



INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* EN UN ÁREA NO ENDÉMICA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

CURSO 2022 – 2023

Alumno: Carlos Bea Serrano. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Tutora: María Rosa Oltra Sempere. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Tutora académica: Jara Llenas García. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela

Visto bueno del Trabajo de Fin de Máster por parte del tutor académico

Yo, Jara Llenas García, tutor académico del alumno Carlos Bea Serrano, doy mi visto bueno del trabajo de fin de máster “Infección por *Trypanosoma cruzi* en un área no endémica: perfil epidemiológico y clínico”



ÍNDICE

RESUMEN	4
<i>clave</i>	5
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. JUSTIFICACIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN	7
1.2. HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	8
1.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	8
1.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	9
2. MÉTODOS Y ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	9
2.1. Aspectos éticos	11
2.2. Cronograma	12
3. RESULTADOS	12
3.1. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	12
3.2. PERFIL CLÍNICO	14
3.2.1. Afectación cardíaca	16
3.2.2. Afectación digestiva.....	17
3.2.3. Afectación neurológica	17
3.2.4. Resumen perfil clínico	18
3.3. PROGRESIÓN CLÍNICA	19
3.4. TRATAMIENTO	19
3.4.1. Primera línea	20
3.4.2. Segunda línea	20
3.4.3. Tercera línea	20
3.5. CURACIÓN	22
3.6. FACTORES ASOCIADOS A PROGRESIÓN Y CURACIÓN	23
4. DISCUSIÓN	28
6. RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	32 ANEXO
1 – DEFINICIÓN DE VARIABLES	36

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Chagas es una enfermedad tropical desatendida endémica de América Latina que en los últimos años se ha convertido en un problema de salud pública también en Estados Unidos y Europa, siendo muy heterogénea la afectación clínica según área geográfica. Nuestro objetivo es describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Chagas en seguimiento en un área no endémica, la tasa de curación y los factores asociados a la misma.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo unicéntrico de todos los casos de enfermedad de Chagas ≥ 16 años atendidos en el Hospital Clínico Universitario de València entre junio de 2008 y febrero de 2023.

Resultados: se incluyeron 107 pacientes con enfermedad de Chagas. La mayor parte de nuestros pacientes fueron jóvenes (mediana de 38 años) de sexo femenino (78,5%). La afectación digestiva en nuestra serie fue del 32,7% con afectación a nivel colónico. La afectación cardíaca se describió en un 16,8% de los casos, siendo la única causa de progresión clínica descrita durante el seguimiento en cerca del 10% de los pacientes. El 69% de los pacientes recibieron al menos una línea de tratamiento, con benznidazol en la mayor parte de los casos, asociando una alta tasa de efectos adversos (66,2%) y abandono terapéutico (25,7%). Solo 6 pacientes se consideraron curados, identificando la obesidad (OR 32,7, $p=0,001$) y la mayor duración de tratamiento (OR 13,1, $p=0,026$) como los únicos factores asociados a la curación en nuestro estudio.

Conclusiones: la tasa de curación fue baja, en parte debido a la alta tasa de efectos adversos y su abandono. La obesidad y la duración del tratamiento con benznidazol fueron los únicos factores asociados a la curación.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease is considered a neglected tropical disease endemic in Latin America that has turned in the last years into a public health problem also in United States

and Europe, with a very heterogenous clinical profile depending on geographical distribution. Our objective is to describe the clinical and epidemiological profile of patients with Chagas disease during follow-up in a non-endemic area, cure rate and its associated factors.

Material and methods: single-center, retrospective, observational study including all cases of Chagas disease ≥ 16 -years-old attended at the Hospital Clínico Universitario de València between June 2008 and February 2023.

Results: 107 patients with Chagas disease were included. Most of our patients were young (median age of 38 years) and female sex (78,5%). Gastrointestinal involvement in our series was of 32,7% with colonic affectation. Cardiac disease was identified in 16,8% of cases, being the only cause of clinical progression described during follow-up in almost 10% of patients. 69% of patients received at least one treatment line, with benznidazole in most cases, showing high side effects rate (66,2%) and therapy discontinuation (25,7%). Only 6 patients were considered cured. Obesity (OR 32,7, $p=0,001$) and longer duration of therapy (OR 13,1, $p=0,026$) were the only factors associated to cure in our study.

Conclusions: cure rate was low, partly due to the high side effects rate and therapy discontinuation. Obesity and treatment duration with benznidazole were the only factors associated to cure.

Palabras clave

Trypanosoma cruzi; Enfermedad de Chagas; Tripanosomiasis americana; Miocardiopatía chagásica; Megacolon; Enfermedades Tropicales Desatendidas; Benznidazol; Nifurtimox

Keywords

Trypanosoma cruzi; Chagas disease; American tripanosomiasis; Chagas cardiomyopathy; Megacolon; Neglected Tropical Disease; Benznidazol; Nifurtimox

Abreviaturas

BAV: bloqueo aurículo-ventricular

BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del Haz de Hiss.

ECG: electrocardiograma EM:

estenosis mitral.

ETT: ecocardiografía transtorácica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HBAI: hemibloqueo anterior izquierdo

HTP: hipertensión pulmonar

IM: insuficiencia mitral

IT: insuficiencia tricuspídea

PCR: Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)

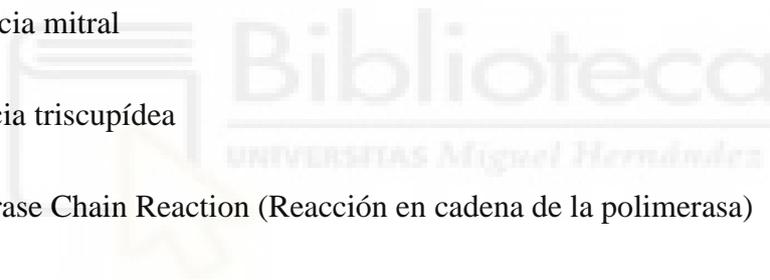
RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VHB: virus de la hepatitis B VHC:

virus de la hepatitis C



1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN Y ESTADO DE LA CUESTIÓN

La tripanosomiasis americana, también llamada enfermedad de Chagas en honor a su descubridor (Carlos Chagas, 1909), es una enfermedad potencialmente mortal causada por el protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Pese a los esfuerzos realizados hasta el momento para erradicarla, se calcula que existen entre 6 y 7 millones de personas infectadas en la actualidad y 10000 personas fallecen anualmente por miocardiopatía chagásica (1).

Originariamente, se trataba de una enfermedad endémica de América Latina que afectaba a poblaciones pobres y rurales que habitaban en viviendas de adobe. En la segunda mitad del siglo XX, la enfermedad se fue inicialmente urbanizando y, posteriormente, con el auge de la globalización y el aumento de las migraciones, extendiéndose a otros países (2). En la actualidad, la enfermedad supone un importante problema de salud pública en Estados Unidos y Europa, siendo España el país con mayor carga de enfermedad, donde según estimaciones recientes habría más de 55.000 individuos afectados, con aproximadamente un 71% de ellos no diagnosticados (3).

