



Valoración y seguimiento de pacientes con  
Enfermedad de Chagas en un Área Sanitaria  
de la Región de Murcia

Trabajo Fin de Master  
Master en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional  
Curso 2016-2017

Autora: Eva Oliver Galera.  
Tutor: Dr. Enrique Bernal Morell.

## RESUMEN

**Introducción.** La Enfermedad de Chagas (EC) es una zoonosis producida por el parásito *Trypanosoma cruzi* que afecta a 21 países de Latinoamérica. Clínicamente se presenta en forma de patología aguda o crónica, afectando en este caso principalmente a nivel cardíaco y aparato digestivo. Los movimientos migratorios han hecho que, siendo previamente muy escasa la incidencia en nuestro país, haya pasado a diagnosticarse con frecuencia en nuestro medio.

**Métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con EC seguidos en el Hospital Reina Sofía de Murcia (del 1/11/2012 al 30/09/16). Valoramos manifestaciones clínicas y presencia de signos típicos de la enfermedad al inicio del seguimiento y manifestaciones clínicas durante el seguimiento. También analizamos tratamiento antiparasitario y sus reacciones adversas.

**Resultados.** 46 pacientes con EC. Seguimiento medio  $31.48 \pm 12.34$  meses. Al inicio 54.3% de los pacientes asintomáticos. Los pacientes con síntomas referían dispepsia (28.6%), palpitaciones (23.8%), estreñimiento (19%), disnea y dolor abdominal (14.3%). Signos típicos de EC: arritmia y megacolon (5 casos), miocardiopatía (4) y megaesófago (1), además de eosinofilia (6). En el seguimiento, otra alteración en 17 pacientes: hernia de hiato y gastritis antral (29.4%), incompetencia de la válvula ileocecal (23.5%) y reflujo gastroesofágico (11.8%). Tratamiento: todos los pacientes inician tratamiento con benznidazol. Reacciones adversas en el 19.6%: náuseas, rash cutáneo y neuropatía periférica (33.3%). 4 precisan cambio a nifurtimox (3 por rash y uno por náuseas).

**Conclusiones.** La mayoría de los pacientes con EC de nuestra área se encuentran asintomáticos al inicio del seguimiento. Tras las pruebas diagnósticas iniciales, destaca la aparición de eosinofilia, arritmia, megacolon y miocardiopatía por Chagas. Durante el seguimiento, las alteraciones más frecuentes fueron la gastritis antral y la hernia de hiato. El tratamiento se realiza inicialmente con benznidazol, con ocasionales reacciones adversas que puntualmente obligan a cambio de tratamiento por nifurtimox, principalmente por lesiones cutáneas.

Keywords: enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, miocardiopatía chagásica megacolon, benznidazol.

## ABSTRACT

**Background.** Chagas disease (CD) is a zoonosis produced by the parasite *Trypanosoma cruzi* that affects 21 countries in Latin America. Clinically it is presented as an acute or chronic pathology, affecting in this case mainly at the cardiac and digestive tract. The migratory movements have made that, resenting previously a very low incidence, it has happened to be diagnosed frequently in our country.

**Methods.** Retrospective descriptive study of patients with CD followed at the Reina Sofía Hospital, Murcia (1/11/2012 to 9/30/16). We assessed clinical manifestations and presence of typical signs of the disease at the beginning of follow-up and clinical manifestations during follow-up. We also analyzed antiparasitic treatment and its adverse reactions.

**Results.** 46 patients with CD. Mean follow-up  $31.48 \pm 12.34$  months. At baseline, 54.3% of the patients were asymptomatic. Patients with symptoms reported dyspepsia (28.6%), heart palpitations (23.8%), constipation (19%), dyspnea and abdominal pain (14.3%). Typical CD signs: arrhythmia and megacolon (5 cases), cardiomyopathy (4), and megaesophagus (1), in addition to eosinophilia (6). At follow-up, another clinical sign appeared in 17 patients: hiatal hernia and antral gastritis (29.4%), reflux (11.8%) and aortic dilatation (5.9%). Treatment: all patients start treatment with benznidazole. Adverse reactions in 19.6%: nausea, skin rash and peripheral neuropathy (33.3%). 4 patients need to change to nifurtimox (3 for rash and another one for nausea).

**Conclusions.** Most of patients with CD in our area are asymptomatic at the beginning of follow-up. After the initial diagnostic tests, the emergence of eosinophilia, arrhythmia, megacolon and cardiomyopathy by Chagas emerges. During follow-up, the most frequent alterations were antral gastritis and hiatal hernia. Treatment is initially performed with benznidazole, with occasional adverse reactions that punctually force the patient to change treatment to nifurtimox, mainly due to skin rash.

Keywords: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, chagasic cardiomyopathy, megacolon, benznidazole.

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	5
1.1 Epidemiología .....	5
1.2 Ciclo biológico y vías de transmisión .....	6
1.3 Fases de la enfermedad de Chagas y manifestaciones clínicas .....	7
1.4 Diagnóstico .....	10
1.5 Tratamiento .....	11
2. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS.....	13
3. OBJETIVOS .....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5. RESULTADOS.....	20
6. DISCUSIÓN .....	26
7. CONCLUSIONES .....	30
8. BIBLIOGRAFÍA .....	31
9. ANEXOS .....	36
9.1 ANEXO 1: Hoja de recogida de datos.....	36
9.2 ANEXO 2: listado de tablas y figuras .....	37

# **1. INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad de Chagas (EC), o tripanosomiasis americana, es una zoonosis producida por el parásito *Trypanosoma cruzi*, protozoo hemoflagelado perteneciente al orden Kinetoplastida. Su transmisión a animales y a seres humanos se lleva a cabo a través de insectos vectores endémicos de América del Sur, especialmente en las zonas rurales, donde la pobreza es generalizada<sup>1</sup>.

Esta patología debe su nombre al médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, quien la descubrió hace más de 100 años<sup>2</sup> y, aunque constituye un problema de salud de relevancia social y económica en muchos países de América Latina, ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 13 enfermedades tropicales desatendidas del mundo, ya que está estrechamente vinculada con aspectos socioeconómicos y culturales deficitarios<sup>3</sup>.

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La EC está ampliamente distribuida en el continente americano y, en la actualidad, afecta a 21 países de Latinoamérica, de los cuales dos tercios son pertenecientes al Cono Sur<sup>4</sup>. Bolivia, Argentina y Paraguay lideran los países con mayor número de casos adquiridos por transmisión vectorial, mientras que Argentina, México y Colombia son los que presentan mayor número de casos estimados debidos a transmisión vertical<sup>5</sup>.

La prevalencia de la EC varía según el área geográfica considerada; a modo de ejemplo, en Bolivia, mientras que la tasa global en la población general es del 28.8%, en algunas zonas rurales puede alcanzar hasta el 45%<sup>6</sup>.

En cuanto al impacto actual de la enfermedad, la OMS estima que la EC afecta, aproximadamente entre 8 y 12 millones de personas, siendo responsable de 12000 muertes al año<sup>7</sup>.

A causa de la importante morbimortalidad que ocasiona, la EC está considerada la parasitosis más importante que aqueja a los países de América Latina. Sin embargo, a pesar de las cifras descritas, en los últimos años se ha experimentado una mejora considerable en las expectativas de vida de estos

pacientes, gracias a las mejoras paulatinas en las condiciones de vida y al mejor acceso a los sistemas de salud<sup>8</sup>.

Por otro lado, los constantes flujos migratorios han favorecido que aumente de forma considerable la incidencia de EC en regiones consideradas clásicamente como no endémicas, siendo Europa y Estados Unidos las zonas con mayor número de casos importados<sup>9,10</sup>. Este hecho ha obligado tanto a las autoridades sanitarias como a los profesionales a tener que actualizarse en el manejo de esta enfermedad para poder dar respuesta a tal demanda asistencial<sup>11</sup>.

## 1.2 CICLO BIOLÓGICO Y VÍAS DE TRANSMISIÓN

*Trypanosoma cruzi* posee un ciclo de vida complejo, que incluye la infección del hospedador vertebrado y la transmisión por insectos vectores. Este parásito pasa por 3 estadios morfológicos principales: la forma amastigote, no flagelada, y las formas flageladas epimastigote y tripomastigote<sup>12</sup>. 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, una vez en el torrente sanguíneo del vertebrado, los tripomastigotes son capaces de penetrar en una gran variedad de células. Dentro de éstas, los parásitos se transforman en formas amastigotes, las 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<sup>13</sup>.

La tripanosomiasis americana se transmite a los seres humanos, a más de 150 especies de animales domésticos (perro, gatos o cobayas) y a mamíferos silvestres (roedores, marsupiales y armadillos<sup>14</sup>.

Su principal vía de transmisión en áreas endémicas es vectorial, a partir de la picadura de insectos hematófagos de la subfamilia Triatominae, conocidos como “vinchuca” en Bolivia, Argentina y Chile, “chipo” en Venezuela, “chiribico” en Colombia, “chinche besucona” en México o “barbeiro” en Brasil, entre otros<sup>15</sup>.

