup>2</sup>.

## 1.2. Epidemiología.

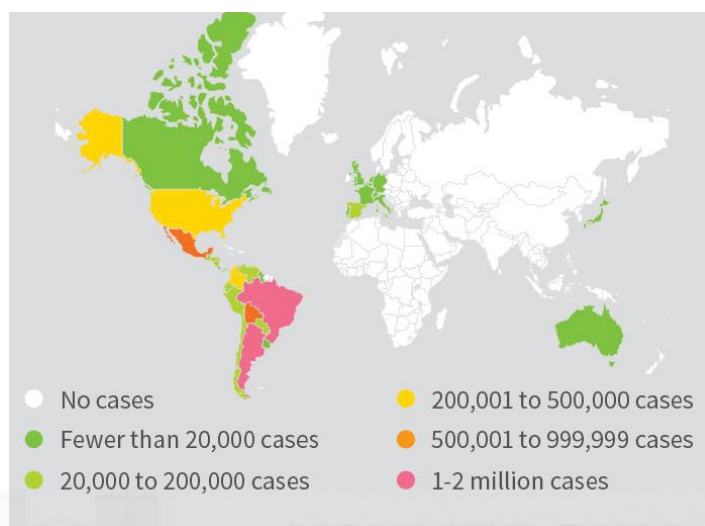
La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis endémica de América Latina, que se extiende desde el sur de Estados Unidos y México, en su límite norte, hasta el norte de Argentina y Chile por el Sur (ver figura 1)<sup>1</sup>.



Figura 1. Mapa de distribución de las principales especies de vectores<sup>3</sup>.



Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), (ver figura 2), la prevalencia de la enfermedad es de 6-7 millones de personas infectadas en el mundo, mayoritariamente en Latinoamérica (zona endémica)<sup>4</sup>. Casi 60 millones de personas viven con riesgo de contraer la enfermedad, y, causa alrededor de 14.000 muertes al año<sup>5</sup>.

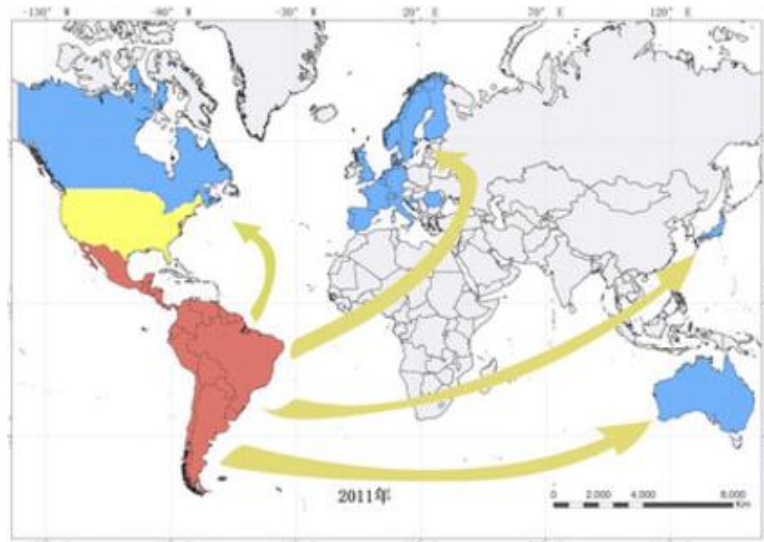


**Figura 2.** Distribución mundial de casos estimados de la enfermedad de Chagas<sup>6</sup>.

### **1.3. Prevalencia de la enfermedad en España.**

La EC es una enfermedad emergente en España, siendo el segundo país no endémico más afectado, después de Estados Unidos (EEUU) y siendo en Europa el país con la mayor prevalencia de la enfermedad, se estima que hay más de 80.000 casos en Europa y más de 300.00 en los EEUU. Se estima que la prevalencia de infección en latinoamericanos que viven en Europa es de 4,2% (IC 95% 2,2-6,7) con la mayor prevalencia entre los migrantes de Bolivia (18,1%) y Paraguay (5,5%)<sup>7-11</sup>.

Desde el año 1999-2005, la prevalencia de la enfermedad de inmigrantes infectados que provenían de países endémicos ha ido aumentando. En España, la prevalencia era del 5,2% en el año 2008, mientras que, para el año 2011 era del 12%, este aumento en la prevalencia es debido a los movimientos poblacionales (ver figura 3)<sup>9,11,12</sup>.



**Figura 3.** Cambios epidemiológicos de la enfermedad de Chagas relacionados con los movimientos poblacionales (2002-2011)<sup>13</sup>.

Los datos sobre la prevalencia de la enfermedad en áreas no endémicas son insatisfactorios debido a la naturaleza asintomática en la fase crónica, la falta de familiaridad de los profesionales sanitarios con la enfermedad, y el alto índice de subdiagnóstico<sup>14</sup>. Pese a eso, varios autores muestran que, los bolivianos poseen la tasa de detección positiva más alta para *T. cruzi* en Europa (ver figura 4)<sup>5, 15, 16</sup>.

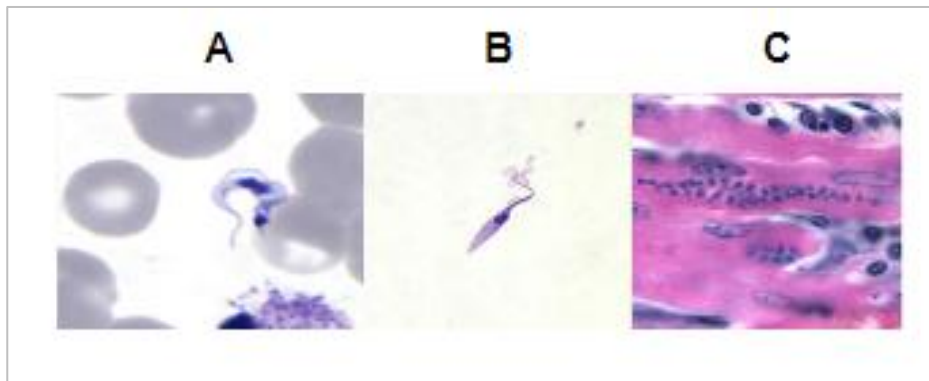
Country of origin	Estimated number of immigrants	Estimated <i>T. cruzi</i> prevalence	Estimated number of infected immigrants
Argentina	287,760	4.13%	11,882
Bolivia	238,605	6.75% (15%) <sup>a</sup>	16,106 (35,791) <sup>a</sup>
Brazil	140,942	1.02%	1,436
Chile	66,270	0.99%	653
Colombia	326,459	0.96%	3,121
Costa Rica	2,864	0.53%	15
Ecuador	451,072	1.74%	7,844
El Salvador	7,064	3.37%	238
Guatemala	5,821	1.98%	115
Honduras	23,512	3.05%	718
México	42,413	1.03%	436
Nicaragua	10,027	1.14%	114
Panamá	4,214	0.01%	0
Paraguay	68,234	2.54%	1,735
Peru	160,603	0.69%	1,102
Uruguay	86,601	0.66%	568
Venezuela	142,709	1.16%	1,654
Total			47,738 (67,423) <sup>a</sup>

**Figura 4.** Casos estimados de enfermedad de Chagas en inmigrantes en España<sup>5</sup>.

## 1.4. Parásito.

*Trypanosoma cruzi* es el parásito responsable de la enfermedad de Chagas, es un protozoo hemoflagelado perteneciente a la familia Trypanosomatidae, orden Kinetoplastida, género *Trypanosoma*<sup>17</sup>.

La especie presenta tres estadios morfológicos: Epimastigote, tripomastigote y amastigote<sup>17</sup>.



**Figura 5.** A) Forma tripomastigote; B) Forma epimastigote; C) Forma amastigote en tejido cardíaco. La sección está manchada con hematoxilina y eosina<sup>17</sup>.