Se considera que hasta el 30-40% de los infectados desarrollarán afectación cardíaca o digestiva a lo largo de su vida, pero estas cifras se basan en series clásicas de áreas endémicas (4–11), siendo diferentes los perfiles clínicos publicados en áreas no endémicas con pacientes generalmente más jóvenes y con menor morbilidad, aunque con marcadas diferencias también entre ellos (12–18). Los motivos para estas diferencias radican en parte en las distintas tasas de realización de estudios diagnósticos complementarios entre centros, especialmente en la afectación digestiva (en función de síntomas versus universales).

El beneficio del tratamiento ha sido demostrado en infecciones agudas y congénitas, en población pediátrica y en mujeres en edad reproductiva (19). Sin embargo, en el resto de adultos con infección crónica el beneficio no está claro, considerándose ineficaz en presencia de afectación visceral significativa (20–23). Además, las escasas opciones de tratamiento con suficiente eficacia presentan altas tasas de intolerancia (24–27).

Se considera que no existe actualmente un marcador de curación precoz válido dado que la serología, cuya negativización es el criterio de curación ampliamente aceptado, puede tardar hasta 10-20 años en negativizar (19). Aunque la rtPCR (real-time PCR) se ha descrito como un marcador subrogado óptimo de fallo terapéutico, tiene una sensibilidad diagnóstica pre-tratamiento variable entre las distintas series en torno al 40-60% y además puede volver a positivizar tras haber negativizado durante un largo periodo temporal (incluso años) (28–32).

Dado que el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta patología tiene numerosas áreas de incertidumbre, presentando además importantes diferencias entre áreas endémicas y no endémicas, donde hasta ahora ha habido un menor número de individuos afectados, creemos interesante la contribución a la literatura de nuestra experiencia en el manejo de estos pacientes como hospital terciario de la tercera región en España con mayor número de individuos afectados por esta patología (3).

1.2. HIPÓTESIS

El perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Chagas presenta importantes variaciones geográficas, siendo desconocido en nuestra área. La tasa de respuesta al tratamiento es probablemente baja y conocer los factores asociados a curación podría permitir optimizar el tratamiento.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Chagas en seguimiento en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Analizar el perfil clínico de la enfermedad en nuestros pacientes tanto al diagnóstico como durante el seguimiento.
- Estudiar el número de pacientes considerados curados en la cohorte y evaluar qué factores se asocian a curación.

1.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir el porcentaje de pacientes con afectación cardiaca, digestiva y neurológica entre aquellos con y sin síntomas cardiacos, gastrointestinales o neurológicos respectivamente.
- Evaluar la sensibilidad de la rtPCR pretratamiento en nuestra cohorte tomando como referencia el método de diagnóstico serológico y analizar factores asociados a su positividad.
- Analizar la tasa de pacientes con enfermedad de Chagas que han recibido tratamiento, el número de líneas de tratamiento, los fármacos utilizados, la tolerancia a los mismos y el grado de cumplimiento del tratamiento completo.
- Valorar la evolución de los títulos de anticuerpos y del resultado de la rtPCR en aquellos pacientes que reciben tratamiento.

2. MÉTODOS Y ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo unicéntrico.

Sujetos del estudio: La población del estudio debe cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - ✦ Pacientes ≥ 16 años.
 - ✦ Diagnóstico serológico de enfermedad de Chagas (por al menos dos técnicas (ELISA e IFI))
 - ✦ Atendidos al menos en 1 ocasión en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre junio de 2008 y febrero de 2023 (177 meses).
- Criterios de exclusión:
 - ✦ No disponibilidad en nuestro centro de los resultados de serología.

Tamaño muestral: no se predetermina tamaño muestral dado que se incluyen todos los sujetos atendidos en la consulta durante el periodo de estudio.

Ámbito del estudio: el Hospital Clínico Universitario de Valencia es un hospital terciario con 582 camas que atiende un área de 321.793 habitantes de la ciudad de Valencia. Según datos del Institut Valencià d'Estadística, en la ciudad de València residían de manera regular a finales de 2021 51.197 migrantes de América Central y del Sur (5860 de Bolivia y 10052 de Venezuela).

Período del estudio: El período de seguimiento de los pacientes se realiza desde su inclusión en el estudio, en el momento de su primera visita en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital con posterioridad a junio de 2008, hasta el final del periodo del estudio en febrero de 2023. Se revisa la información disponible hasta la última visita realizada dentro del periodo del estudio. No hay un periodo de seguimiento mínimo como condición para incluir a los pacientes en el estudio.

Variables a estudio: Se analizan variables demográficas, epidemiológicas y clínicas incluyendo las relativas a la semiología, pruebas diagnósticas, tratamientos y evolución que permiten caracterizar los perfiles epidemiológicos y clínicos de los pacientes con enfermedad de Chagas incluidos (las variables incluidas se encuentran caracterizadas de manera individual en el Anexo 1).

En nuestro hospital, en la primera visita solicitamos analítica de sangre, serología (*T. cruzi*, VIH, VHB, VHC), PCR de *T. cruzi* en plasma, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico, enema opaco y esofagograma. En pacientes con seguimiento a largo plazo y pese a ausencia de síntomas neurológicos, se solicita también TC cerebral. Citamos en 1,5 meses para ver exploraciones complementarias y ofrecemos tratamiento a todos los pacientes (excepto mujeres embarazadas) independientemente de si existe afectación visceral, explicando los resultados esperables y efectos adversos previsibles. En el caso de las embarazadas, esperamos a que finalicen la lactancia para ofrecerles el tratamiento Al final del tratamiento realizamos serología de *T. cruzi* para monitorizar niveles de anticuerpos. Desde el fin del tratamiento, realizamos serología de *T. cruzi* semestralmente para ver si disminuyen los títulos de anticuerpos. Antes de iniciar tratamiento solicitamos PCR de *T. cruzi* y, si es positiva, solicitamos otra al finalizar el tratamiento. Si la PCR previa al tratamiento es negativa, no se solicita sistemáticamente PCR postratamiento. En el seguimiento realizamos también ECG y analítica de sangre

anuales. Monitorizamos semestralmente también los síntomas cardíacos, digestivos y neurológicos.

Recogida de datos: La información se recoge directamente en una base de datos diseñada en formato Excel (.xlsx) mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes en las cuales se hallan registradas las variables descritas dado que corresponden a la evaluación protocolaria realizada en todos los pacientes y que se registra en la historia clínica electrónica en todos los casos. Una vez completada la recogida de datos, la base de datos es exportada a SPSS para el análisis de los datos

Análisis de datos: Se emplea SPSS v25 para el análisis estadístico de los datos. Las variables categóricas se presentan como número absolutos y proporciones. Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar si siguen una distribución normal y medianas y rango intercuartílico si no la siguen. La comprobación de la distribución de variables cuantitativas se realiza mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. Para el análisis comparativo se utiliza el test de la U Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas y la t de Student para las variables cuantitativas de distribución normal. Se utiliza el test de chi² para variables cualitativas utilizando la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando sea necesario. Se realiza un análisis multivariante utilizando métodos de regresión logística. La significación estadística se establece en $p < 0.05$. El análisis de los resultados incluye siempre una perspectiva de género

2.1. Aspectos éticos

Se solicitó la exención de consentimiento informado dado que se trata de un estudio retrospectivo con un prolongado periodo de seguimiento, con el propósito de no incurrir en sesgo por la pérdida de pacientes fallecidos, trasladados o perdidos.