Otras formas de transmisión son: congénita, por transfusión sanguínea, por trasplante de órganos, vía oral (a través de la ingesta de alimentos contaminados con parásitos) o por accidente de laboratorio, siendo estas las principales formas de infección en zonas urbanas y en países no endémicos<sup>16,17</sup>.

### 1.3 FASES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EC pasa por dos fases sucesivas: una aguda y crónica, cada una de ellas con características clínicas, criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes.

- **EC aguda:** aparece entre los 5 y los 14 días tras la infección (en el caso de transmisión vectorial), y se caracteriza por presentar una parasitemia elevada detectable por métodos parasitológicos directos y, en aproximadamente el 90% de los casos, ausencia de sintomatología<sup>18</sup>. En el 10% restante sí que se observa repercusión clínica. Inicialmente, a nivel local, 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<sup>19</sup>. El signo de Romana, que es la manifestación clásica de la EC, aparece cuando la conjuntiva constituye la vía de entrada y consiste en la aparición de un edema indoloro palpebral unilateral<sup>20</sup>. Después de estos primeros signos locales aparecen síntomas inespecíficos como malestar general, fiebre, anorexia y edema facial y de extremidades inferiores, generalmente de carácter leve<sup>21</sup>. El cuadro puede cursar también con erupción morbiliforme, linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia, de escasa magnitud y carácter autolimitado. Las complicaciones más graves, tales como la miocarditis y la meningoencefalitis, aunque poco frecuentes, entrañan una elevada mortalidad<sup>22</sup>.

Dentro de la infección aguda se encuentra la EC congénita, generalmente asintomática. En los casos que aparecen signos y síntomas tienden a ser inespecíficos, pudiendo manifestarse incluso antes del nacimiento (abortos y muerte fetal), durante el nacimiento (bajo peso al nacer, bajo índice de Apgar y prematuridad) o en las horas o días que siguen al nacimiento (fiebre, hepatoesplenomegalia y afectación grave del estado general)<sup>23</sup>.

Habitualmente, las manifestaciones clínicas de la fase aguda de la EC remiten de forma espontánea, dando paso a la fase indeterminada o crónica asintomática.

- **La EC crónica:** dentro de la forma crónica, existe la denominada EC indeterminada o inespecífica, consistente en la positividad de las pruebas

serológicas con ausencia de afectación orgánica demostrable, y puede persistir durante toda la vida del paciente.

Sin embargo, entre el 30% y el 40% de estos pacientes evoluciona a formas sintomáticas durante la fase crónica, sintomatología que aparece generalmente entre 10 y 30 años después de la infección inicial<sup>24</sup>. Cursa con disfunción autonómica, micro-inflamaciones y fibrosis, produciendo lesiones irreversibles en los órganos diana, principalmente a dos niveles: corazón y aparato digestivo.

- La EC crónica cardíaca es la complicación más grave de esta fase y su incidencia aumenta con la edad, de forma que, según la literatura, entre un 20-40% y hasta un 60% de pacientes con EC según algunas series desarrolla alteraciones cardíacas, bien en forma de miocardiopatía y/o de trastornos de la conducción<sup>25,26</sup>. En este sentido cabe decir que en los países endémicos se ha descrito mayor porcentaje de cardiopatía que en aquéllos no endémicos, pudiendo influir en este aspecto numerosos factores inherentes al país de origen<sup>27</sup>. La afectación cardíaca causa una mortalidad anual del 3.9% de los pacientes que la padecen y, además, se ha visto que por regla general la mortalidad de la miocardiopatía de origen chagásico es mayor que la cardiopatía dilatada de otra etiología<sup>28</sup>.

La miocardiopatía chagásica (MC) consiste en una miocarditis crónica lenta y progresiva, en la que una vez que aparece el daño miocárdico, éste tiende a empeorar produciendo un remodelado de la matriz colágena cardíaca con posterior fibrosis, lo que conduce a un aumento de la rigidez miocárdica, disfunción sistólica y diastólica y, en última instancia, a miocardiopatía dilatada<sup>29</sup>. Dicho remodelado puede dar lugar a insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), trastornos del ritmo así como a fenómenos tromboembólicos<sup>30</sup>. Una lesión anatómica característica, secundaria a dicho remodelado, es el desarrollo de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo.

Las arritmias cardíacas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad y, dentro de ellas, la muerte súbita. La anomalía electrocardiográfica que se observa con mayor frecuencia es el bloqueo completo de rama derecha de Haz de His (BCRD), aunque



pueden aparecer otras alteraciones tales como extrasístoles ventriculares, otras modalidades de bloqueo intraventricular, bloqueos auriculoventriculares (BAV), zonas eléctricamente inactivas (ondas Q), taquiarritmias y bradiarritmias<sup>31</sup>.

- A nivel gastrointestinal, la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, siendo las localizaciones más afectadas el colon y el esófago. La frecuencia con la que se produce afectación digestiva varía entre el 5 y el 35% y, al igual que la afectación cardiaca, la proporción observada en países no endémicos es menor que en los países de origen<sup>32</sup>. Su patogenia se debe a la pérdida del sistema nervioso entérico, tanto del sistema excitatorio como del inhibitorio, lo que da lugar a trastornos motores y dilataciones localizadas<sup>33</sup>.

La disfagia es el principal síntoma de la afectación esofágica, y suele aparecer cuando existe una dilatación esofágica evidente, también denominada megaesófago, encontrándose también con frecuencia reflujo gastroesofágico (RGE) y/o hernia de hiato<sup>34</sup>. Otros síntomas asociados a esta complicación son la pirosis, la regurgitación, la odinofagia o el dolor torácico<sup>35</sup>. Consecuencia de esa pérdida de inervación intramural se pueden observar también, aunque con menos frecuencia, megaestómago o megaduodeno, así como otras alteraciones motrices tales como acalasia esofágica, alteraciones del variado gástrico o estasis biliar<sup>36</sup>.

La manifestación más común a nivel del tracto gastrointestinal bajo es el megacolon chagásico, definido como el diámetro del sigma o del colon descendente mayor de 6.5 cm, el del colon ascendente mayor de 8 cm o el diámetro del ciego superior a 12 cm<sup>37</sup>. Se da en aproximadamente un 6.3% de los pacientes y su principal síntoma es el estreñimiento crónico, aunque es frecuente también el dolor abdominal<sup>38</sup>. El megacolon avanzado puede producir obstrucción, debido a la formación de vólvulos y, en caso de complicación, sepsis.

A otros niveles del aparato digestivo, aunque con menor frecuencia, la EC también puede manifestarse como gastritis crónica<sup>39</sup> e incluso con

afectación biliar, siendo la incidencia de coledocitis mayor que en la población general, con un incidencia superior al 8%<sup>40</sup>.

- Otros niveles de afectación: con menor frecuencia puede aparecer afectación del sistema nervioso, fundamentalmente periférico<sup>41</sup> y, de manera excepcional, del sistema nervioso central en forma de encefalitis, prácticamente limitada a enfermos inmunodeprimidos<sup>42</sup>.

## 1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC depende en gran medida de la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

En la fase aguda de la enfermedad, en la forma congénita y en la reactivación durante la fase crónica (fundamentalmente en situaciones de inmunosupresión), la parasitemia es elevada, por lo que el diagnóstico se basa en la detección del parásito por medio de métodos directos en sangre periférica y, en situaciones excepcionales, en otros fluidos<sup>43-44</sup>. Para ello se dispone de:

- Microscopía directa de sangre periférica en fresco, la cual detecta los movimientos rápidos del parásito entre las células sanguíneas.
- Gota gruesa o tinción de Giemsa sobre extensión de sangre periférica, que permite observar las características morfológicas del parásito.
- Técnicas de hemoconcentración (microhematocrito o el método de Strout), las cuales se utilizan cuando el nivel de parasitemia es bajo por su mayor sensibilidad, siempre y cuando no hayan transcurrido más de 30 días desde el inicio de la sintomatología<sup>45</sup>.

La reacción en cadena de la polimerasa (**PCR**) en sangre periférica es otro método directo basado en la detección del material genético de *T. cruzi*, cuya utilización ha ido en aumento en las últimas décadas. Las dianas más utilizadas para su detección son la región variable del ADN del minicírculo del kinetoplasto, secuencias repetidas en el ADN satélite o genes del ARN ribosomal. Aunque requiere un tiempo superior al de las técnicas de observación directa, ha resultado ser de gran utilidad en la fase aguda de la enfermedad o en la reactivación durante la fase crónica, por su mayor sensibilidad<sup>46</sup>.

En la fase crónica de la enfermedad la parasitemia disminuye drásticamente, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* (diagnóstico serológico). Hay dos tipos de diagnóstico serológico: el convencional, que es aquel que utiliza como antígenos tanto el parásito completo como una mezcla compleja de antígenos del éste, y el no convencional, cuando los antígenos utilizados son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos<sup>47</sup>.