### 1.4.1. Tripomastigote.

El tripomastigote contiene un quinetooplasto que puede ser terminal o subterminal, un núcleo central, una membrana ondulante y un flagelo a lo largo de la membrana ondulante, de tal forma que, el cuerpo queda en el extremo anterior (ver figura 5.A)<sup>17</sup>.

Es la única etapa que se encuentra en la sangre de una persona infectada, se puede observar en una infección aguda y, rara vez se puede detectar por microscopía en una infección crónica<sup>17</sup>.

### 1.4.2. Epimastigote.

Esta etapa no se ve en humanos, se puede localizar en el intestino medio de triatomíneos, donde se multiplican por fisión binaria convirtiéndose en tripomastigotes metacíclicos (ver figura 5.B). Esto ocurre debido a que el triatominio ha ingerido tripomastigotes de un huésped infectado<sup>18</sup>.

### 1.4.3. Amastigote.

Caracterizado por un solo núcleo y quinetooplasto (ver figura 5.C)<sup>17</sup>. Se dividen por fisión binaria en las células parasitadas, convirtiéndose en

tripomastigote cuando abandonan la célula y entran en la circulación sanguínea<sup>18</sup>. Esta forma se encuentra en el sistema reticuloendotelial y en los tejidos<sup>17</sup>.

### 1.5. Vector.

El vector es un insecto hematófago perteneciente al orden Hemiptera, familia Reduviidae, subfamilia Triatominae (ver figura 6). Las vinchucas nacen de huevos, desde el nacimiento hasta la forma adulta, transcurren 5 estadios inmaduros denominados ninfas que se diferencia del estadio adulto en ser más pequeños y sin alas. Son insectos aplanados, por lo que se suelen refugiar en lugares estrechos como: grietas, cortezas, debajo de piedras, camas, colchones<sup>2</sup>.



Figura 6. Imagen de un insecto triatomino<sup>17</sup>.

Hay una gran variedad de especies transmisoras que se dividen en intradomiciliarios, peridomiciliarios y silvestres. Las especies con una gran relevancia epidemiológica son: *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans*. Entre los intradomiciliarios se encuentran: *Triatoma barberi* y *Triatoma dimidiata*. Los transmisores peridomiciliarios presentan un menor riesgo de transmisión en comparación con los intradomiciliarios<sup>2</sup>.

### 1.6. Ciclo biológico y reservorios.

El ciclo biológico de *T. cruzi* está comprendido entre dos hospedadores: un triatomino vector y un hospedador mamífero (ver figura 7)<sup>19</sup>.

El ciclo comienza con el vector triatomino infectado, este ingiere la sangre y libera los tripomastigotes en sus heces cerca de la herida de la picadura. A continuación, los tripomastigotes ingresan en el huésped a través de la herida, también podría ser a través de mucosas. Dentro del huésped, los tripomastigotes invaden las células cerca del lugar de inoculación, donde se diferencian en amastigotes intracelulares, estos se multiplican y se diferencian en tripomastigotes que se liberarán al torrente sanguíneo<sup>19</sup>.

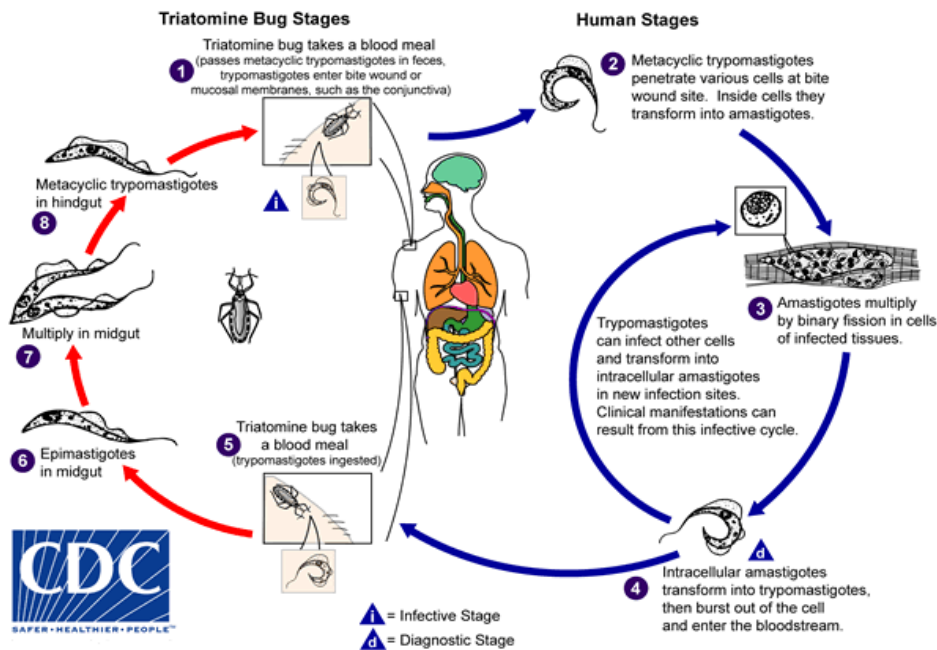


Figura 7. Ciclo biológico de *T. cruzi* en el humano y en el Triatomino<sup>19</sup>.

La vinchuca se infecta al alimentarse de sangre humana o animal infectada con *T. cruzi*. Los tripomastigotes se transforman en epimastigotes en el intestino medio. En el intestino posterior es donde se diferencian a tripomastigotes metacíclicos. Una vez el insecto se ha alimentado, infecta a otro hospedador cerrando el ciclo<sup>19</sup>. Multitud de hospedadores animales pueden actuar como reservorio: armadillos, zarigüeyas, marsupiales, roedores, etc<sup>20</sup>.

## 1.7. Otras vías de transmisión.

A parte de la transmisión vectorial que tiene lugar en zonas endémicas con presencia de los triatominos vectores, existen otras vías de transmisión que pueden darse en zonas no endémicas, representando un importante problema de salud pública<sup>1</sup>.

### 1.7.1 Transmisión congénita o vertical.

La transmisión congénita (madre-hijo), tiene un papel importante tanto en países endémicos como no endémicos. Se estima que la tasa de transmisión de madre a hijo es aproximadamente de 4,7% (rango 3,9-5,6%), esta tasa varía

mucho según regiones geográficas, podría ser mayor en países endémicos que en los no endémicos (5,0% vs 2,7%)<sup>1</sup>.

El principal determinante biológico para la transmisión congénita es la parasitemia materna, pudiendo llegar a un 31%. La transmisión también es posible incluso cuando el resultado de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) sea negativo<sup>1</sup>.

### **1.7.2. Vía sanguínea y trasplantes.**

*T. cruzi* también se puede transmitir a través de la sangre y productos de la sangre, pudiendo llegar a vivir hasta 2 meses en estos medios<sup>18, 21</sup>. La tasa de transmisión estimada por unidad de sangre infectada es de 10-25%, conteniendo una carga muy elevada, presentando un riesgo mayor que la transmisión por vía vectorial. Mientras que, la tasa de infección después de un trasplante de órganos sólidos (TOS) de un donante infectado, parece ser menor para los receptores de riñón (0-19%) que para los de hígado (0-29%) y corazón (75-100%)<sup>1</sup>.

Generalmente, todos los receptores son susceptibles de presentar la parasitosis al trasplantarle órganos infectados, ya que se le instauran tratamientos inmunosupresores destinados a disminuir el rechazo de los órganos<sup>18, 21</sup>.

### **1.7.3. Otros.**

Otra forma de transmisión es mediante la vía oral, de gran importancia en América Latina. Se han registrado numerosos brotes de EC por transmisión oral en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Venezuela, debido a la ingestión de bebidas o alimentos contaminados con heces de o con el triatomino infectado. También es posible la transmisión mediante la ingestión de carne de caza mal cocida de animales infectados<sup>22-23</sup>.

Por último, también es posible la transmisión mediante accidentes de laboratorio<sup>18</sup>.