Los pacientes han sido pseudoanonimizados o codificados para el tratamiento de sus datos.

Los datos han sido recogidos en una base de datos sin informaciones que puedan identificar a los pacientes y que ha sido custodiada en la unidad de investigación de Medicina Interna en INCLIVA, en un equipo portátil propiedad del centro, protegido por contraseña al que solo tienen acceso los investigadores del proyecto.

El estudio ha sido presentado y aprobado en el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del INCLIVA (instituto de investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia).

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios. Los datos personales se han tratado cumpliendo estrictamente con la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica, así como con el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, Reglamento General de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

2.2. Cronograma

- Febrero 2023: redacción de protocolo de estudio, presentación de documentación del estudio a CEIm para aprobación del mismo.
- Marzo 2023: Diseño de base de datos, inicio recogida de datos.
- Abril 2023: completar recogida de variables y análisis de los resultados.
- Mayo 2023: redacción de texto completo incluyendo resultados y discusión.
- Junio 2023: preparación y entrega de manuscrito final.

3. RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en al menos una ocasión en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valencia en el periodo de estudio.

3.1. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Las características sociodemográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Características	Total (n=107)
Sexo femenino	84 (78,5%)
Edad en 1º visita*	38,0 (RIQ 33,0-46,0)
Procedencia	
Atención Primaria	69 (64,5%)
Ginecología/Matrona	12 (11,2%)
Medicina Interna	10 (9,3%)
Centro de transfusiones	4 (3,8%)

	UEI**	4 (3,8%)
	Cardiología	3 (2,8%)
País de origen	Bolivia	106 (99,1%)
	Venezuela	1 (0,9%)
Departamento	Santa Cruz	54 (50,9%)
	Cochabamba	17 (16,0%)
	Chuquisaca	11 (10,4%)
	Tarija	6 (5,7%)
	Desconocido	15 (14,2%)
Zona	Rural	62 (57,9%)
	Urbana	18 (16,8%)
	Verano rural	3 (2,8%)
	Verano urbana	4 (3,7%)
	Desconocido	20 (18,7%)
Modo de transmisión	Transfusión	1 (0,9%)
	Vectorial	1 (0,9%)
	Desconocido	105 (98,1%)

Tabla 1. Perfil epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. *Mediana en años. **Unidad de Enfermedades Infecciosas (por seguimiento de otros familiares afectos).

Respecto al modo de transmisión, solo un paciente refería haberse infectado por vía transfusional y otro tenía certeza de haberse infectado por vía vectorial, mientras que el resto no conocía con seguridad el modo de transmisión debido a no conocer si sus madres estaban afectadas durante el embarazo o no haberse realizado estudio de Chagas congénito al nacimiento.

Los antecedentes familiares y obstétricos se muestran en la tabla 2. La mayor parte de pacientes eran multíparas (34,5% 4 o más gestaciones hasta la fecha de la primera visita).

Características	Total (n=107)
Familiares afectos	
Familiares no afectos	10 (9,3%)
Familiar primer grado afecto	26 (24,3%)
Familiar segundo grado afecto	5 (4,7%)
Familiar primer grado fallecido	19 (17,8%)
Familiar segundo grado fallecido	2 (1,9%)
Desconocido	45 (42,1%)
Antecedentes obstétricos (n=84)	
G0	1 (1,2%)
G1	12 (14,3%)
G2	26 (31,0%)
G3	13 (15,5%)
G4	11 (13,1%)
G5	9 (10,7%)
G6	6 (7,1%)

G7	1 (1,2%)
G9	1 (1,2%)
G12	1 (1,2%)
<u>Embarazo durante seguimiento</u>	18 (21,4%)
Descendencia	
	77 (91,7%)
Hijos estudiados	40 (52,0%)
Hijos afectos	4 (5,2%)

Tabla 2. Antecedentes familiares y obstétricos de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

La frecuencia de las distintas comorbilidades y alteraciones analíticas de registradas se muestran en la tabla 3. Respecto a las coinfecciones, el 17,8% de los pacientes no disponía de determinación serológica de VHB, el 19,6% no disponía de determinación de VHC y no se realizó serología de *Strongyloides* hasta en el 74,8% de los pacientes. La serología de VIH se realizó en todos los pacientes y solo un paciente fue positivo, con una carga viral de 424000 copias y unos CD4 de 60 cels/ml al diagnóstico. Tan solo otros 2 pacientes estaban inmunodeprimidos: uno con linfoma no Hodgkin en tratamiento y otro con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticoides. En ninguno de estos pacientes se detectó reactivación durante el seguimiento.

Características	Total (n=107)
Hipertensión arterial	4 (3,7%)
Diabetes mellitus	3 (2,8%)
Dislipemia	38 (35,5%)
Hipercolesterolemia pura	20 (18,7%)
Dislipemia mixta	18 (16,8%)
Obesidad	6 (5,6%)
Hipertransaminasemia	8 (7,5%)
Hiperbilirrubinemia	3 (2,8%)
Hipotiroidismo	2 (1,9%)
Eosinofilia	7 (6,5%)
Anemia	3 (2,8%)
Trombocitopenia	1 (0,9%)
Ferropenia	2 (1,9%)
Coinfecciones	
VIH	1 (0,9%)
VHB	12 (11,2%)
Infección previa pasada	
Inmunización vacunal	5 (4,7%)
VHC	0 (0%)
<i>Strongyloides</i>	12 (11,2%)
Inmunodeprimido	3 (2,8%)
Neoplasia hematológica	1 (0,9%)
LES en tratamiento IS	1 (0,9%)
VIH <200CD4	1 (0,9%)

Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. IS: inmunosupresor; LES: lupus eritematoso sistémico; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Del total de pacientes, 64 (59,8%) perdió seguimiento por los siguientes motivos: desconocido (49, 76,6%), traslado a su país (5, 7,8%), traslado a otra comunidad

autónoma (4, 6,3%), traslado a otro hospital (3, 4,7%), *exitus* (2, 3,1%) (uno de ellos por neumonía COVID-19 grave y el otro por causa desconocida) y curación (1, 1,6%). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 27 meses (RIQ 10-62).

3.2. PERFIL CLÍNICO

El resultado de los estudios microbiológicos iniciales (serología y PCR en plasma de *T. cruzi*) pueden verse en la figura 1 y la tabla 4.