Las técnicas de diagnóstico serológico convencional más empleadas son la hemoaglutinación indirecta (HAI), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que cuenta con los valores más óptimos de sensibilidad y especificidad<sup>48</sup>. La inmunocromatografía se engloba dentro de este grupo y constituye un test de diagnóstico rápido, y el Western blot se suele utilizar cuando hay discordancia entre dos pruebas serológicas previas<sup>49</sup>.

Sin embargo, ninguna de las pruebas alcanza un 100% de sensibilidad y especificidad, por lo que la OMS define el diagnóstico de certeza de la EC, en su fase crónica, mediante la positividad de dos pruebas serológicas realizadas por métodos diferentes, debiendo realizarse una tercera prueba en caso de discordancia<sup>43,50</sup>.

## 1.5 TRATAMIENTO

El tratamiento etiológico de la EC se sigue basando en dos fármacos antiparasitarios desarrollados hace más de 30 años: benznidazol y nifurtimox, aunque a día de hoy sigue siendo insatisfactorio tanto por la relativa eficacia como por sus efectos secundarios.

La tasa de respuesta terapéutica depende sobre todo de la fase de la enfermedad y de la zona geográfica considerada. En la fase aguda, ambos fármacos presentan una tasa de curación aceptable, entre el 65 y el 80% de los pacientes, tasa que supera el 95% en casos de transmisión congénita tratados de forma precoz<sup>51,52</sup>. Sin embargo, en el caso de la infección crónica los resultados son más pobres, ya que se consiguen tasas de curación entre el 15 y el 40%, y con un grado de evidencia mucho menor<sup>53</sup>.

En relación a los efectos adversos observados, su tasa de aparición es elevada, siendo mayor en el caso de nifurtimox, que se sitúa entre el 6 y el 40%<sup>54</sup> mientras que en el caso del benznidazol es inferior, situándose entre el 7 y el 30%<sup>55,56</sup>.

En relación con este fármaco, los efectos adversos más frecuentes en la práctica clínica son<sup>57</sup>:

- Reacciones de hipersensibilidad: tales como dermatitis, prurito y, en algunos casos, reacciones anafilácticas, son las más frecuentes (50%). Aparecen entre la primera y tercera semana y motivan la gran mayoría de retiradas del tratamiento.
- Digestivas: náuseas, vómitos y epigastralgia, hasta en un 20% de pacientes.
- Neurológicas: neuropatía periférica (parestesias) y disgeusia.
- Sintomatología general: cefalea, somnolencia y dolores musculares. Pueden aparecer hasta en el 30% de los casos sin implicar suspensión del tratamiento.

A pesar de esta toxicidad asociada al tratamiento antiparasitario junto con las tasas de curación de carácter moderado en fase crónica, la recomendación actual es ofrecer tratamiento a todos los pacientes en dicha fase<sup>58</sup>. Las razones que apoyan esta argumentación es que diversos estudios han demostrado que la evolución clínica a largo plazo es mejor en aquellos pacientes tratados con benznidazol y que, al mismo tiempo, se previene la aparición de miocardiopatía chagásica con el empleo de este fármaco<sup>58,59</sup>. Igualmente es importante tratar mujeres en edad fértil, ya que parece ser una vía útil para prevenir la transmisión congénita<sup>60</sup>.

Por tanto, en base a este mejor perfil de toxicidad, la experiencia acumulada y el teórico mayor efecto, benznidazol se considera actualmente el fármaco de elección a nivel global<sup>61</sup>.

En relación con la posología, la duración del tratamiento con benznidazol es de 60 días, y la dosis empleada en adultos es de 5 a 7 mg/kg/día, repartida en dos tomas. En el caso de niños menores de 12 años, la dosis es de 10 mg/kg/día y se divide, igualmente, en dos tomas<sup>62</sup>.

En lo referido a la curación de la infección, el criterio empleado es la negativización de la serología, y ello puede tardar hasta 20 años<sup>63</sup>. Por tanto, este hecho hace que sea difícil evaluar dicha curación en muchos casos, ya que durante ese tiempo es habitual la pérdida de seguimiento de gran parte de pacientes.

## **2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

Tal como se ha descrito, los movimientos migratorios hoy en día hacen que la distribución de determinadas enfermedades haya cambiado. Este hecho ha condicionado que ciertas infecciones tropicales, previamente de muy escasa incidencia en nuestro país, hayan pasado a diagnosticarse con frecuencia, como ocurre en el sureste de la península con la EC.

En la Región de Murcia, uno de los pilares económicos fundamentales es la agricultura, sector en el que trabaja un número elevado de inmigrantes procedentes de América Latina, área geográfica que incluye países en los que la EC es endémica. Esta circunstancia, unida a la importante morbimortalidad asociada a dicha enfermedad, hace que en los últimos años se haya ahondado en el conocimiento y manejo de la EC y sus complicaciones.

Por tanto, la hipótesis que se plantea en este trabajo de investigación es que las características demográficas y clínicas de los pacientes con EC, pertenecientes al área sanitaria del Hospital General Universitario Reina Sofía, así como las complicaciones aparecidas en dicha cohorte, son similares a las descritas en la literatura científica.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

- Realizar una valoración clínica completa de la evolución de los pacientes diagnosticados de EC en la consulta de Enfermedades Infecciosas de una determinada área sanitaria.

#### **Objetivos específicos**

- Evaluar las características epidemiológicas de la población a estudio, confirmando si el origen de los pacientes analizados coincide con las áreas endémicas de EC.
- Analizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad que presentan los pacientes a estudio en el momento del diagnóstico.
- Valorar las complicaciones aparecidas durante el seguimiento de los pacientes, mediante la realización de diferentes pruebas diagnósticas en base a la sintomatología referida y los eventos patológicos más frecuentemente asociados a la EC.
- Evaluar el tratamiento específico pautado a los enfermos así como las complicaciones derivadas del mismo que surgen a lo largo del periodo de estudio.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio descriptivo en el que se ha llevado a cabo la recogida de datos de manera retrospectiva, mediante la revisión de las correspondientes historias clínicas.

### **Sujetos a estudio**

Se incluyen en este estudio todos los pacientes con diagnóstico de EC seguidos en la consulta de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia durante el periodo comprendido entre el 1 de noviembre de 2012 y el 30 de septiembre de 2016.

El criterio de inclusión utilizado fue haber sido derivado a la Consulta de Enfermedades Infecciosas del HGURS con sospecha de EC, definido como la positividad de la serología para *Tripanosoma cruzi*.

Se establecieron como criterios de exclusión:

- Menores de 14 años, al considerarse estos pacientes pediátricos.
- Gestantes, al no disponer este Hospital de Sección de Obstetricia.
- Pacientes con menos de 3 visitas consecutivas o aquellos en los que no existe una visita posterior al inicio del tratamiento.

El número de pacientes (N) esperable teniendo en cuenta la población atendida, el periodo de seguimiento y la experiencia previa en relación con esta enfermedad en nuestro centro, será superior a 40 pacientes. Independientemente de esta N, dado que se incluyen todos los pacientes del Área Sanitaria del HGURS y que el periodo de seguimiento es prolongado, asumimos que las conclusiones obtenidas en este trabajo gozarán de considerable validez interna.

### **Recogida de los datos**

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, el Servicio de Documentación Clínica Hospitalaria fue el que nos proporcionó los números de historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de EC.

Se creó una hoja de recogida de datos (Anexo 1), individual para cada paciente, que posteriormente se exportó a una hoja de Excel, donde se registraron los resultados de cada una de las variables que posteriormente describiremos, recogidas en las distintas visitas en la consulta de Enfermedades Infecciosas a lo largo de todo el periodo de seguimiento:

- Primera visita, en la que se realiza anamnesis y exploración física y se solicitan las pruebas diagnósticas iniciales.
- Segunda visita, tras dos meses en las que se revisaban resultados y se planteaba tratamiento médico.
- Tercera visita, a los dos meses de la anterior, se valora aparición de reacciones adversas a la medicación (además de situación clínica del paciente).
- Cuarta visita y sucesivas. Tiempo variable. Se realiza valoración global del enfermo y se solicitan aquellas pruebas médicas que se consideran necesarias de acuerdo a la sintomatología. En el caso de estabilidad clínica y adecuada respuesta al tratamiento, valoración cada 6 meses y posteriormente anual.

El periodo de recogida de datos se estableció entre el 1 de Noviembre de 2016 y el 28 de Febrero de 2017.

### **Variables**

En la primera visita a consulta, con el paciente ya diagnosticado de EC, inicialmente se recogen variables englobadas dentro de datos de filiación:

- Edad.
- Sexo.
- País de procedencia.