## 1.8. Clínica.

Una vez que los tripanosomas penetran en el humano, comienzan los diferentes estadios de evolución clínica: fase aguda y fase crónica<sup>2</sup>.

### 1.8.1. Fase aguda

La fase aguda presenta una duración de 15-70 días, esta se caracteriza por la presencia de gran cantidad de tripanosomas circulando por la sangre del hospedador. Las manifestaciones clínicas relevantes son: fiebre prolongada, diarrea, dolor de cabeza, cansancio, vómitos, falta de apetito, etc<sup>2</sup>.

Si la picadura del vector fue próxima al ojo o bien si la persona se lude el ojo con la mano con la que se rascó la picadura, los parásitos pueden entrar por la conjuntiva y provocar lo que se conoce como Signo de Romaña o chagoma de inoculación (ver figura 8)<sup>2</sup>.



Figura 8. Signo de Romaña<sup>24</sup>.

Con baja frecuencia, en la fase aguda pueden ocurrir manifestaciones clínicas graves, generalmente en niños, siendo las principales: miocarditis y meningoencefalitis<sup>25</sup>.

### 1.8.2. Fase crónica

La fase crónica generalmente comienza con un largo período de latencia caracterizada por la falta de evidencia del daño orgánico. La mayoría de pacientes permanecen en esta fase durante el resto de su vida. Sin embargo, alrededor del 30% desarrollan una fase crónica, esta se puede desarrollar en unos pocos meses o incluso décadas<sup>1, 2, 25</sup>.

Las complicaciones que la EC crónica puede agravar son: anormalidades del ritmo cardíaco, corazón dilatado que no bombea bien, esófago o colon dilatado, provocando dificultades para deglutir o defecar, respectivamente (ver figura 9)<sup>1</sup>.





**Figura 9: A) Radiología cardíaca; B) Megaesófago chagásico**<sup>25</sup>.

Los signos y síntomas cardíacos pueden incluir: cardiomiopatía con miocarditis intensas, ritmos cardíacos anormales (arritmias, taquicardias ventriculares) que pueden causar muerte súbita<sup>25</sup>.

La patología del tracto digestivo puede incluir: estreñimiento, problemas digestivos, dolor en el abdomen, megaesófago, megacolon o pérdida de peso. Las personas con un megaesófago severo que no reciben atención médica, pueden morir de malnutrición y/o neumonitis por aspiración crónica. El megacolon, también puede provocar la muerte, generalmente cuando se desarrolla vólvulo y no se resuelve quirúrgicamente<sup>1, 25</sup>.

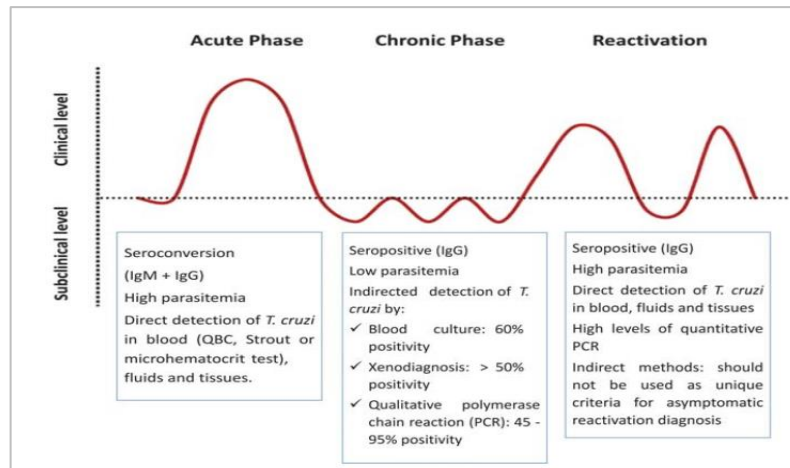
Además, se puede observar una reactivación de EC crónica en pacientes que están coinfectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o que están recibiendo medicamentos inmunosupresores. Estos pacientes presentan una parasitemia alta que es posible detectar por microscopía<sup>25</sup>.

### **1.9. Diagnóstico.**

La elección del tipo de examen a solicitar dependerá de la fase clínica de la enfermedad. En la etapa aguda, los métodos de elección son los directos en sangre y, de forma ocasional, a través del líquido cefalorraquídeo, puesto que tienen una alta sensibilidad<sup>26</sup>. Mientras que, en la fase crónica los métodos indicados son los indirectos o serológicos (ver figura 10)<sup>26,27</sup>.

Las pruebas serológicas no se aplican de manera rutinaria, por lo que, los pacientes que se encuentran en la fase asintomática indeterminada, no son detectados, esto ocasiona un aumento en la propagación de la enfermedad<sup>28</sup>. El criterio de diagnóstico de infección es que al menos 2 pruebas serológicas diferentes sean positivas<sup>11</sup>.





**Figura 10.** Pruebas diagnósticas de la EC para las diferentes fases <sup>11</sup>.

La PCR, no es una técnica diagnóstica, excepto en el chagas congénito. Actualmente se usa como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento tripanocida<sup>1</sup>.

### 1.9. Tratamiento.

Actualmente solo hay dos fármacos tripanocidas disponibles para tratar la EC: nifurtimox (NFX) y benznidazol (BNZ), ambos desarrollados en los años 60-70. Su principal inconveniente es la gran cantidad de efectos adversos (ver figura 11)<sup>29</sup>, lo que conlleva a menudo a la suspensión del tratamiento<sup>26</sup>.

BENZNIDAZOL	NIFURTIMOX
Anorexia	Anorexia
Pérdida de peso	Pérdida de peso
Náuseas, vómitos	Nausea, vómitos
Dermatitis alérgica	Malestar abdominal
Parestesia	Insomnio, mialgia
Leucopenia	Dolor de cabeza
Trombocitopenia	Mareos o vértigos
Neuropatía periférica	Cambios de humor

**Figura 11.** Principales efectos secundarios de nifurtimox y benznidazol<sup>29, 30</sup>.

La tasa de respuesta terapéutica depende principalmente de la fase de la enfermedad en la que se administre: en la fase aguda el tratamiento presenta una eficacia de 65-80%, alcanzando valores por encima del 95% en casos de

transmisión congénita tratada precozmente; en la fase crónica, la tasa de curación es aproximadamente del 15-40%<sup>31-33</sup>.

El tratamiento está contraindicado durante el embarazo, pero, administrado a las mujeres en edad fértil, puede prevenir la transmisión congénita<sup>34</sup>.

Ambos fármacos se administran por vía oral, BNZ a dosis de 5-7 mg/kg/día en 2-3 tomas durante 30-60 días; NFX a dosis de 8-10 mg/kg/día en 2-3 tomas durante 90 días<sup>35</sup>.

El ensayo BENEFIT, un ensayo internacional, demostró que el tratamiento específico no aporta ningún beneficio a los pacientes que posean una afectación cardíaca moderada-severa. A pesar del ensayo, se seguía recomendando el tratamiento en pacientes sin afectación orgánica o con afectación leve. Este ensayo destaca la urgente necesidad en desarrollar tratamientos más efectivos<sup>36-37</sup>.

Las iniciativas para buscar nuevos fármacos han aumentado en los últimos años, así como el diseño y la ejecución de ensayos clínicos con diversas dosis y pautas de BNZ. En los últimos años se están llevando a cabo ensayos clínicos con fármacos como el fexinidazol<sup>38</sup> y amiodarona para la cardiomiopatía chagásica<sup>39</sup>.

## **1.10. Prevención y control.**

Las medidas de prevención y control pueden ser llevadas a cabo en diferentes niveles.

Control vectorial. En las zonas endémicas, la estrategia óptima para la prevención de la propagación de la enfermedad es a través de la mejora de las condiciones de las viviendas junto con el uso de insecticidas<sup>40</sup>.