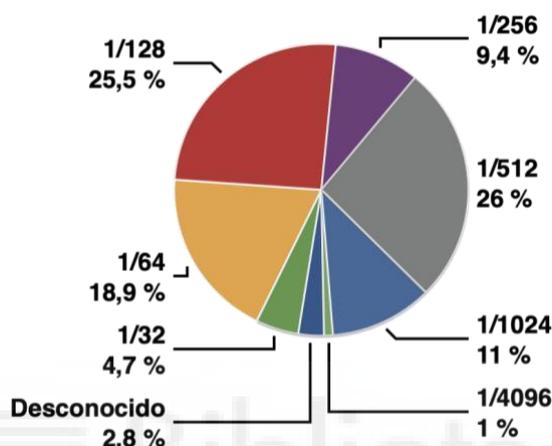


Figura 1. Títulos serológicos de Ac anti-*T. cruzi* en la valoración inicial de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

Técnica diagnóstica	Título/Resultado	n (%)
Serología Ac anti- <i>T. cruzi</i>	Desconocida	4 (3,7%)
	1/32	5 (4,7%)
	1/64	20 (18,7%)
	1/128	27 (25,2%)
	1/256	10 (9,3%)
	1/512	28 (26,2%)
	1/1024	12 (11,2%)
	1/4096	1 (0,9%)
	PCR <i>T. cruzi</i>	Positiva
Negativa		66 (61,7%)
No realizada		21 (19,6%)

Tabla 4. Diagnóstico microbiológico de la infección por *T. cruzi* al inicio del seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

La clínica cardíaca y digestiva referida por los pacientes al inicio del seguimiento se muestra en la tabla 5.

Tipo de clínica	Síntoma o signo	Frecuencia (n, % sobre total n=107)
-----------------	-----------------	-------------------------------------

Cardiaca	Alguna semiología cardiaca	34 (31,8%)
	Palpitaciones	19 (17,8%)
	Dolor torácico atípico	16 (15,0%)
	Disnea de esfuerzo	10 (9,4%)
	Síncope	2 (1,8%)
	Ortopnea	1 (0,9%)
Digestiva	Alguna semiología digestiva	37 (34,6%)
	Pirosis	15 (14,0%)
	Reflujo	14 (13,1%)
	Meteorismo	13 (12,2%)
	Estreñimiento	13 (12,2%)
	Dispepsia	7 (6,5%)
	Distensión abdominal	3 (2,8%)
	Saciedad precoz	2 (1,9%)

Tabla 5. Clínica de afectación cardiaca y digestiva presente en pacientes al inicio del seguimiento.

3.2.1. Afectación cardiaca

La afectación cardiaca fue valorada mediante la realización sistemática de radiografía de tórax, ECG y de ecocardiografía transtorácica. Los resultados de las mismas pueden verse en la tabla 6.

P. complementaria	Resultado/Alteración	Frecuencia (n, %)
Radiografía de tórax		95 (88,8%)
	Normal	87 (81,3%)
	Cardiomegalia	5 (4,7%)
	Otras alteraciones	3 (1,1%)
ECG		99 (92,5%)
	Normal	81 (81,8%)
	Patrón rsR'	9 (8,4%)
	BCRDHH	7 (6,5%)
	HBAI	2 (1,9%)
	Ts negativas	1 (0,9%)
	Bloqueo aurículo-ventricular	1 (0,9%)
	Disfunción sinusal	1 (0,9%)
ETT		85 (79,4%)
	Normal	66 (64,7%)
	Insuficiencia tricuspídea leve	10 (9,3%)
	Insuficiencia mitral leve	6 (5,6%)
	Hipertensión pulmonar leve	3 (2,8%)
	Derrame pericárdico	3 (2,8%)
	Patrón alt. Relajación	3 (2,8%)
	Dilatación auricular	2 (1,9%)
	Dilatación ventricular	1 (0,9%)
	Dilatación auricular y ventricular	1 (0,9%)

	FEVI deprimida	1 (0,9%)
	Estenosis mitral	1 (0,9%)
RM cardiaca		1 (0,9%)
	Dilatación auricular y ventricular	1 (0,9%)

Tabla 6. Exploraciones realizadas para valorar afectación cardiaca y su resultado. BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha del Haz de Hiss; ETT: ecocardiografía transtorácica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HBAI: hemibloqueo anterior izquierdo; RM: resonancia magnética.

Se utilizó la clasificación de Kuschnir para valorar la miocardiopatía chagásica (tabla 6).

Clasificación	ECG	Rx tórax/síntomas cardiacos	n (%)
Grupo 0	Sin alteraciones	Silueta cardiaca normal	81 (75,7%)
Grupo I	Alteraciones ECG	Silueta cardiaca normal	17 (15,9%)
Grupo II	Dilatación VI	1 (0,9%) Grupo III	Insuficiencia cardiaca congestiva 1 (0,9%)

Tabla 7. Grupos de Kuschnir para la valoración de la miocardiopatía chagásica. Rx: radiografía; ECG: electrocardiograma.

3.2.2. Afectación digestiva

La afectación digestiva evaluada mediante realización de tránsito esofagogastroduodenal y enema opaco se clasificó mediante estadios de Rezende (afectación esofágica, ver tabla en métodos) y grados de afectación colónica (ver tabla en métodos). El enema opaco se realizó en 95 (88,8%) de los pacientes, siendo normal (grupo 0) en el 63,2% de los pacientes a los que se realizó la prueba y mostrando afectación en forma de dolico colon (grupo 1) en el 27,4% y en forma de dolicomegacolon o megacolon (grupo 2) en el 9,5% de los pacientes. El tránsito esofagogastroduodenal se realizó también en 95 (88,8%) de los pacientes, siendo patológico solamente en 2 pacientes (1,8%): uno con afectación grado II y otro con afectación grado III de la clasificación de Rezende.

	Estadio o grupo	Frecuencia (n, % sobre total)
Afectación esofágica (según esofagograma n=95, 88,8%)	No afectación esofágica	93 (97,9%)
	Rezende I	0 (0%)
	Rezende II	1 (1,1%)
	Rezende III	1 (1,1%)
	Rezende IV	0 (0%)
Afectación colónica (según enema opaco n=95, 88,8%)	No afectación colónica	60 (63,2%)
	Grupo 1: Dolico colon	26 (27,4%)
	Grupo 2: Dolicomegacolon, megacolon	9 (9,5%)

Tabla 8. Afectación digestiva de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia según esofagograma y enema opaco (n=95).

3.2.3. Afectación neurológica

No se detectó ningún paciente con afectación neurológica por enfermedad de Chagas. Se realizó TC cerebral en 35 (32,7%) de los casos, sin encontrar alteraciones atribuibles a afectación por Chagas en ninguna de ellas. En 1,9% se encontraron otras alteraciones (un meningioma y una neurocisticercosis).