A continuación, tras realización de anamnesis e historia clínica, además de exploración física, clasificamos a los pacientes en asintomáticos y sintomáticos. Para ello, recogemos aquellas manifestaciones clínicas referidas por el paciente que podrían ser sugestivas de EC:

- Clínica digestiva: presencia de náuseas, pirosis, dolor abdominal, dispepsia y estreñimiento.



- Clínica cardiológica: presencia de palpitations, disnea de esfuerzo y/o dolor torácico.
- Otras manifestaciones clínicas tales como: lesiones cutáneas, linfadenopatía local, cuadro constitucional o fiebre.

De forma sistemática, en la primera visita se solicita a todos los pacientes:

- Analítica general (bioquímica, hemograma y coagulación).
- Serologías víricas (Hepatitis A, B, C y VIH) y de lúes.
- Electrocardiograma (ECG).
- Ecocardiograma.

A su vez, en función de la clínica referida por el paciente, en esa primera visita se amplía el estudio diagnóstico con:

- Enema opaco.
- Tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD)
- Holter-ECG.

Con el resultado de las pruebas diagnósticas previamente descritas, inicialmente valoramos la presencia o ausencia de cinco variables clínicas principales típicas de EC:

- Alteraciones del ritmo cardíaco, considerando bloqueos intraventriculares, BAV y taquiarritmias.
- Megacolon, definido como diámetro del sigma o del colon descendente superior a 6.5 cm, del colon ascendente mayor a 8 cm o del ciego superior a 12 cm.
- Megaesófago: definido como la dilatación anormal de las paredes esofágicas acompañada de disminución o ausencia de la peristalsis del órgano.
- MC en el ecocardiograma.
- Eosinofilia leve-moderada: leve-moderada: recuento de eosinófilos en sangre periférica entre 800-2999 / $\mu$ l. Obliga a descartar parasitosis asociada a EC.

Posteriormente analizamos la aparición a lo largo de todo el periodo de estudio de otras alteraciones clínicas que, si bien no son tan específicas de la EC como las anteriormente definidas, pueden aparecer en el curso de ésta. Entendemos como tal, entre otras:

- Hernia de hiato.
- Reflujo gastroesofágico (RGE).
- Gastritis crónica.
- Alteraciones motoras intestinales.
- Alteraciones cardiológicas distintas a la MC.

Estas complicaciones se observaron bien a partir de las pruebas diagnósticas realizadas inicialmente o bien en aquellos estudios solicitados a lo largo del seguimiento en base a la sintomatología referida por el paciente.

También hemos recogido y evaluado aquellos ingresos que han presentado los pacientes a lo largo del periodo de estudio debido a complicaciones asociadas con la EC.

Por último, hemos valorado el tratamiento médico específico de EC recibido por cada uno de los pacientes, así como aquellas reacciones adversas secundarias a dicho tratamiento médico y su repercusión.

### **Análisis de los datos**

El proceso de análisis de datos se llevó a cabo entre el 1 de Marzo y el 15 de Abril de 2017.

A la hora de describir las varias cuantitativas se utilizó como medida de centralización la media aritmética y como medida de dispersión la desviación estándar.

En el caso de las variables cualitativas, se empleó la frecuencia absoluta y relativa expresada en porcentaje para cada uno de los valores obtenido.

Para los cálculos realizados así como para la representación gráfica de los mismos se utilizó el programa Microsoft Excel 2010 para Windows.

### **Limitaciones del estudio**

Las principales limitaciones que presenta este trabajo son las siguientes:

- El tamaño de la muestra, ya que aunque el número de pacientes esperado es superior a 30, desde el punto de vista estadístico la validez de los resultados obtenidos sería mayor con un número superior de sujetos a estudio.

- Se trata de un estudio retrospectivo, con las desventajas que ello implica en relación con los trabajos con carácter prospectivo.
- Todos los pacientes analizados pertenecen a un mismo centro, de manera que los resultados pueden considerarse menos concluyentes que si se tratara de un estudio de carácter multicéntrico.
- No contamos con un grupo control de sujetos sanos, con características epidemiológicas similares a las de los sujetos del grupo a estudio, para valorar si las complicaciones aparecidas en nuestros pacientes se deben a la propia enfermedad o son independientes de ésta.



## 5. RESULTADOS

Tras aplicarse los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 46 pacientes con EC, que presentaban las características descritas en la siguiente tabla (Tabla 1).

<b>Edad media</b>	48,02±8,54 años
<b>Sexo</b>	Varón: 10 (21,74%) Mujer: 36 (78,26%)
<b>Nacionalidad</b>	Bolivia: 46 (100%)
<b>Tiempo de seguimiento</b>	31,48±12,34 meses

Tabla 1: Características epidemiológicas de los pacientes analizados.

En el momento del diagnóstico, el porcentaje de pacientes que mostró serología positiva para EC en ausencia de otro síntoma era superior al porcentaje de pacientes que, además de serología positiva, presentaba algún tipo de manifestación clínica (54,3% vs 45,7%) (Figura 1).

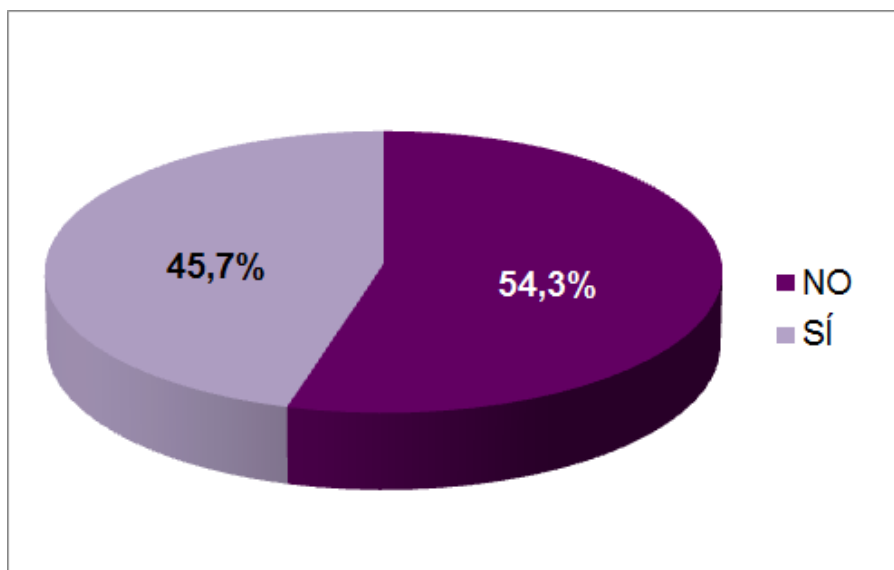


Figura 1: Pacientes con clínica en el momento del diagnóstico.

Centrándonos en los pacientes que presentaban síntomas, las manifestaciones clínicas referidas fueron dispepsia (28,6% de los pacientes), palpitaciones (23,8%), estreñimiento (19%), disnea de esfuerzo y dolor abdominal (ambas con un 14,3%) (Figura 2).

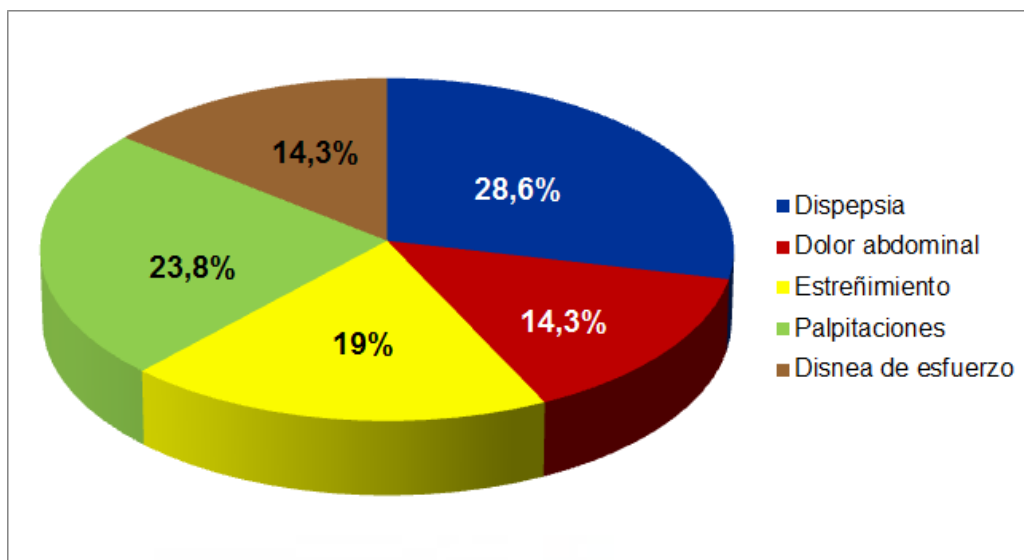


Figura 2: Síntomas presentes al diagnóstico.

Al valorar los principales signos de EC presentes al inicio del estudio, tras la realización de las pruebas diagnósticas pertinentes, se observaron 6 casos de eosinofilia, 5 de megacolon, 5 pacientes con arritmia, 4 con cardiopatía y un único caso de megaesófago (Figura 3).