Transmisión vertical. Resulta eficaz realizar un cribado activo de niñas y mujeres con riesgo de infección para poder prevenir la transmisión antes del embarazo<sup>41</sup>.

Búsqueda activa. Realizar cribado en la población susceptible, mediante la realización de test serológicos y evaluación clínica de los positivos<sup>41</sup>.

Transfusión sanguínea/trasplante de órganos. La prevención de la transmisión por transfusión sanguínea es posible mediante la realización de la

prueba serológica para detectar *T. cruzi* en los donantes. Respecto a los trasplantes de órganos, si no se consigue un donante compatible sin la infección, se puede recurrir al tratamiento farmacológico dos semanas antes para el donante y durante las dos semanas posteriores al trasplante para el receptor<sup>41</sup>.

Educación. Por último, también resulta muy eficaz las actividades de educación para la salud adaptadas a la población en riesgo de EC y la participación de la comunidad. Organizaciones sin ánimo de lucro como Fundación Mundo Sano y Salud Entre Culturas, establecieron educación sanitaria y atención integral de pacientes con EC en Madrid<sup>33</sup>.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1. Objetivo general.**

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica acerca de la información disponible sobre la transmisión de la enfermedad de Chagas mediante trasplante de órganos y transfusión sanguínea en España.

### **2.2. Objetivos específicos.**

- 2.2.1.** Describir el estado actual de la enfermedad de Chagas y la transmisión transfusional en España.
- 2.2.2.** Describir los criterios actuales de selección de donantes de sangre con riesgo de transmitir *Trypanosoma cruzi* en España.
- 2.2.3.** Describir el estado actual de la enfermedad de Chagas y los trasplantes de órganos en España.
- 2.2.4.** Enumerar las probabilidades de transmisión de *Trypanosoma cruzi* según el órgano trasplantado.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS.**

#### **3.1. Diseño.**

La realización de este trabajo se basa en la revisión bibliográfica de literatura científica acerca del estado actual de la enfermedad de Chagas en España.

#### **3.2. Estrategia de búsqueda.**

Después de la identificación del tema de estudio, se realizó la búsqueda bibliográfica. La principal fuente de información empleada es la base de datos de MEDLINE, a través de PubMed. Otras bases de datos utilizadas han sido: Embase, Scielo, Scopus, Cochrane Libray, Dialnet. Además, se han consultado páginas web: OMS, Centros para el control y prevención de Enfermedades (CDC), coalicionChagas, catransfusion, entre otras.

También se consultaron páginas oficiales, entre ellas la del Instituto Nacional de Estadística (INE), Ministerio de Sanidad, documentos de consenso, protocolos de actuación, libros y conferencias.

#### **3.3. Criterios de búsqueda.**

De esta manera, se consultaron artículos publicados de forma electrónica, sin restricción del lenguaje, sobre estudios realizados en España sobre la transmisión de Chagas transfusional y a través de trasplantes de órganos hasta mayo de 2020.

En principio, se realizó una búsqueda por descriptores en ciencias de la salud. Estos descriptores, que actúan como lenguaje único de indización, nos permiten centrar la búsqueda en un concepto determinado evitando así caer en palabras similares con disparidad de significado. Posteriormente, se delimitaron los Medical Subject Heading (MeSH) utilizados en nuestro trabajo: "Chagas disease", "transfusion", "organ transplantation", "tissue donors", "transplant recipients", "Spain", "*T. cruzi*", "american trypanosomiasis".

Para continuar, se efectuó una búsqueda secundaria de las referencias incluidas en los artículos primarios y en otras revisiones sistemáticas encontradas en la literatura.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **4.1. Chagas transfusional en España.**

La transfusión de sangre constituye el segundo mecanismo más común para la transmisión de la EC en áreas endémicas, y la primera vía en áreas no endémicas. Se conoce el mecanismo de transmisión de la EC por transfusión desde el año 1952. En España, el primer caso de EC transfusional ocurrió en 1984, seguido de otros dos casos en 1995 y 2004<sup>14</sup>.

En 2009, según el informe del Ministerio de Sanidad Español, en el 0,46% de las donaciones se confirmó la presencia de la infección <sup>14, 16,42</sup>.

#### **4.1.1. Medidas de control de la transmisión transfusional.**

Debido al riesgo de transmisión de la enfermedad junto con sus complicadas manifestaciones clínicas, en septiembre de 2005 entró en vigor en España el Real Decreto 1088/2005. El cual permite a los centros de transfusión aceptar donantes de sangre procedentes de países endémicos, siempre y cuando no sean portadores del parásito de la EC<sup>43</sup>.

Este RD a su vez excluye de forma automática y definitiva a todos los donantes con EC. El inconveniente de la EC es que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, por lo que, en caso de donación de sangre, pueden representar una amenaza grave para la seguridad del suministro de sangre en áreas no endémicas<sup>43</sup>. Aunque es probable que las personas que recibieron una transfusión de sangre antes de que se estableciera este RD, se hayan infectado<sup>42</sup>, esta medida constituyó y sigue constituyendo una medida positiva y necesaria en una sociedad en constante evolución y diversificación demográfica<sup>44, 45</sup>.

PAÍS	DIRECTIVA	AÑO
España	Real decreto 1088/2005	2005
Francia	Decreto del 12 enero 2009: Legifrance	2009
Reino Unido	Pautas para los servicios de transfusión de sangre	2005
Suecia	Regulaciones de la junta nacional de salud y bienestar de la actividad sanguínea	2009
Suiza	Prescripciones del servicio de transfusión sanguínea CRS	2013
UE	Comisión directiva 2004/33/CE	2004
UE	Comisión directiva 2006/17/CE	2006
Consejo Europeo	Guía para la preparación, uso y garantía de calidad de los componentes sanguíneos	2010

**Figura 12.** Directivas, legislaciones y directrices europeas o nacionales para las transfusiones sanguíneas<sup>8</sup>.

En relación con el resto de países de la Unión Europea (ver figura 12), Reino Unido ha incluido la detección sistemática de donaciones de sangre en riesgo de infección por *T. cruzi* desde 1999, a través de directrices profesionales emitidas por el CCPPC. En Francia, la detección obligatoria se estableció a partir del 2009, mientras que, Suiza es el último país en cambiar sus directivas en 2013. Los demás países europeos, están aplicando actualmente las directivas de la Comisión Europea (CE), 2004/33/CE y 2006/17/CE, aprobadas por la UE y relacionadas con la calidad y la seguridad de la donación de sangre, tejidos y células en los bancos de sangre<sup>8</sup>.

Requena-Méndez y col. en 2014, recomendaron que, para garantizar el control de la transmisión de la enfermedad en países europeos, se necesitaban con urgencia cambios en algunas leyes y directivas sobre bancos de sangre y programas de trasplante<sup>8</sup>.

#### **4.1.2. Criterios de selección de donantes.**

En España, el cribado de donantes de sangre para la EC, no es universal, solamente se aplica a los donantes seleccionados. La detección selectiva de donantes mediante el cuestionario se aplica en España desde el 2005<sup>43,46</sup>.

Los criterios de selección incluyen: haber nacido en un país endémico, ser hijo o nieto de una madre nacida en un área endémica, haber residido en áreas endémicas, haber recibido transfusiones de sangre en un país endémico<sup>8,44,45</sup>.

Sin embargo, Marín y colaboradores, consideran que todos los donantes deben completar un cuestionario obligatorio, con el fin de identificar a aquellos en riesgo de EC<sup>42</sup>.

#### **4.1.3. Productos sanguíneos implicados en la transmisión.**

La sangre entera, los glóbulos rojos, los granulocitos, el crioprecipitado y las plaquetas son capaces de transmitir la enfermedad, mientras que los derivados plasmáticos no. La capacidad infecciosa de cada componente sanguíneo es diferente<sup>14</sup>. En España, de todos los casos reportados de transmisión de EC por transfusión, todos los pacientes fueron transfundidos con concentrados de plaquetas (PLT), siendo este el componente principal implicado en la transmisión<sup>14, 16</sup>.