3.2.4. Resumen perfil clínico

Considerando afectación digestiva o cardíaca solo aquellos con alteraciones orgánicas evidenciadas en las pruebas complementarias, el estado clínico de los pacientes al inicio del seguimiento fue el siguiente: 54 (50,5%) tenían enfermedad de Chagas crónica indeterminada, 29 (27,1%) afectación digestiva exclusiva, 11 (10,3%) afectación cardíaca exclusiva y 7 (6,5%) ambas afectaciones. En 6 (5,6%) de los pacientes faltaban datos para determinar si existía afectación orgánica (representación gráfica en figura 2).

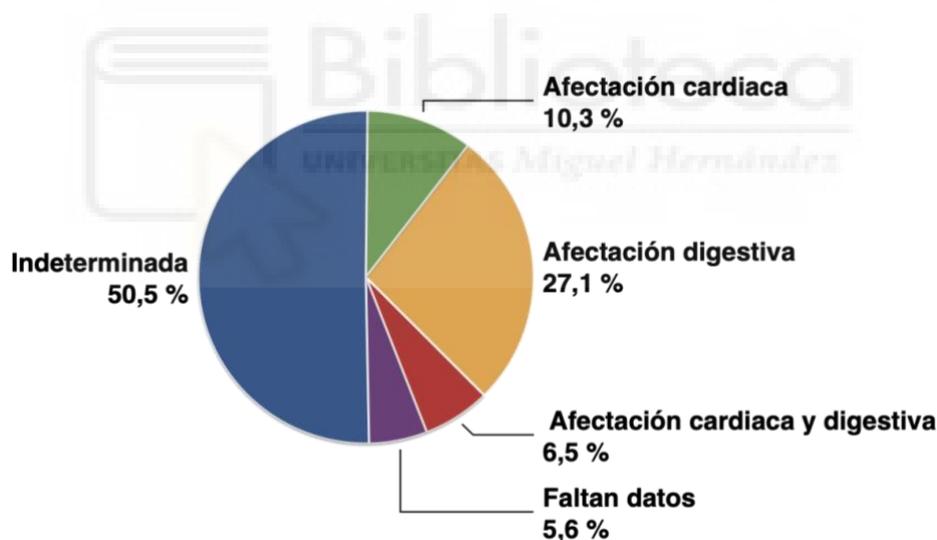


Figura 2. Estado clínico de enfermedad de Chagas crónica al inicio del seguimiento en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

De los 18 pacientes en los que se consideró afectación cardíaca inicial por presentar alteraciones de ECG, radiografía de tórax o ETT, el 61,1% presentaban clínica cardíaca. Por otro lado, se evidenció afectación cardíaca en los estudios complementarios en el 9,6% de los pacientes sin clínica cardíaca. De los 41 pacientes con afectación digestiva inicial evidenciada en esofagograma o enema opaco, solo un 31,7% presentaba clínica digestiva. En este caso, el 68,3% de los pacientes con alteraciones a nivel esofágico o colónico no tenía clínica digestiva. De los 26 pacientes con dolico colon, solo 2 (7,7%)

presentaban estreñimiento en la evaluación clínica inicial. En el análisis mediante tablas cruzadas, solo se vio asociación significativa entre la presencia de clínica cardiaca y la evidencia de afectación cardiaca en los estudios complementarios ($p=0,005$). Esta asociación no se observó en el mismo análisis con clínica digestiva y afectación evidenciada en pruebas complementarias.

3.3. PROGRESIÓN CLÍNICA

Durante el periodo de seguimiento, 10 pacientes (9,34%) de los pacientes mostraron progresión de la afectación cardiaca por enfermedad de Chagas: 5 debut de afectación cardiaca sobre afectación digestiva previa (3 rsR' en ECG, 2 BCRDHH), 2 debut de afectación cardiaca sobre estadio previamente indeterminado (1 rsR' en ECG, 1 BCRDHH) y 3 progresión de afectación cardiaca exclusiva (1 bloqueo auriculoventricular en ECG, 1 con disfunción sinusal que requirió marcapasos y 1 deterioro de función cardiaca con FEVI deprimida y dilatación biventricular y biauricular en RM cardiaca). En este último caso el paciente terminó realizando un episodio de fibrilación ventricular que requirió ingreso en UCI y colocación de marcapasos-DAI bicameral.

3.4. TRATAMIENTO

De los 23 pacientes (21,5%) que habían tenido seguimiento previo, solo 8 (7,5%) había recibido tratamiento previo a iniciar seguimiento en nuestra unidad: 3 de ellos con benznidazol y, siendo desconocido el régimen usado en los otros 5.

Línea y variable	n = 74	% sobre total	% sobre línea
Primera línea	74	69,2%	
Benznidazol	72		97,3%
Nifurtimox	2		2,7%
Completo	50		67,6%
Abandono por RAM	19		25,7%
Mediana de duración (días)	60 (RIQ 37-61,5)		
Segunda línea	31	29,2%	
Nifurtimox	30		96,8%
Posaconazol	1		3,2%
Causa tratamiento			
Aumento de títulos	13		44,8%
Persistencia de títulos elevados	8		27,6%
Intolerancia a 1º línea	7		24,1%
Repositivización serológica	1		3,4%

	Mediana de duración (días)	60 (RIQ 26,25-61)	
Completo		20	64,5%
	Abandono por RAM	10	3 2,3%
<hr/>			
Tercera línea		17	15,8%
Posaconazol		17	100%
Causa tratamiento			
	Aumento de títulos	4	23,5%
	Persistencia de títulos elevados	3	17,6%
	Intolerancia a 1º línea	2	11,8%
Completo		13	76,5%
Abandono por RAM		2	11,8%
<hr/>			
	Mediana de duración (días)	60 (RIQ 44,25-61,75)	

Tabla 9. Resumen de líneas de tratamiento recibidas para la enfermedad de Chagas en el Hospital Clínico Universitario de Valencia: fármacos, causas de tratamiento y abandono.

3.4.1. Primera línea

Setenta y cuatro pacientes (69,2%) recibieron al menos una línea de tratamiento durante el seguimiento. El fármaco más utilizado como tratamiento de primera línea fue benznidazol (72 pacientes, 97,3% de los tratados) mientras que solo dos recibieron nifurtimox. La principal causa de ausencia de tratamiento fue la pérdida de seguimiento (74,3% de los casos no tratados). Uno de los pacientes no se trató por negativización de serología previa a iniciar tratamiento en nuestro centro (el paciente negó tratamiento previo) y dos por estudio diagnóstico incompleto en el momento de recoger la información. La presencia de efectos secundarios fue la principal causa de abandono del tratamiento (19, 79,2%). Dos pacientes no lo completaron por pérdida de seguimiento, uno por problemas administrativos con la aprobación del tratamiento y dos por causa desconocida. Los principales efectos adversos asociados al tratamiento de primera línea y su frecuencia, pueden verse en la tabla 9.