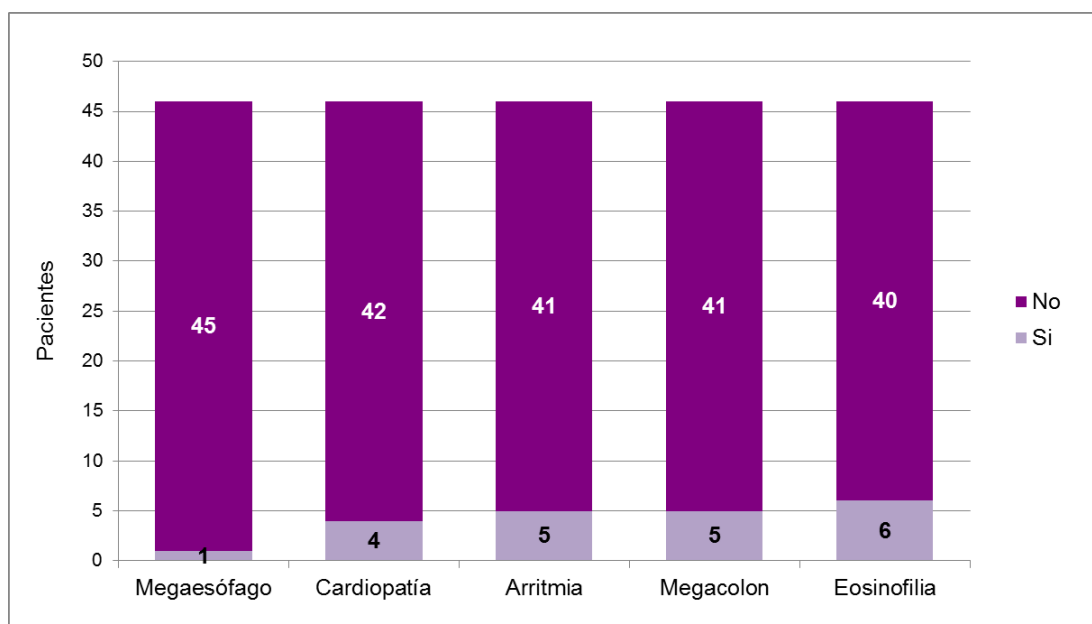


Figura 3: Signos observados tras pruebas diagnósticas iniciales.

En los 6 pacientes que presentaron eosinofilia, se solicitó estudio de parásitos en heces, resultando negativo en todos ellos. En uno de los casos, ante la eosinofilia más elevada (hasta 2500/ $\mu$ l) junto con prurito intenso, se amplió estudio serológico siendo positivo para *Toxocara spp* y *Strongyloides spp*. Ante cuadro de parasitosis, el paciente recibió tratamiento con albendazol durante 7 días con buena evolución.

Dentro de las arritmias, se diagnosticó un caso de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), uno de bloqueo incompleto de rama derecha (BIRD), otro de hemibloqueo anterior de rama izquierda (HARI) y dos de bloqueo bifascicular (BCRD asociado a HARI) con extrasístoles ventriculares frecuentes.

A lo largo del periodo de seguimiento, se observaron otros signos y manifestaciones clínicas, además de las ya referidas al inicio de la valoración, en el 36,9% de los enfermos de Chagas analizados (Figura 4).

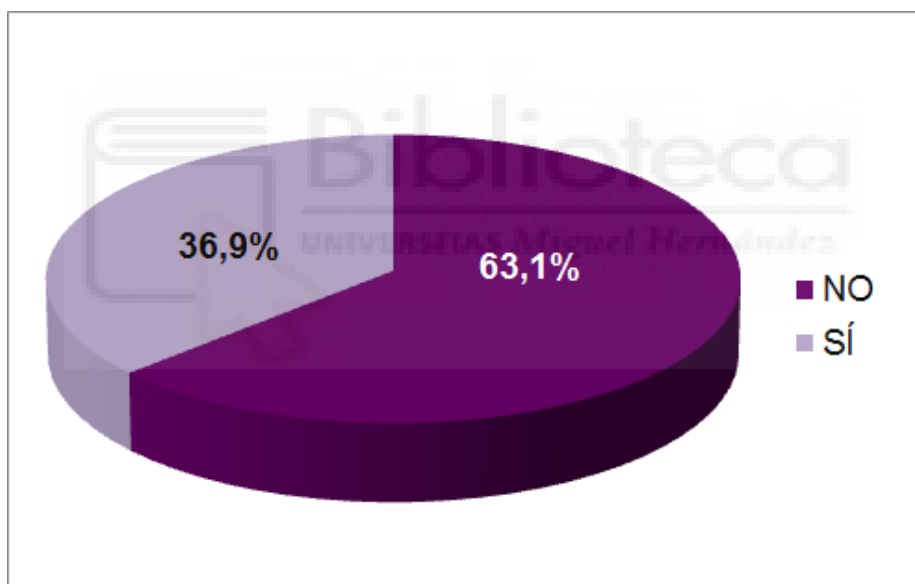


Figura 4: Pacientes que presentan manifestaciones clínicas a lo largo del periodo de seguimiento.

Al analizar esos otros hallazgos patológicos que se observaron a lo largo del seguimiento con los estudios diagnósticos oportunos, encontramos hernia de hiato y gastritis antral (29,4% de los casos), incompetencia de la válvula ileocecal (23,5%), reflujo gastroesofágico (11,8%) y dilatación de la raíz aórtica (5,9%) (Figura 5).

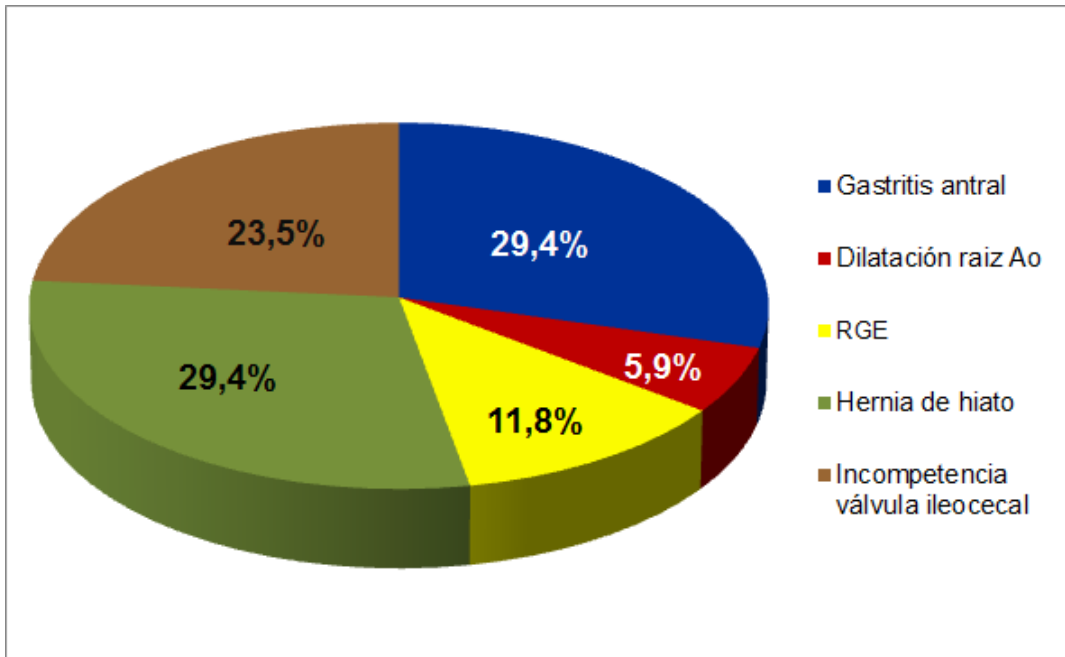


Figura 5: Manifestaciones clínicas aparecidas a lo largo del periodo de seguimiento.

Se inició tratamiento antiparasitario en todos los pacientes con benznidazol. Sin embargo 4 de ellos precisaron cambio de tratamiento por reacciones adversas, pasándose a nifurtimox. De este modo el tratamiento completado por los pacientes con EC analizados fue benznidazol en 42 enfermos y nifurtimox en 4 de ellos (Figura 6).