En 2009, se enumeraron diferentes sistemas de inactivación de patógenos, demostrando una alta eficacia, estos sistemas son: cristal violeta, azul de metileno, amotosalen, riboflavina y tiopirilo. Todos se pueden aplicar a los componentes sanguíneos lábiles, como podría ser las plaquetas o el plasma<sup>14</sup>.

En las últimas décadas, se han desarrollado dispositivos innovadores, nuevas tecnologías y nuevas técnicas en un intento por disminuir el riesgo de transmisión en la transfusión de patógenos. Una de estas técnicas es la leucorreducción de productos sanguíneos mediante centrifugación, elutriación o filtración ya que *T. cruzi* está presente en el torrente sanguíneo en la forma tripomastigote, forma extracelular, y se adhiere a las fibras del filtro de leucorreducción. El inconveniente de la leucorreducción es: falta de estudios que demuestren la eficacia de si realmente se elimina por completo el riesgo de transmisión del parásito a través de las transfusiones, el coste y la controversia con respecto a la implantación de este método a nivel mundial<sup>14,16,47</sup>.

Cancino-Faure, recomienda encarecidamente que se realicen réplicas de extracciones de ADN y qPCR de sangre entera periférica cuando se realiza un diagnóstico, para aumentar la posibilidad de encontrar resultados positivos,

especialmente cuando se trabaja con pequeños volúmenes de sangre. Por otro lado, también recomienda investigar respecto a las nuevas tecnologías de inactivación de patógenos, especialmente en la reducción de la carga parasitaria en los componentes sanguíneos<sup>16</sup>.

#### **4.1.4. Estrategias preventivas**

En los países no endémicos, como es el caso de España, y donde el número de personas que pueden transmitir la enfermedad es menor en comparación con los países endémicos, es posible proteger el suministro de sangre mediante intervenciones como podría ser: aplazar la donación de las personas que han tenido la EC o que están en riesgo de padecerla, mediante cuestionarios que deben ser completados por los donantes de sangre<sup>48</sup>. Estos cuestionarios incluyen preguntas sobre el lugar de nacimiento, residencia en el país endémico. El inconveniente de estos cuestionarios es que no son del todo efectivos<sup>49-52</sup>.

Es crucial estimar la carga parasitaria, ya que, de este modo, se pueden implementar medidas preventivas y recursos para la detección y el tratamiento de nuevos casos. La dificultad que presenta la detección, es la complejidad del proceso llevado a cabo ya que la demostración del parásito es efectiva principalmente en la fase aguda. En cambio, la mayoría de personas son detectadas en la fase crónica sintomática y en esta fase, el método principal de detección es mediante la determinación de Inmunoglobulina G (IgG)<sup>42</sup>.

Marín y col. proclaman que, la situación de la EC en España requiere la aplicación rápida y estricta de un programa de análisis de sangre apropiado, ya que, una vez que una persona está infectada con *T. cruzi*, la parasitemia persiste indefinidamente<sup>42</sup>.

## **4.2. Enfermedad de Chagas y trasplantes de órganos en España.**

En España, no hay establecida una directiva o legislación que relacione la EC de manera específica en el trasplante de órganos sólidos (TOS). Existen una serie de recomendaciones/ pautas nacionales para el control de la enfermedad. Los receptores de un órgano proveniente de un donante positivo, son estrictamente seguidos y monitorizados<sup>8</sup>. En Europa, no existe ninguna



directiva o legislación nacional con respecto al TOS que incluya a la EC de forma específica, es decir, la directiva de la Unión Europea, en relación con la regulación de las donaciones de órganos sólidos, no aborda de manera específica las medidas para controlar la infección por *T. cruzi*. Únicamente menciona que, existen condiciones que pueden afectar a la capacidad del trasplante de órganos ya que implican el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Tres organizaciones nacionales de trasplantes de Italia, España y el Reino Unido, han incluido una sección específica sobre cómo controlar la EC a través de TOS. Mientras que, en el resto de países europeos, aplican directivas de la UE o similares (ver figura 13)<sup>8</sup>.

PAÍS	DIRECTIVA	AÑO
UE	Directiva 2010/47/UE	2010
España	Criterios de selección del donante de organismos respecto a la transmisión de infecciones.	2004
Italia	Criterios generales para la valoración de la idoneidad del donante	2012
Reino Unido	Orientación sobre la seguridad microbiográfica de los órganos, tejidos y células humanas utilizados en el trasplante	2011
Consejo Europeo	Seguridad y garantía de calidad para el trasplante de órganos, tejidos y células	2010

**Figura 13.** Directivas, legislaciones y directrices europeas o nacionales para el trasplante<sup>8</sup>.

#### 4.2.1. Criterios de selección del donante en España.

La elevada escasez de órganos para trasplante ha conducido a los programas de trasplante a investigar respecto al uso de donantes con criterios extendidos, por ejemplo, aquellos que presentan enfermedades infecciosas transmisibles. La aceptación o rechazo de un donante positivo en EC, es un tema que genera controversia debido a la posibilidad de transmitir la enfermedad a un receptor inmunosuprimido cuyo tratamiento podría ocasionarle efectos secundarios, mientras que, por otro lado, el rechazo de un órgano o tejido que puede resultar útil para el receptor, podría considerarse poco ético (ver figura 14)<sup>7,10</sup>.

<b>Miocardopatía chagásica terminal</b>	<b>Trasplante cardíaco</b>
Infectado <i>T. cruzi</i> fase indeterminada o crónica inicial ( <b>miocardopatía</b> grado 0-1)	<b>Sí trasplante</b>
Infectado <i>T. cruzi</i> fase indeterminada o crónica inicial	HPT alogénico o autólogo
<b>EC + miocardopatía</b> grado >2	Excluido de <b>trasplante</b>
Etapa avanzada (Megaesófago o megacolon)	Excluido de <b>trasplante</b>
<b>Miocardopatía</b> avanzada + insuf.terminal de otro órgano	Posibilidad elegibilidad <b>trasplante</b> simultáneo corazón + otros órganos

**Figura 14.** Criterios de inclusión o exclusión de TOS<sup>7</sup>.

La probabilidad de transmisión de la EC, depende del órgano trasplantado, para el trasplante de corazón, la probabilidad es superior al 75%, pulmón 66,6%, hígado 27,3%, riñón 14,9%. Esto podría deberse a la cantidad de sangre que contiene cada órgano en particular o a las células infectadas del propio órgano<sup>7, 10,11</sup>.

El riesgo que puede ocasionar realizar el trasplante de un donante seropositivo a un receptor seronegativo es: transmisión del parásito, infección aguda de *T. cruzi* e infección crónica<sup>7</sup>.

La mayoría de casos exitosos de TOS, se describen especialmente en los trasplantes de riñón e hígado. Con respecto a la EC, se han informado trasplantes exitosos de donantes seropositivos a receptores seronegativos<sup>10</sup>.

#### **4.2.2. Casos clínicos reportados en España de TOS.**

En España, se han reportado varios casos clínicos de TOS (riñón, pulmón, hígado) de donantes seropositivos a receptores seronegativos (ver figura 15):

AUTOR	ANO	ORGANO TRASPLANTADO	PAIS DE ORIGEN DEL DONANTE CON EC	TRATAMIENTO	CONCLUSION AL CASO CLINICO
Márquez <sup>12</sup>	2013	Riñón	Paraguay	BNZ 3 sem + terapia inmunosupresora	Receptor no presentó la EC
Salvador <sup>10</sup>	2017	Pulmón	Colombia	BNZ 60 días + Monitorización	Receptor no presentó la EC
Rodríguez-Guardado <sup>53</sup>	2015	Hígado	Bolivia	BNZ + Factor estimulante de colonias	Receptor adquirió la enfermedad
Salvador <sup>54</sup>	2011	Hígado	Bolivia	Profilaxis con BNZ + terapia inmunosupresora	Receptor no presentó la EC
Salvador <sup>54</sup>	2011	Hígado	Paraguay	Profilaxis con BNZ + terapia inmunosupresora	Receptor no presentó la EC

**Figura 15.** Casos clínicos reportados en España sobre TOS. **BNZ:** Benznidazol; **EC:** Enfermedad de Chagas; **TOS:** Trasplante de Órganos Sólidos; **Sem:** Semanas.