3.4.2. Segunda línea

Una segunda línea de tratamiento fue administrada en 31 (29,2%) de los pacientes, siendo en este caso nifurtimox el fármaco más frecuentemente empleado. Las principales causas para administrar una segunda línea de tratamiento fueron el aumento de títulos serológicos de anticuerpos contra *T. cruzi* durante el seguimiento posterior a la primera

línea de tratamiento y la persistencia de títulos serológicos elevados sin cambios en controles serológicos posteriores (72,4%). En la tabla 9 se muestran el resto de causas y sus porcentajes. Veinte (69%) de los pacientes que iniciaron tratamiento de 2º línea lo completaron. En este caso, el único motivo conocido para no completar el tratamiento fue la intolerancia al tratamiento (32,3% de los tratados). Los efectos adversos asociados al tratamiento de 2º línea y su frecuencia pueden verse en la tabla 10.

3.4.3. Tercera línea

Diecisiete pacientes (15,8%) recibieron una tercera línea de tratamiento, todos ellos con posaconazol. El principal motivo para recibir esta línea de tratamiento fue la intolerancia al tratamiento previo (7, 43,8%). En la tabla 10 aparecen las principales causas por las que se administró una tercera línea de tratamiento. Solo 4 pacientes (23,5%) abandonaron la tercera línea de tratamiento: 2 por efectos adversos y 2 por causa desconocida. El perfil de efectos adversos de la tercera línea puede verse también en la tabla 10.

Efectos adversos	Primera línea* (n=74)	Segunda línea** (n=31)	Tercera línea*** (n=17)
Algún efecto adverso	49 (66,2%)	22 (71,0%)	8 (47,1%)
Exantema	24 (32,4%)	6 (19,4%)	1 (5,9%)
Náuseas	11 (14,9%)	6 (19,4%)	4 (23,5%)
Cefalea	11 (14,9%)	3 (9,7%)	1 (5,9%)
Epigastralgia	8 (10,8%)	3 (9,7%)	1 (5,9%)
Prurito	6 (8,1%)	1 (3,2%)	1 (5,9%)
Malestar general	5 (6,8%)	6 (19,4%)	3 (17,4%)
Artromialgias	5 (6,8%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
Fiebre	4 (5,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Parestesias	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Diarrea	1 (1,4%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
Edema labial	1 (1,4%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Descamación	1 (1,4%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
Astenia	1 (1,4%)	1 (3,2%)	1 (5,9%)
Aftas	0 (0,0%)	1 (3,2%)	1 (5,9%)

Tabla 10. Efectos adversos de las distintas líneas de tratamiento para la enfermedad de Chagas distintas líneas de tratamiento *Primera línea: benznidazol n=72, nifurtimox n=2. **Segunda línea: nifurtimox n=30, posaconazol n=1. ***Tercera línea: posaconazol n=17.

De los 10 pacientes (9,34%) que progresaron durante el periodo de seguimiento, todos habían recibido tratamiento con al menos una línea: 6 (60%) de los pacientes que progresaron había recibido tratamiento previo con 3 fármacos y el resto había recibido solamente una línea de tratamiento.

Se realizó PCR de *T. cruzi* postratamiento en 30 pacientes (40,5% de los tratados). De los 16 pacientes con PCR positiva previa al tratamiento, 15 (93,4%) negativizaron, no pudiéndose realizar PCR postratamiento en el caso restante. De los pacientes con PCR negativa previa al tratamiento (45, 60%), solo se realizó PCR en 15 pacientes (20,3%), siendo negativa en todos los casos.

Control microbiológico tras tratamiento		n (%)
Serología		
	Negativización de serología (curación)	6 (8,1%)
	Persistencia positividad	58 (69,1%)
	Sin control postratamiento	20 (23,8%)
PCR		
	PCR pre-tratamiento negativa	45 (60%)
PCR pre-tratamiento positiva	16 (21,62%)	Negativización de PCR 15 (100%*)
	Persistencia positividad	0 (0%)
	Sin PCR pre-tratamiento	14 (18,9%)

Tabla 11. Comprobación microbiológica de respuesta a tratamiento frente a enfermedad de Chagas en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. * Porcentaje referido a los tratados con PCR positiva previa al tratamiento en los que se realizó PCR postratamiento.

3.5. CURACIÓN

De los 74 pacientes que recibieron al menos una línea de tratamiento, solo se consideraron curados en base a la negativización serológica 6 pacientes (8,1%), mientras que en 58 (69,1%) no se consiguió la negativización serológica durante el tiempo de seguimiento pese a haber recibido múltiples tratamientos. De los 6 pacientes considerados como curados:

- Pacientes curados nº 1-3: negativizaron la serología tras tratamiento de primera línea con benznidazol en 2, 3 y 26 meses, respectivamente. De estos, el último volvió a positivizar la serología a los 82 meses y no ha vuelto a negativizar pese a haber recibido segunda y tercera línea de tratamiento, habiendo incluso progresado con afectación cardíaca.
- Paciente curado nº4: negativizó la serología previamente a inicio de tratamiento pese a no referir tratamiento previo alguno.

- Paciente curado n°5: recibió tratamiento de primera línea con benznidazol y ante elevación de títulos serológicos a los 36 meses de seguimiento, se decidió tratamiento con nifurtimox que toleró durante solo 7 días, no completando el tratamiento. Sin embargo, en controles serológicos posteriores el paciente ha negativizado la serología,
- Paciente curado n°6: se trató con 3 líneas de tratamiento con benznidazol, 35 meses después con nifurtimox y 36 meses después con posaconazol negativizando la serología 31 meses después de este último tratamiento.

La media del tiempo transcurrido entre el final del tratamiento y la negativización serológica (distribución normal) fue de 21,6 meses (+/-17,2).

En la figura 3 se puede observar la evolución de los títulos serológicos en los controles posteriores al tratamiento: a los 1, 6 y 18 meses y a los 2, 3, 4, 5 y 6 años.

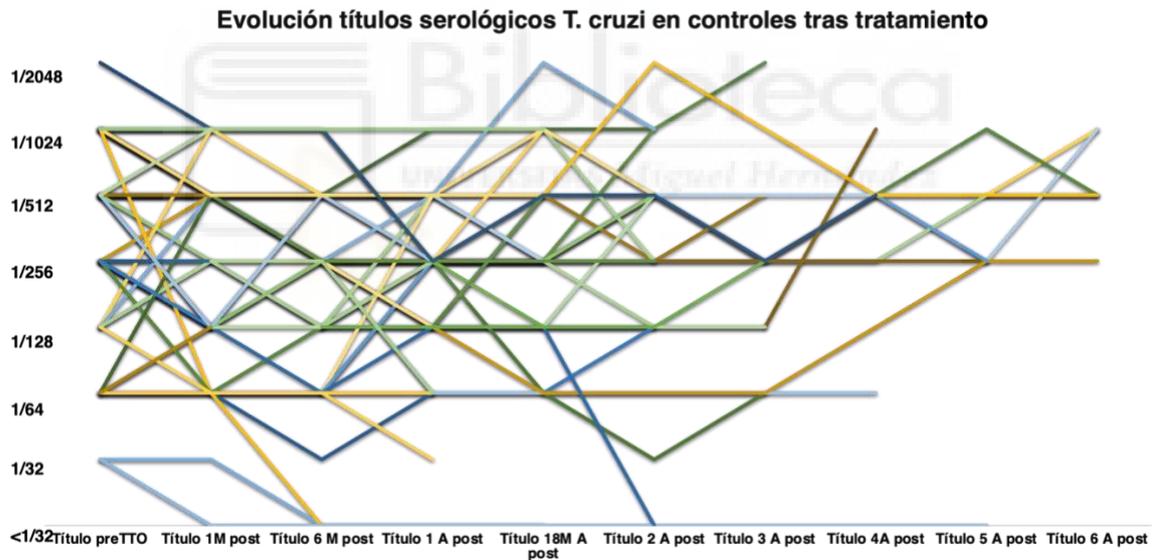


Figura 3. Evolución postratamiento del título serológico de *T. cruzi* en pacientes con enfermedad de Chagas tratados con diferentes líneas de tratamiento (n=74).