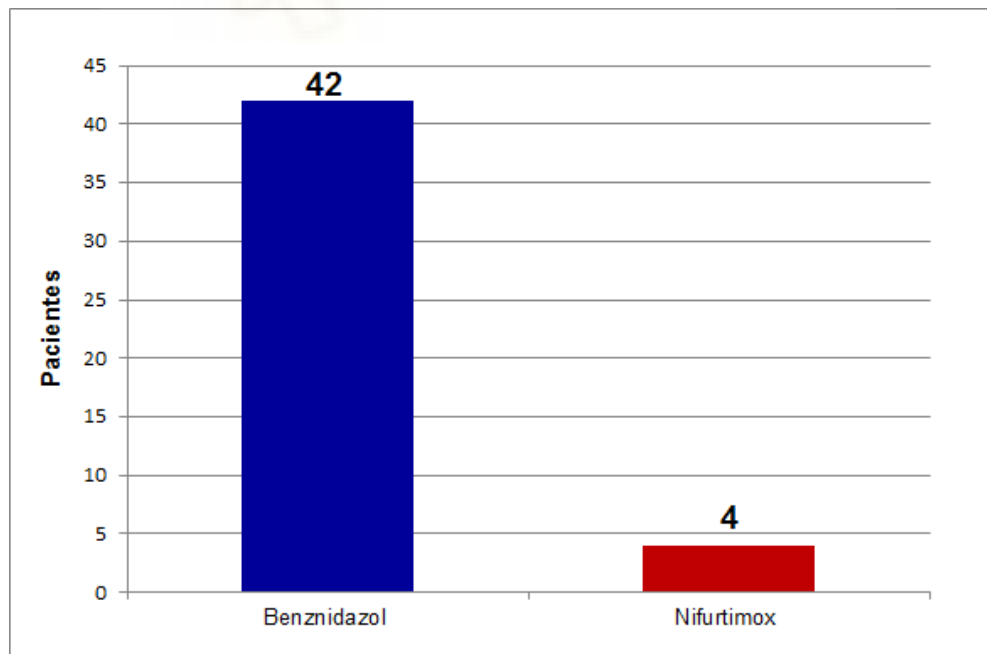


Figura 6: Tratamiento antiparasitario completado en los pacientes a estudio.

Centrándonos en el tratamiento inicial con benznidazol, 9 pacientes (19,6% de ellos) presentaron algún tipo de reacción adversa al tratamiento médico (Figura 7).

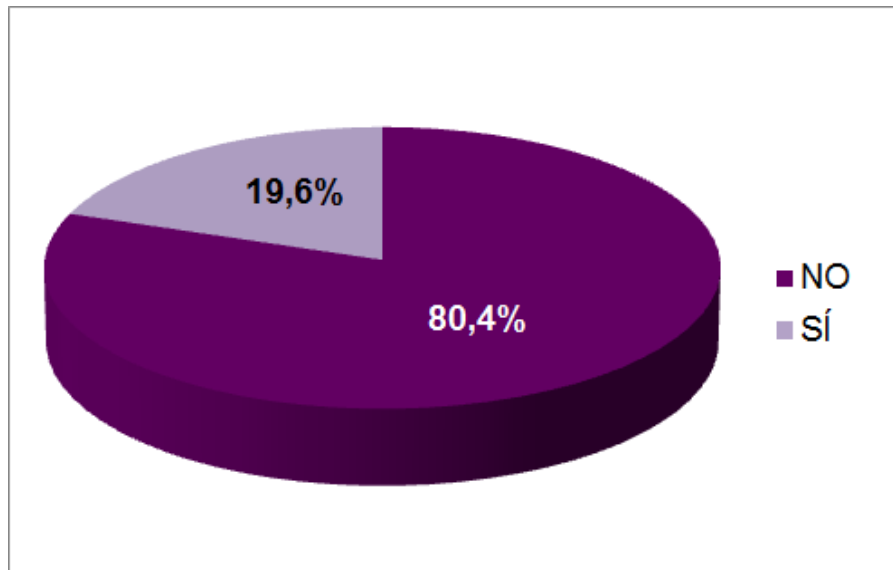


Figura 7: Pacientes con reacciones adversas al tratamiento pautado.

Al analizar estas reacciones adversas, se observó la aparición de náuseas, rash cutáneo y polineuropatía periférica en un porcentaje similar (33,3%, 3 casos de cada tipo de reacción) (Figura 8). Fue preciso el cambio de tratamiento (pasar de benznidazol a nifurtimox) en 4 de estos casos: 3 por rash cutáneo y uno de ellos a causa de intolerancia por náuseas.

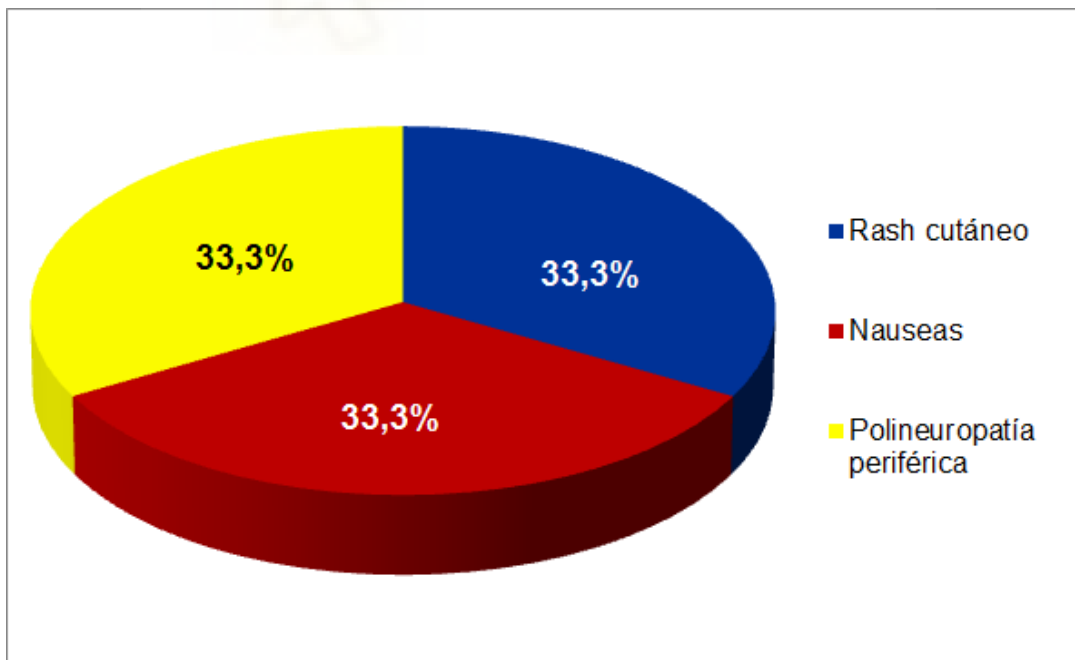


Figura 8: Reacciones adversas al tratamiento pautado.



A lo largo de todo el periodo de seguimiento, únicamente se registró un ingreso. La causa fue la aparición de un BAV de segundo grado, en un paciente diagnosticado previamente de bloqueo bifascicular, precisando implantación de marcapasos definitivo. La evolución posterior, desde el punto de vista cardiológico, fue satisfactoria.



## **6. DISCUSIÓN**

Los continuos flujos migratorios, promovidos en muchas ocasiones por la búsqueda de mejores condiciones de vida, determinan que la distribución y la epidemiología de determinadas enfermedades estén cambiando, y un ejemplo de ello es la EC. Esta circunstancia ha condicionado que, en el caso particular de nuestro país, se haya producido un aumento significativo de la incidencia de esta infección. De hecho, de acuerdo con la literatura científica, España es el país de Europa con mayor tasa de casos de EC importado desde zonas endémicas<sup>64</sup>. Este dato refleja lo fundamental de una mayor formación así como un adecuado conocimiento y manejo de esta enfermedad por parte del médico internista.

Como se sabe, la EC es endémica en diferentes áreas de Latinoamérica, siendo Bolivia no sólo de uno de los países que presenta una mayor incidencia y prevalencia de casos (tanto en su territorio como importados a Europa<sup>9</sup>) dato que se corresponde con los resultados de nuestro estudio, en el que el que todos los pacientes proceden de dicho país. Sin embargo, es cuanto menos curioso que sea ésta la única nacionalidad de los enfermos, teniendo en cuenta que en la Región de Murcia, y concretamente en nuestra área sanitaria, existe una amplia representación de pacientes provenientes de América Latina.

Comenzando con el análisis de los resultados relacionados con la presentación clínica de la EC en nuestra cohorte, cabe señalar que durante el periodo de seguimiento no se ha visto en consulta ningún paciente con EC aguda, sino que todos los casos corresponden a EC en su fase crónica. De éstos, además, más de la mitad se encontraban asintomáticos o en fase indeterminada al inicio del estudio. Por tanto, ambos datos están en consonancia con los recogidos en la literatura científica<sup>18,65</sup>, donde se pone de manifiesto la tendencia a que la infección pase inadvertida en la mayoría de pacientes con EC en fase crónica.

Profundizando en aquellos pacientes que sí refirieron síntomas al inicio del seguimiento, las manifestaciones que describían se encuadraron dentro de, bien índole cardíaca o de etiología digestiva. Este dato es congruente, dado que como hemos indicado los pacientes de nuestro estudio se encontraban en fase crónica, donde no es habitual la sintomatología común de los procesos infecciosos agudos tales como fiebre, astenia, presencia de adenopatías o malestar general; si bien otros síntomas tales como la afectación neurológica periférica, aunque menos frecuentes,

tienden a aparecer en esta fase de la enfermedad hasta en un 12% y sin embargo, no se documentó en los sujetos de nuestro estudio<sup>41</sup>.