#### 4.2.3. Trasplante renal.

Los primeros artículos relacionados con trasplante renal- enfermedad de Chagas (TR-EC), se publicaron a final de los setenta. Márquez y col, tras realizar dos trasplantes de riñón de manera exitosa de un donante con EC a un receptor seronegativo (ver figura 15), llegaron a las siguientes conclusiones: el índice de transmisión de EC en los receptores de TR es bajo y el tratamiento en casos de transmisión es efectivo<sup>12</sup>. La incidencia de reactivación en receptores de TR se estima entre 8-22%<sup>11</sup>.

#### 4.2.4. Trasplante de pulmón.

El primer caso de trasplante de pulmón fue descrito por Cura y col, en Argentina en 2013, se realizó de un donante argentino con EC a un receptor seronegativo<sup>55</sup>. El segundo caso, descrito por Huprikar y col en los EEUU, en 2013, se realizó un trasplante bilateral de pulmón de un donante infectado con EC, procedente de El Salvador, a un receptor seronegativo<sup>56</sup>.

Salvador y col, reportan el primer caso europeo de forma exitosa de un trasplante de pulmón (ver figura 15). Para ello, la receptora tuvo que dar su consentimiento informado previamente, y tras el trasplante, se realizó un tratamiento profiláctico con BNZ durante 60 días junto con un monitoreo, en las cuales no hubo ninguna evidencia de transmisión de la EC<sup>10</sup>.

#### **4.2.5. Trasplante de hígado.**

Rodríguez-Guardado reporta un caso que se realizó en diciembre de 2008 de un trasplante de hígado (ver figura 15), procedente de una donante infectada a una receptora seronegativa que mostró una evolución favorable de la enfermedad a pesar de no haber recibido terapia preventiva<sup>53</sup>.

Salvador y col, reportan dos casos de trasplante de hígado (ver figura 16), de donantes con EC a dos receptores seronegativos, recibieron tratamiento profiláctico con BNZ y, ninguno tuvo resultados positivos en la RT-PCR ni síntomas clínicos, esto es un indicativo con respecto a la capacidad que presenta la profilaxis para proteger a los pacientes. Además, sugiere que, los hígados de donantes infectados sin enfermedad aguda, pueden utilizarse con éxito como aloinjertos<sup>54</sup>.

#### **4.2.6. Discusión de los casos clínicos revisados.**

Salvador y col y Márquez y col, demandan la necesidad de un seguimiento exhaustivo clínico y serológico de los pacientes para detectar precozmente las posibles transmisiones, e iniciar el tratamiento correspondiente, ya que, de esta forma, la evolución es favorable. Esto justifica la gran importancia que presenta la detección de la EC en todos los donantes y receptores procedentes de áreas endémicas<sup>10, 12</sup>.

En relación con el trasplante renal (TR), las recomendaciones de seguimiento al receptor que recibe el órgano de un donante con EC consisten en pruebas parasitológicas o serológicas. El seguimiento se realiza pre-TR, quincenalmente hasta los 6 meses, pos-TR y posteriormente cada año<sup>12</sup>.

La transmisión de la EC y el desarrollo de la forma aguda de la enfermedad, se han descrito después de TOS, principalmente en el TR. La forma aguda o la reactivación de la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos, pueden provocar parasitemia alta y manifestaciones clínicas graves (meningoencefalitis, miocarditis agudas y lesiones cutáneas), el riesgo de desarrollar estas complicaciones, destaca la gran importancia de la detección de la EC. España, es uno de los tres países europeos en incluir una legislación sobre cómo controlar la transmisión de la EC. La estimación con

respecto al número de personas infectadas por *T. cruzi* que viven en países europeos y que no son diagnosticadas es del 95%<sup>10,57</sup>.

Según el reporte del caso de Salvador y col, los pulmones de los donantes con EC crónica se pueden utilizar de manera exitosa como aloinjertos, mientras que, la profilaxis posterior al trasplante con BNZ, puede reducir la probabilidad de transmisión al receptor<sup>10</sup>.

Rodríguez-Guardado, reclama que, dada la falta de experiencia y la imprevisibilidad del curso clínico de pacientes con EC, se necesitan pautas clínicas y políticas claras para evitar desajustes<sup>53</sup>.

### **4.3. Recomendaciones para donantes y receptores de TOS.**

El hecho de aceptar un órgano infectado depende especialmente de la urgencia del trasplante, la aceptación del riesgo tanto por parte del receptor como del personal sanitario junto con la capacidad de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad si ésta ocurriese<sup>11, 58</sup>.

#### **4.3.1. Monitorización.**

Una vez realizado el trasplante, se recomienda realizar un seguimiento mediante monitorización durante los primeros 6-24 meses para los receptores con infección crónica y para los receptores seronegativos que han recibido un órgano de un donante seropositivo. Las manifestaciones agudas y las reactivaciones ocurren mayoritariamente en ese periodo de tiempo y cuando se intensifica la inmunosupresión<sup>11</sup>.

Los factores de riesgo epidemiológicos para la EC, que definen la necesidad de realizar la monitorización son:

1. Población nativa de áreas endémicas.
2. Población que recibió una transfusión de sangre en países endémicos.
3. Hijos de madres procedentes de áreas endémicas que presentan una serología positiva o desconocida para Chagas.
4. Población que ha vivido en un área endémica más de un mes<sup>7</sup>.

La monitorización también permite conocer si se ha producido una disfunción orgánica. Se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Semanalmente durante los dos primeros meses.

2. Cada 2 semanas hasta los meses 3 a 6.
3. Y anualmente a partir de entonces o en cualquier momento después de una inmunosupresión<sup>11</sup>.

En el caso de los receptores de corazón, el monitoreo es diferente, ya que se recomienda una monitorización parasitológica estrecha:

1. Semanalmente durante los dos primeros meses.
2. Cada 2 semanas hasta los meses 3 a 12.
3. Cada 3 meses hasta los meses 13 a 24.
4. Cada 6 meses a partir de entonces<sup>11</sup>.

#### **4.3.2. Reactivación.**

Consiste en un aumento en la parasitemia, se puede detectar mediante pruebas serológicas (útiles solamente en casos de seroconversión), parasitológicas y moleculares (Strout, microhematocrito y PCR), técnicas actualmente disponibles. La aparición de los síntomas de reactivación o infección pueden aparecer durante la fase posterior al trasplante, estos síntomas pueden ser: nódulos cutáneos, miocarditis con signos de insuficiencia cardiaca, fiebre, meningitis, encefalitis y accidente cerebrovascular<sup>7</sup>.

La incidencia de reactivación en receptores con EC, varía en función del órgano trasplantado y la intensidad de la inmunosupresión: 21% TR, 17-40% trasplante de células progenitoras(HPT), 26,5-75% trasplante cardíaco<sup>7</sup>.

#### **4.3.3. Tratamiento profiláctico.**

Respecto a la profilaxis primaria, existe cierto grado de discusión desde que se realizaron los primeros casos TOS con donantes con EC en artículos como el de Ferraz<sup>59</sup>, Riarte y col<sup>60</sup>, Silva y col<sup>61</sup>, no se realiza profilaxis. Riarte y col, publicó una serie de 16 receptores seronegativos que recibieron riñones de donantes con EC indeterminada y que no recibieron profilaxis primaria, su justificación es que, pese a que se detectó la transmisión de la enfermedad en 3 de esos 16 trasplantes, no había ningún caso grave gracias a la detección precoz y la correcta respuesta al tratamiento dirigido<sup>12, 60</sup>.

La Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) y el Centro de Investigación en Salud Internacional de Barcelona (CRESIB) argumentan que, debido a que el tratamiento precoz de la infección

presenta una elevada efectividad <sup>12,28</sup>. No existe una clara evidencia respecto al beneficio de la profilaxis, por lo que, únicamente recomiendan el tratamiento cuando existe una evidencia de transmisión. Debido a la escasez de evidencias contundentes, la profilaxis se recomienda en la gran mayoría de pacientes<sup>12</sup>.

Existen dos pautas de profilaxis: BNZ (5-7 mg/kg/24h) o NFX (8-10 mg/kg/24h) durante 60 días, empleándose con mayor frecuencia el BNZ ya que es mejor tolerado y no presenta interacciones con los fármacos inmunosupresores<sup>11,12</sup>. El inconveniente que presenta el tratamiento profiláctico entre otras, es la posibilidad de enmascaramiento de signos de infección<sup>11</sup>.

Existe mayor riesgo de toxicidad que de beneficio, es por este motivo por el cual se recomienda administrar el tripanocida únicamente a candidatos con parasitemia detectable (mediante método Strout o PCR)<sup>7</sup>.

Una vez realizado el tratamiento, los receptores del trasplante deben de ser sometidos a pruebas clínicas y de laboratorio anualmente de manera indefinida, ya que resulta difícil certificar la cura después del tratamiento <sup>11</sup>.

Los ensayos parasitológicos positivos hacen referencia a un fracaso en el tratamiento, mientras que, un resultado negativo es insuficiente para garantizar la cura. Además, es necesario un resultado negativo durante años para certificar la cura<sup>11</sup>.

A pesar de estas recomendaciones generales, son necesarios estudios prospectivos que ayuden a establecer protocolos de actuación de tratamiento y seguimiento <sup>12,62</sup>.

#### **4.4. DISCUSIÓN.**

La enfermedad de Chagas, tiene su origen en América, cuya vía principal de transmisión es a través del insecto triatomino. En España, no se encuentra la presencia del vector, por lo que, la aparición de la enfermedad es ocasionada por los movimientos poblacionales y la inmigración procedente de Latinoamérica, provocó un aumento en el número de casos importados. Posteriormente, la enfermedad se propagó mediante tres vías: transfusional, congénita y a través de trasplantes de órganos sólidos.

En España, la aparición de casos de EC transfusional en las últimas dos décadas, hizo necesario el control de la transmisión a través del Real Decreto

(RD 1088/2005)<sup>43</sup>, en el cual se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación en los centros y servicios de transfusión.

Con respecto al resto de países de la Unión Europea, España ha sido pionera tanto en establecer un RD con respecto a las transfusiones de sangre, como en intentar controlar ciertas vías de transmisión de la enfermedad mediante la exposición de buenas prácticas en relación con el control y manejo de la enfermedad. También es pionera en poner en marcha iniciativas para favorecer el acceso al diagnóstico y al tratamiento.

El inconveniente que presenta la EC es el infradiagnóstico, ya que la EC presenta una fase clínica aguda con síntomas clínicos muy característicos de multitudes de enfermedades (fiebre, diarrea, dolor de cabeza, etc.). Junto con una fase asintomática, en la cual la persona infectada puede permanecer en esta fase durante años. Por otro lado, el infradiagnóstico también está provocado por el estigma social que sufren las personas infectadas junto con la desinformación que presentan tanto los pacientes infectados como la población en general. Otro inconveniente a resaltar, es la escasez en las opciones terapéuticas cuya eficacia a día de hoy continúa siendo controvertida en la fase crónica de la EC.

Por otro lado, para el trasplante de órganos sólidos, actualmente no hay establecida ninguna directiva, ya que, pese a que se hayan notificado trasplantes de donantes positivos a receptores negativos sin transmitirse la enfermedad, existe una necesidad por establecer una serie de protocolos de actuación, seguimiento, detección, etc.

## **5. CONCLUSIONES.**

Tras la realización de esta revisión bibliográfica se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

- La transmisión de la EC no se encuentra controlada totalmente y es un problema de salud pública en España.
- La transfusión sanguínea es la primera vía de transmisión de EC en áreas no endémicas.



- Alrededor de un 85-95% de pacientes que poseen la enfermedad no son diagnosticados.
- El enfoque multidisciplinario es esencial para abordar la enfermedad de Chagas.
- Los criterios de exclusión de donantes de sangre de pacientes con EC son: nacer, residir, recibir sangre o ser hijo o nieto de madre endémica.
- En España, no existe ninguna directiva ni legislación que incluya a la EC en el TOS pero sí protocolos establecidos por la ONT.
- La probabilidad de transmisión de la EC ocurre mayoritariamente en el trasplante de corazón, seguido del de pulmón.
- Se han notificado trasplantes exitosos de donantes seropositivos a receptores seronegativos, especialmente en riñón e hígado.
- Es necesario realizar pruebas de detección y cuestionarios a todos los donantes de sangre y órganos que provengan de áreas endémicas para detectar la enfermedad.

## 6. REFERENCIAS.

1. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. Lancet. 2018;391(10115):82-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
2. CONICET; 2015. Buenos Aires [actualizado 15 Mar 2015; citado 25 Mayo 2020]. Disponible en: <http://www.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/2015/09/Hablamos-de-Chagas.pdf>
3. Flores- Ferrer A, Marco O, Waleckx E, Dumonteil E, Gourbière S. Evolutionary Ecology of Chagas Disease; what do we know and what do we need? Evol Appl. 2017;11. DOI: [10.1111 / eva.12582](https://doi.org/10.1111/eva.12582)
4. OMS (Organización Mundial de la Salud). Boletín de la organización mundial de la salud, 2009; 87:485-564.
5. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Trop. 2010;115:22-27. DOI: 10.1016 / j.actatropica.2009.07.019

6. Uniting to Combat NTDS. Chagas disease progress- Reaching a Billion [Internet]. [citado 25 mayo de 2020]. Disponible en: <https://unitingtocombatntds.org/reports/5th-report/chagas-disease-progress/>
7. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez- Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011;25(3):91-101. DOI: 10.1016/j.trre.2010.12.002
8. Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J. Health Policies to Control Chagas Disease Transmission in European Countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):32-45. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003245
9. Pinazo MJ, Gascon J. The importance of the multidisciplinary approach to deal with the new epidemiological scenario of Chagas disease (global health). *Acta Trop*. 2015;151:16-20. DOI: 10.1016/j.actatropica.2015.06.013
10. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Sulleiro E, Berastegui C, Jauregui A, Pont T. Case Report: Successful lung transplantation from a donor seropositive for *Trypanosoma cruzi* infection to a seronegative recipient. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(4):1147-50. DOI: 10.4269/ajtm.17-0156
11. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, López-Vélez R. Chagas disease recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018;102:1-7. DOI: 10.1097 / TP.0000000000002019
12. Márquez E, Crespo M, Mir M, Pérez-Sáez MJ, Quintana S, Barbosa F, et al. Chagas disease and kidney donation. *Nefrología*. 2013;33(1):128-33. DOI: 10.3265/Nefrología.pre2012.Sep.11636. DOI: 10.3265/Nefrología.pre2012.Sep.11636
13. Liu Q, Zhou X-N. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infectious Diseases of Poverty*. 2015;4. DOI: 10.1186/s40249-015-0092-7
14. Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z, Pupella S, et al. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus*. 2015;13(4):540-50. DOI: 10.2450/2015.0040-15

15. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latinamerican health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.*2010;115(1-2):14-21. DOI: 10.1016 / j.actatropica.2009.11.003
16. Cancino-Faure B, Fisa R, Riera C, Bula I, Girona-Llobera E, Jiménez-Marco T. Evidence of meaningful levels of *Trypanosoma cruzi* in platelet concentrates from seropositive blood donors. *Transfusion.* 2015;55(6):1249-55. DOI: 10.1111/trf.12989
17. CDC. DPDx-Tripanosomiasis Americana [Internet]. 2019.Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamericana/index.html> [citado 25 de mayo de 2020]
18. Pereira A, Pérez M. Tripanosomosis. Enfermedad de Chagas y enfermedad del sueño. *OFFARM.* 2003;22.
19. CDC (Centers for Disease Control And Prevention). CDC- Chagas disease [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/index.html>. [citado 25 de mayo de 2020]
20. CDC (Centers for Disease Control And Prevention). Chagas disease- Epidemiology & Risk Factors [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>. [citado 25 de mayo de 2020]
21. Higuchi ML, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):96-107. DOI: 10.1016 / s0008-6363 (03) 00361-4.
22. 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.* 2010;201(9):1308-15. DOI: 10.1086 / 651608.
23. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Orally-transmitted Chagas disease. *Med Clin.*2017;148(3):125-31. DOI: 10.1016 / j.medcli.2016.10.038.
24. CDC (Centers for Disease Control And Prevention). Enfermedad [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/enfermedad.html>. [Citado 26 de mayo de 2020]

25. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388-402. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (10) 60061-X.
26. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnosis and treatment of Chagas disease. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:26-34. DOI: 10.1016 / S0213-005X (13) 70111-3.
27. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Update Chagas disease. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(2):132-8.
28. De la Rosa E, Paglini-Oliva P, Prato LB, Benizio E, Triquell MF, Muñoz SE, et al. Early detection of chronic asymptomatic Chagas infection. Med Sci Monit. 2018;24:4567-71.
29. Apt W. Tratamiento de la enfermedad de Chagas. Parasitología al día. 1999;23(3-4):100-12.
30. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. N Engl J Med. 2011;364(26):2527-34.
31. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2007;102:95-8.
32. Murcia L, Simón M, Bartolomé C, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. JID. 2017;215:1452-8. DOI: 10.1093 / infdis / jix087
33. Navarro M, Monge-Maíllo B, Flores-Chavez MD, López-Vélez R. Hunting hidden parasites: *Trypanosoma cruzi*. Lancet. 2017;390(10096):724-6. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (17) 31536-2.
34. Fabbro D, Danesi E, Olivera V, Olenka M, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(11):3312. DOI: 10.1371 / journal.pntd.0003312
35. Rodríguez-Morales AJ. Nuevas perspectivas en el manejo terapéutico de la enfermedad de chagas. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2005;22(2):123-33.

36. Morillo CA, Marín-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295-306
37. Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, Ribeiro I, Vilasanjuan R, Gascón J, et al. The BENEFIT trial: Where do we go from here? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0004343.
38. DND (Drugs for Neglected diseases). Phase 2 randomized, multicenter, double-blinded safety and efficacy study to evaluate oral fexinidazole dosing regimens for the treatment of adult patients with chronic indeterminate Chagas disease [Internet]. *Clinicaltrials.gov*; 2018 [citado 26 mayo de 2020]. Report No.: NCT03587766. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587766>.
39. *Clinical trials.gov*. A trial testing amiodarone in Chagas cardiomyopathy [Internet]; 2017 [citado 26 de mayo de 2020]. Report No: NCT03193749. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193749>.
40. CDC (Centers for Disease Control And Prevention). Prevención y control [internet]. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/prevencion.html>
41. OMS (Organización Mundial de la Salud). Prevenir la transmisión de la enfermedad de Chagas de la madre a niño: del control a la eliminación [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/neglected\\_diseases/news/Chagas-Preventing-mother-to-child-transmission/es/](https://www.who.int/neglected_diseases/news/Chagas-Preventing-mother-to-child-transmission/es/).
42. Marín C, Concha-Valdez F, Cañas R, Gutiérrez-Sánchez R, Sánchez-Moreno M. Anti-*Trypanosoma cruzi* antibody detection in Eastern Andalusia (Spain). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(3):165-72.
43. BOE. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre. *MdSyC*. 2005;225. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2005/BOE-A-2005-15514-consolidado.pdf>
44. Castro-Izaguirre E. Transfusión sanguínea y enfermedad de Chagas: iniciativas en centros de transfusión en España. *Enf emerg*. 2006;8:48-50.
45. Portús Vinyeta M. Chagas disease in Spain. *APh*. 2009;50(4):195-204.
46. GESITRA (Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante y el Huesped Inmunocomprometido) ONT, Seimc. Documento de consenso sobre los criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en relación a las

- enfermedades infecciosas. Grupo de estudio de la infección en el trasplante (GESITRA), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Organización Nacional de Trasplantes (ONT) . 2019;119-29.
47. Cancino-Faure B, Fisa R, Riera C, Girona-Llobera E, Jiménez-Marco T. Where do *Trypanosoma cruzi* go? The distribution of parasites in blood components from fractioned infected whole blood. *Transfusion*. 2016;56(9):2233-8.
  48. Reesink HW. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(1):1-4.
  49. Appleman MD, Shulman IA, Saxena S, Kirchhoff LV. Use a questionnaire to identify potential blood donors at risk for infection with *Trypanosoma cruzi*. *Transfusion*. 1993;33(1):61-4.
  50. Garraud O, Andreu G, Elghouzzi MH, Laperche S, Lefrère JJ. Measures to prevent transfusion- associated protozoa infections in non-endemic countries. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):110-2.
  51. O'Brien SF, Chiavetta JA, Fan W, Xi G, Yi Q-L, Goldman M, et al. Assessment of a travel question to identify donors with risk of *Trypanosoma cruzi*: operational validity and field testing. *Transfusion*. 2008;48(4):755-61.
  52. Castro E. Chagas' disease: lessons from routine donation testing. *Transfus Med*. 2009;19(1):16-23.
  53. Rodríguez-Guardado A, González ML, Rodríguez M, Flores Chavez M, Boga JA, Gascón J. *Trypanosoma cruzi* infection in a spanish liver transplant recipient. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):687. DOI: 10.1016 / j.cmi.2015.03.022.
  54. Salvador F, Len O, Molina I, Sulleiro E, Sauleda S, Bilbao I, et al. Safety of liver transplantation with Chagas disease seropositive donors for seronegative recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(11):1304-8. DOI: 10.1002 / lt.22346.
  55. Cura CI, Lattes R, Nagel C, Giménez MJ, Blanes M, Calabuig E, et al. Early molecular diagnosis of acute Chagas disease after transplantation with organs from *Trypanosoma cruzi*-infected donors. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3253-61. DOI: 10.1111 / ajt.12487

56. Huprikar S, Bosserman E, Patel G, Moore A, Pinney S, Anyanwu A, et al. Donor-derived *Trypanosoma cruzi* infection in solid organ recipients in the United States, 2001-2011. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2418-25. DOI: 10.1111 / ajt.12340.
57. Norman FF, Monge- Maillo B, Martínez-Pérez Á, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Parasitic infections in travelers and immigrants: part I protozoa. *Future Microbiol*. 2015;10(1):69-86.
58. Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J, Solà I, Monge-Maillo B, et al. Screening for *Trypanosoma cruzi* infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology. *Euro Surveill*. 2020; 25(8). DOI: 10.2807 / 1560-7917.ES.2020.25.8.1900393
59. Ferraz AS, Figueiredo JF. Transmission of Chagas' disease through transplanted kidney: occurrence of the acute form of the disease in two recipients from the same donor. *Rev Inst Med Trop*. 1993;35(5):461-3.
60. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):561-7.
61. Silva AE, Silva AC, Faleiros AC, Guimaraes CS, Correa RR, Oliveira FA, et al. Acute Chagas' disease in postrenal transplant and treatment with benznidazole. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14(3):199-203. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Sep.11636
62. WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2002;905(1-6):1-109.