3.6. FACTORES ASOCIADOS A PROGRESIÓN Y CURACIÓN

Se realizó análisis bivariante y multivariante para identificar factores asociados a curación en los pacientes tratados y a progresión de afectación durante el seguimiento en todos los pacientes.

El análisis bivariante para las variables cualitativas para las variables de curación y progresión, puede verse en las tablas 12 y 13. Se halló asociación estadísticamente significativa de la variable curación con las variables obesidad y títulos serológicos iniciales y al primer mes postratamiento. También se halló asociación estadísticamente significativa entre la variable progresión y las variables tratamiento de primera y segunda línea.

		No		Curación		p-valor
		n	%	Sí	%	
Sexo	Femenino	56	81,2%	4	80,0%	,949
	Masculino	13	18,8%	1	20,0%	
Edad	18-35	23	33,3%	1	20,0%	,612
	36-45	26	37,7%	3	60,0%	
	46 o más	20	29,0%	1	20,0%	
HTA	No	66	95,7%	5	100,0%	,634
	Sí	3	4,3%	0	0,0%	
DM	No	67	97,1%	5	100,0%	,700
	Sí	2	2,9%	0	0,0%	
Dislipemia	No	42	60,9%	2	40,0%	,359
	Sí	27	39,1%	3	60,0%	
Obesidad	No	66	95,7%	2	40,0%	,000
	Sí	3	4,3%	3	60,0%	
VIH	No	69	100,0%	5	100,0%	-
	Sí	0	0,0%	0	0,0%	
VHB	Negativo	47	68,1%	3	60,0%	,448
	Infección previa	7	10,1%	1	20,0%	
	Vacunado	4	5,8%	1	20,0%	
	VHB No realizada	11	15,9%	0	0,0%	
VHC	No	57	82,6%	5	100,0%	-
	No realizada	12	17,4%	0	0,0%	
Strongyloides	No	12	17,4%	0	0,0%	,248
	Sí	10	14,5%	2	40,0%	
	No realizada	47	68,1%	3	60,0%	
ID	No	68	98,6%	5	100,0%	,786

	Sí	1	1,4%	0	0,0%	
Serología inicial	Desconocida	1	1,4%	0	0,0%	,016
	<1/32	0	0,0%	0	0,0%	
	1/32	2	2,9%	2	40,0%	
	1/64	11	15,9%	2	40,0%	
	1/128	21	30,4%	0	0,0%	
	1/256	7	10,1%	0	0,0%	
	1/512	18	26,1%	0	0,0%	
	1/1024	8	11,6%	1	20,0%	
	1/2048	0	0,0%	0	0,0%	
	1/4096	1	1,4%	0	0,0%	
PCR inicial	No realizada	10	14,5%	1	20,0%	,504
	Positiva	15	21,7%	0	0,0%	
	Negativa	44	63,8%	4	80,0%	
Afectación cardiaca	No	58	84,1%	4	80,0%	,812
	Sí	11	15,9%	1	20,0%	
Afectación digestiva	No	45	65,2%	3	60,0%	,433
	Sí	24	34,8%	2	40,0%	
Afectación cardiaca y digestiva	No	64	92,8%	4	80,0%	,313
	Sí	5	7,2%	1	20,0%	
Tratamiento previo	Sí	5	7,2%	0	0,0%	,533
	No	64	92,8%	5	100,0%	
Tratamiento de primera línea	Sí	69	100,0%	5	100,0%	,439
	No	0	0,0%	0	0,0%	
Tratamiento de segunda línea	Sí	28	40,6%	3	60,0%	,250
	No	41	59,4%	2	40,0%	
Tratamiento de tercera línea	Sí	15	21,7%	2	40,0%	,600
	No	54	78,3%	3	60,0%	
Serología 1M post	Desconocida	0	0,0%	0	0,0%	,000
	<1/32	0	0,0%	0	0,0%	
	1/32	0	0,0%	1	20,0%	
	1/64	5	10,6%	2	40,0%	
	1/128	10	21,3%	1	20,0%	
	1/256	7	14,9%	0	0,0%	
	1/512	17	36,2%	0	0,0%	
	1/1024	8	17,0%	0	0,0%	
	1/2048	0	0,0%	0	0,0%	
	1/4096	0	0,0%	0	0,0%	

Tabla 12. Análisis bivariante para la variable dependiente “Curación” (n=74).

		Progresión				p-valor
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Sexo	Femenino	75	77,3%	9	90,0%	,353
	Masculino	22	22,7%	1	10,0%	
Edad	18-35	32	33,0%	4	40,0%	,844
	36-45	38	39,2%	4	40,0%	
	46 o más	27	27,8%	2	20,0%	
HTA	No	93	95,9%	10	100,0%	,513