Analizando la afectación cardiológica de nuestros enfermos con EC, las molestias más referidas fueron las palpitaciones y la disnea de esfuerzo. Una vez realizadas las correspondientes pruebas complementarias iniciales, observamos que el porcentaje de patología cardíaca encontrada, bien en forma de MC o de arritmias, es algo inferior al que se encuentra en la bibliografía, el cual oscila entre un 20% y un 60% según la serie consultada<sup>25,26</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta el tiempo de seguimiento en nuestro estudio, ya que las complicaciones suelen aparecer entre 20 y 30 años después de la infección inicial. Por tanto, deberíamos valorar a nuestra muestra en periodos sucesivos para confirmar realmente si los resultados obtenidos se acercan a los descritos en la bibliografía o si en la población estudiada la afectación cardíaca es efectivamente menor. Como dato a tener en cuenta, la complicación cardiológica más grave objetivada durante el seguimiento fue la aparición de un BAV de segundo grado, en un paciente en el que ya existía un bloqueo bifascicular conocido, lo que pone de manifiesto la necesidad de evaluar de forma sistemática las alteraciones electrocardiográficas en las sucesivas visitas.

Es de destacar que la afectación digestiva apareció en una proporción similar a la que se recoge en la literatura<sup>34,35</sup>, siendo la clínica relatada inicialmente por los pacientes la dispepsia fundamentalmente, seguida del estreñimiento y el dolor abdominal. Curiosamente, a pesar de ese predominio de sintomatología a nivel del tubo digestivo superior, encontramos que en las pruebas complementarias había un porcentaje mayor de megacolon frente a un único caso de megaesófago, lo que puede resultar sorprendente dado que este signo está considerado la afectación digestiva más habitual de las que acontecen en los pacientes afectos de EC<sup>34</sup>. La explicación a esta disociación entre la clínica digestiva alta, (predominio de sintomatología dispéptica) y los hallazgos en las pruebas diagnósticas, se justificaría por la aparición durante el seguimiento de otros hallazgos a nivel del tubo digestivo que, si bien no son típicos de la EC, pueden encontrarse igualmente en dichos pacientes, como veremos a continuación.

Siguiendo con el análisis de los resultados obtenidos tras las pruebas complementarias iniciales, cabe destacar que incluimos dentro de las variables a estudio la presencia o ausencia de eosinofilia de carácter al menos moderado. Es conocido que la enfermedad de Chagas no se asocia *per se* a esta alteración

analítica. Sin embargo, la presencia de eosinofilia sí que es un signo característico de infecciones por parásitos o helmintos, algunos asociados a elevada morbimortalidad, como *Strongyloides spp*<sup>66</sup>. Y dado que la infección por estos gérmenes es también frecuente en los sujetos originarios de los países donde la EC es endémica, incluimos la eosinofilia como uno de los principales parámetros a evaluar al inicio del seguimiento de nuestros enfermos con la finalidad de valorar la presencia de parasitosis asociada.

En los individuos con EC del área sanitaria estudiada, observamos que la eosinofilia moderada apareció en un número considerable de pacientes, en porcentaje superior a alguna de las alteraciones clásicas de la EC como la MC, la arritmia o el megacolon. Sin embargo, todos ellos presentaron un resultado negativo en el estudio coproparasitológico. Solo en uno de ellos se amplió el estudio diagnóstico con serología, al presentar una eosinofilia mayor a la considerada previamente junto con prurito asociado, la cual resultó positiva para *Toxocara spp* y *Strongyloides stercoralis*, procediéndose a su tratamiento con albendazol tal como recomiendan las guías, con buena evolución.

A lo largo del seguimiento, a todos aquellos pacientes que continuaban refiriendo signos o síntomas, compatibles en mayor o menor grado con su EC, se les amplió el estudio con el empleo de pruebas diagnósticas dirigidas. No obstante, es importante indicar en este sentido, que el porcentaje de pacientes que refirieron nueva sintomatología o diferente a la inicial fue claramente inferior, lo que confirma la tendencia habitual de la EC hacia establecerse como una patología de carácter crónico y con afectación predominante a nivel cardiaco y digestivo.

Dentro de esta “otra sintomatología”, la que se presentó en mayor medida fue nuevamente clínica de tipo digestivo, tal como pirosis, dolor abdominal o estreñimiento, lo que llevó a ampliar nuestro estudio con pruebas tales como gastroscopia o colonoscopia. Mediante este estudio ampliado, se confirmó una considerable presencia de hernia de hiato y en menor medida de RGE, lo que justificaría la clínica inicial que referían los pacientes y que no se justificaba por el escaso diagnóstico en nuestros pacientes de megaesófago, pese a lo descrito en la literatura científica<sup>34,67</sup>. También se confirmó el diagnóstico habitual de gastritis crónica antral, ésta sí, una lesión asociada a la EC<sup>39</sup>. Por último, otra afectación que se observó fue la presencia de un número importante de pacientes con incompetencia de la válvula ileocecal que, teniendo en cuenta la fisiopatología de las

lesiones digestivas, postulamos que pueda deberse a la pérdida del sistema nervioso entérico, propia de la afectación del aparato digestivo en la EC.

Entrando ahora en el análisis del manejo terapéutico, en todos los pacientes incluidos en el estudio se instauró tratamiento con benznidazol, siguiendo las recomendaciones actuales. En el estudio BENEFIT<sup>68</sup>, probablemente el más importante de todos los trabajos realizados sobre el tratamiento en los pacientes con miocardiopatía chagásica, concluye que aunque benznidazol no evita el deterioro clínico desde el punto de vista cardiológico, sí que genera en los enfermos que lo reciben una reducción importante de la carga parasitaria en sangre periférica. Por tanto, teniendo en cuenta que la progresión de la cardiopatía está vinculada estrechamente con el daño directo constante causado por el parásito y con la respuesta inmunológica descontrolada, parece razonable perseguir el objetivo de disminuir todo lo posible la carga parasitaria en estos pacientes, de manera que el tratamiento inicial con benznidazol está sobradamente justificado.

En lo referido a la tolerancia del tratamiento empleado, llama la atención el número considerable de reacciones adversas observadas con benznidazol; aunque, si comparamos nuestra tasa de eventos con lo publicado en la literatura científica, vemos que los resultados entran dentro del rango habitual<sup>69</sup>. Ninguno de los pacientes presentó reacciones adversas que revistieran gravedad, pero en algunos casos hubo que suspender benznidazol como consecuencia de la aparición de rash cutáneo. En estos pacientes, dado que las reacciones de hipersensibilidad no se encuentran documentadas dentro de sus efectos adversos, se substituyó benznidazol por nifurtimox, produciéndose una resolución de las lesiones cutáneas<sup>70</sup>. Otras reacciones documentadas en nuestro trabajo, y en una proporción similar a las reacciones de hipersensibilidad, fue la intolerancia digestiva por náuseas y la polineuropatía periférica, aunque en este caso fueron de carácter leve.

En base a lo anteriormente descrito, se establece como prioritario para frenar la incidencia de la EC, principalmente en las zonas endémicas pero también en aquellas áreas con elevado índice de importación, dos medidas fundamentales. Por un lado, es imprescindible mejorar las condiciones por parte de gobiernos y agencias de salud pública mediante la instauración de estrategias de prevención. Pero a su vez, se debe ampliar y continuar con la investigación sobre nuevas moléculas terapéuticas, más eficaces y con un mejor perfil de seguridad, que generen un mayor índice de curación de la EC en relación con los fármacos actualmente disponibles.

## **7. CONCLUSIONES**

- En nuestra área sanitaria, y durante este periodo de estudio, todos los pacientes que presentaron Enfermedad de Chagas provenían de Bolivia.
- En el momento del diagnóstico de Enfermedad de Chagas, es superior el porcentaje de pacientes que se encuentra asintomáticos respecto a los que presenta síntomas. Entre aquellos que presentaban síntomas, el que aconteció con mayor frecuencia fue dispepsia seguido de palpitations, estreñimiento, disnea de esfuerzo y dolor abdominal.
- Tras la realización de las pruebas diagnósticas iniciales, la alteración más frecuentemente encontrada fue la eosinofilia, seguida del megacolon y la arritmia, la miocardiopatía y en último lugar el megaesófago en un solo caso. De los casos de eosinofilia, sólo uno de ellos se diagnosticó de parasitosis asociada (*Toxocara spp* y *Strongyloides spp*).
- A lo largo del periodo de seguimiento, fue inferior el porcentaje de pacientes que desarrolló manifestaciones clínicas o patológicas asociadas a la Enfermedad de Chagas respecto al que sí. La más frecuente de esas alteraciones fue la hernia de hiato y la gastritis antral, seguido de la incompetencia de la válvula ileocecal, el reflujo gastroesofágico y la dilatación de la raíz aórtica.
- En todos los pacientes inicialmente se estableció tratamiento con benznidazol, siendo necesario el cambio precoz a nifurtimox en cuatro casos debido a la aparición de reacciones adversas.
- La aparición de reacciones adversas al benznidazol, aunque en número considerable, se encontró dentro de lo habitual según la literatura científica. Al valorar estas reacciones, aparecieron náuseas, polineuropatía periférica y rash cutáneo en igual proporción. En todos los casos de rash cutáneo fue preciso cambio de tratamiento, sólo en uno de los casos de náuseas y en ninguno de los de polineuropatía periférica.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed--a background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:113-22.
2. Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 2014;7:317.
3. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med*. 2007;357:1018-27.
4. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:17-30.
5. Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:33–43.
6. Chippaux JP, Postigo JR, Santalla JA, et al. Epidemiological evaluation of Chagas disease in a rural area of southern Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Jun;102(6):578-84.
7. Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, et al. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1347–56.
8. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;104 Suppl 1:167-80.
9. Requena-Méndez,A, Aldasoro E, Lazzari E, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb;9(2):e0003540.
10. Bern C, Kjos S, Yabsley MJ. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Oct; 24(4): 655–681.
11. Kevin M. Bonney, Chagas disease in the 21st Century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. 2014;21:11-15.
12. Jimenez V. Dealing with environmental challenges: mechanisms of adaptation in *Trypanosoma cruzi*. *Res Microbiol*. 2014;165(3):155-65.
13. Goldenberg S, Avila AR. Aspects of *Trypanosoma cruzi* stage differentiation. *Adv Parasitol*. 2011;75:285-305.
14. Gürtler RE, Cardinal MV. Reservoir host competence and the role of domestic and commensal hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*. 2015 Nov;151:32-50.
15. Mota T, Vitta AC, Lorenzo-Figueiras AN. A multi-species bait for Chagas disease vectors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Feb 27;8(2):e2677.

16. Coura JR. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions--a comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 May;110(3):277-82.
17. Angheben A, Boix L, Buonfrate D. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus.* 2015;13(4):540–550.
18. Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet.* 2010;375(9723):1388-402.
19. Sangenis LH, De Sousa AS, Sperandio GM, et al. First report of acute Chagas disease by vector transmission in Rio de Janeiro. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015;57(4):361-4.
20. Dias JC. Romãña's sign and Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(5):407-13.
21. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001 Sep;1(2):92-100.
22. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol.* 2011;75:19-47.
23. Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascon J. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(8):945-56.
24. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, et al. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):767-76.
25. Muñoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat , et al. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev.* 2012;17(1):45-64.
26. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, et al. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *NatRev Cardiol.* 2012;9(10):576-89.
27. 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;60:285- 93.
28. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progresión. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1037-44.
29. Nunes MC, Carmo AA, Rocha MO. Mortality prediction in Chagas heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(9):1173-84.
30. Salomone O. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:333-4.



31. Punekollu G, Gowda RM, Khan IA. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;115(3):279-83.
32. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, et al. Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic country: Epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:706–12.
33. Madrid AM, Quera R, Defilippi C, et al. Gastrointestinal motility disturbances in Chagas disease. *Rev Méd Chile* 2004;132:939-946.
34. Matsuda NM, Miller SM, Evora PR. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(12):1219-24.
35. Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, et al. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol.* 1998 Jun;93(6):884-9.
36. Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where Trypanosoma cruzi infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(3):191-200.
37. Castro C, Hernández EB, Rezende J, et al. Radiological study on megacolon cases in an endemic area for Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:562-6.
38. Silveira AB, Lemos EM, Adad SJ, et al. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. *Hum Pathol.* 2007 Aug;38(8):1256-64.
39. Barbosa AJ, Queiroz DM, Nogueira AM. Chronic gastritis and Helicobacter pylori in digestive form of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1993;35(2):117-21.
40. Crema E, Silva EC, Franciscon PM, et al. Prevalence of cholelithiasis in patients with chagasic megaesophagus. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(3):324-6.
41. Genovese O, Ballario C, Storino R, et al. Clinical manifestations of peripheral nervous system involvement in human chronic Chagas disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 1996;54(2):190-6.
42. Córdova E, Maiolo E, Corti M, et al. Neurological manifestations of Chagas' disease. *Neurol Res.* 2010;32(3):238-44.
43. World Health Organization (WHO) Expert Committee. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;905:1–109.
44. Vega Chirinos S, Náquira Velarde C. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la trypanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). Madrid: Ministerio de Salud; 2006.

45. Luquetti AO, Rassi A. Diagnostico laboratorial da infecção pelo Trypanosoma cruzi. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 344-78.
46. Ramírez JC, Cura CI, da Cruz Moreira O, et al. Analytical Validation of Quantitative Real-Time PCR Methods for Quantification of Trypanosoma cruzi DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. J Mol Diagn. 2015 Sep;17(5):605-15.
47. Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, et al. Comparison of conventional and non-conventional serological tests for the diagnosis of imported Chagas disease in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin.2010;28:284–93.
48. Campos Y, Briceño L, Reina K, et al. Serological diagnosis of Chagas disease: evaluation and characterisation of a low cost antigen with high sensitivity and specificity. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(6):914-7.
49. Riera C, Verges M, Iniesta L, et al. Identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of Trypanosoma cruzi infection in human sera. Am J Trop Med Hyg. 2012;86:412–6.
50. Abras A, Gállego M, Llovet T, et al. Serological Diagnosis of Chronic Chagas Disease: Is It Time for a Change? J Clin Microbiol. 2016;54(6):1566-72.
51. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. Acta Trop. 2010;115:55–68.
52. Rodrigues Coura J, Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:3–24.
53. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. N Engl J Med. 2011;364:2527–34.
54. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). Hum Exp Toxicol. 2006;25(8):471-9.
55. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009;7(2):157-63.
56. Pinazo MJ, Guerrero L, Posada E, et al. Benznidazole-related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic chagas disease. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(1):390-5.
57. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, et al. Toxic profile of benznidazole in patients with chronic Chagas disease: Risk factors and comparison of the product from two different manufacturers. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6125–31.
58. Coura JR, Borges J. Chronic phase of Chagas disease: Why should it be treated? A comprehensive review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106:641-5.

59. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:724–34.
60. Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis.* 2013;56:496–502.
61. Molina I, Salvador F, Sanchez-Montalva A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:132-8.
62. Abramowicz M, editor. *Drugs for Parasitic Infections.* New Rochelle (NY): The Medical Letter; 2004.
63. Murcia L, Carrilero B, Saurac D. Diagnosis and treatment of Chagas disease. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31 Supl 1:26-34.
64. Imaz-Iglesia I, Miguel LG, Ayala-Morillas LE. Economic evaluation of Chagas disease screening in Spain. *Acta Trop.* 2015 Aug;148:77-88.
65. Andrade DV, Gollob K, Dutra W. Acute Chagas Disease: New Global Challenges for an Old Neglected Disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Jul; 8(7): e3010.
66. Segarra-Newnham M. Manifestations, diagnosis, and treatment of *Strongyloides stercoralis* infection. *Ann Pharmacother.* 2007 Dec;41(12):1992-2001.
67. Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, et al. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol.* 1995 Jul;90(7):1119-24.
68. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1295-306.
69. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54(11):4896-9.
70. Pérez-Molina JA, Sojo-Dorado J, Norman F. Nifurtimox therapy for Chagas disease does not cause hypersensitivity reactions in patients with such previous adverse reactions during benznidazole treatment. *Acta Trop.* 2013;127(2):101-4.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EC HGURS**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

**Nacionalidad:**

Primera visita	Fecha	
	Síntomas de EC	

		SI/NO	CARACTERÍSTICAS
Signos típicos EC	Megacolon		
	Megacófago		
	Miocardiopatía		
	Arritmia		
	Eosinofilia		

Evolución	¿Otra manifestación?	
	Complicación	
	¿Ingreso?	

Tratamiento	Tto inicial	
	Efectos adversos	
	¿Cambio de tratamiento?	

**OTROS DATOS:**

## 9.2 ANEXO 2: LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

- **Tabla 1:** Características epidemiológicas de los pacientes analizados.
- **Figura 1:** Pacientes con clínica en el momento del diagnóstico.
- **Figura 2:** Síntomas presentes al diagnóstico.
- **Figura 3:** Signos observados tras pruebas diagnósticas iniciales.
- **Figura 4:** Pacientes que presentan manifestaciones clínicas a lo largo del periodo de seguimiento.
- **Figura 5:** Manifestaciones clínicas aparecidas a lo largo del periodo de seguimiento.
- **Figura 6:** Tratamiento antiparasitario completado por los pacientes a estudio.
- **Figura 7:** Pacientes con reacciones adversas al tratamiento pautado.
- **Figura 8:** Reacciones adversas al tratamiento pautado.