	Sí	4	4,1%	0	0,0%	
DM	No	94	96,9%	10	100,0%	,573
	Sí	3	3,1%	0	0,0%	
Dislipemia	No	64	66%	6	60,0%	,735
	Sí	33	34%	4	40,0%	
Obesidad	No	92	94,8%	9	90,0%	,526
	Sí	5	5,2%	1	10,0%	
VIH	No	96	99,0%	10	100,0%	,747
	Sí	1	1,0%	0	0,0%	
VHB	Negativo	64	66,0%	7	70,0%	,644
	Infección previa	10	10,3%	2	20,0%	
	Vacunado VHB	5	5,2%	0	0,0%	
	No realizada	18	18,6%	1	10,0%	
VHC	No	77	79,4%	9	90,0%	,421
	No realizada	20	20,6%	1	10,0%	
Strongyloides	No	11	11,3%	3	30,0%	,127
	Sí	10	10,3%	2	20,0%	
	No realizada	76	78,4%	5	50,0%	
ID	No	95	97,9%	10	100,0%	,647
	Sí	2	2,1%	0	0,0%	
Serología inicial	Desconocida	3	3,1%	1	10,0%	,786
	<1/32	0	0,0%	0	0,0%	
	1/32	5	5,2%	0	0,0%	
	1/64	18	18,6%	2	20,0%	
	1/128	23	23,7%	4	40,0%	
	1/256	10	10,3%	0	0,0%	
	1/512	26	26,8%	2	20,0%	
	1/1024	11	11,3%	1	10,0%	
	1/2048	0	0,0%	0	0,0%	
	1/4096	1	1,0%	0	0,0%	
PCR inicial	No realizada	20	20,6%	1	10,0%	,721
	Positiva	18	18,6%	2	20,0%	
	Negativa	59	60,8%	7	70,0%	
Afectación cardiaca	No	81	83,5%	8	80,0%	,778
	Sí	16	16,5%	2	20,0%	
Afectación digestiva	No	66	68,0%	5	50,0%	,425
	Sí	31	32,0%	5	50,0%	
Afectación cardiaca y digestiva	No	91	93,8%	9	90,0%	,642
	Sí	6	6,2%	1	10,0%	
Tratamiento previo	Sí	7	7,20%	1	10,00%	,750
	No	90	92,80%	9	90,00%	
Tratamiento de primera línea	Sí	64	66,00%	10	100,00%	,027
	No	33	34,00%	0	0,00%	
Tratamiento de segunda línea	Sí	24	25,0%	7	70,0%	,003
	No	72	75,0%	3	30,0%	
Tratamiento de tercera línea	Sí	11	11,3%	6	60,0%	,447
	No	86	88,7%	4	40,0%	

Tabla 13. Análisis bivariante para la variable dependiente “Progresión” de la enfermedad de Chagas (n=107).

El análisis bivariante de las variables cuantitativas se muestra en la tabla 14. La mediana de duración del tratamiento de primera línea de los pacientes curados (67 días, RIQ 61-164,5) fue significativamente mayor que la de los no curados (60 días, RIQ 31,25-60,0) $p=0,008$. No se observaron diferencias significativas en el resto de variables cuantitativas comparadas entre el grupo de sujetos curados y aquellos que no. En la comparación de variables cuantitativas entre grupos según si habían presentado o no progresión clínica, solo la mediana de tiempo de seguimiento mostró diferencias significativas, siendo significativamente mayor en el grupo que presentó progresión (27,0 meses, RIQ 9,0-60,5) con respecto a los que no progresaron (126,5 meses, RIQ 93,5-157,5), $p=0,000$.

	Curación				p-valor
	No		Sí		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Edad 1ª visita	38,0	33,0-46,5	39,0	35-47,75	0,797
Tiempo de seguimiento	27,0	9,0-60,5	67	17,5-126,0	0,189
Duración tratamiento primera línea	60	31,25-60,0	67	61-164,5	0,008
Duración tratamiento segunda línea	60	26,25-61,0	-	-	-
Duración tratamiento tercera línea	60	34,75-65,25	60	60-60	0,837

Tabla 14. Análisis comparativo de variables cuantitativas entre grupos de pacientes con enfermedad de Chagas según curación mediante test de U de Mann Whitney.

	Progresión				p-valor
	No		Sí		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Edad 1ª visita	38,0	33,0-46,5	40,5	32,0-46,0	0,936
Tiempo de seguimiento	27,0	9,0-60,5	126,5	93,5-157,5	0,000
Duración tratamiento primera línea	60	42,0-62,0	57,0	24,25-60,75	0,399
Duración tratamiento segunda línea	60	25,25-60,25	48	23,5-65,25	0,871
Duración tratamiento tercera línea	60	34,75-68,25	60	47,5-61,75	0,820

Tabla 15. Análisis comparativo de variables cuantitativas entre grupos de pacientes con enfermedad de Chagas según progresión clínica durante el seguimiento mediante test de U de Mann Whitney.

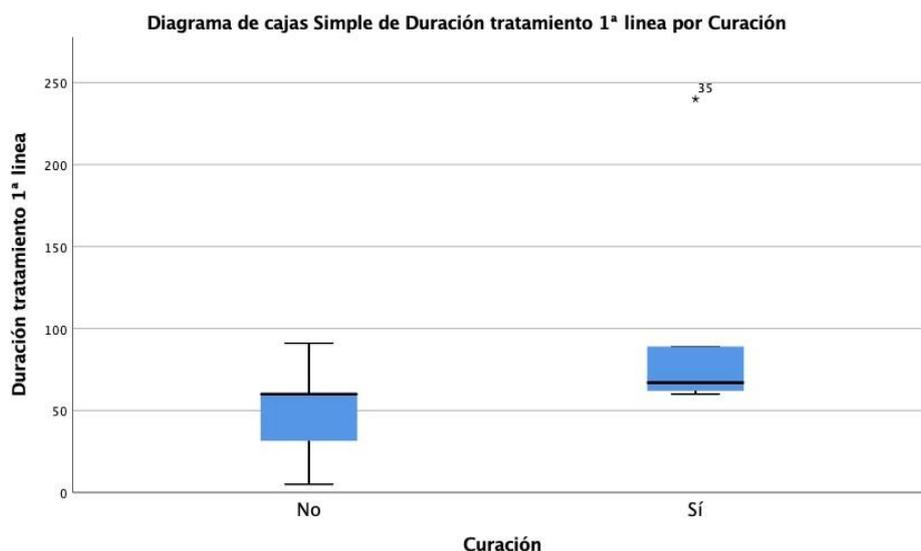


Figura 4. Diagrama de cajas sobre la mediana de duración del tratamiento de primera línea para enfermedad de Chagas en pacientes según si presentaron curación.

Se realizó además análisis multivariante (tabla 16) en el que se confirmó la asociación estadísticamente significativa de la obesidad con la curación. La mayor duración de tratamiento también demostró asociación estadísticamente significativa en el modelo de regresión logística univariante y ajustado por sexo y edad, pero fue solo marginalmente significativo ($p=0,098$) en el multivariante.

		Modelo simple			Modelo ajustado*			Modelo multivariante		
		OR	IC95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Edad (años)	18-35	1						1		
	36-45	3,68	0,39-34-57	0,254				2,327	0,164-33,014	0,532
	46 o más	1,25	0,08-20-89	0,877				,325	0,006-18,91	0,588
Sexo	Femenino	1						1		
	Masculino	1,9	0,33 – 11,12	0,474				1,328	0,097-18,24	0,832
HTA	Sí	0,00	0,000	0,999	0,000	0,000	0,999	0,000	0,000	0,999
	No									
DM	Sí									
	No									
Dislipemia	Sí									
	No									
Obesidad	Sí									
	No									

pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en los últimos 15 años en un área no endémica. La población fue similar a la mayor serie en área no endémica publicada hasta el momento (también en nuestro país, en Barcelona por Salvador et al. (18)) en cuanto a distribución por sexos y edad, así como en cuanto a país de procedencia mayoritario (Bolivia en más del 95%). El porcentaje de pacientes con clínica digestiva en su serie fue menor que en la nuestra (26,1% vs 33,6%). Del mismo modo, fue también menor en su serie la proporción de pacientes con afectación evidenciada mediante enema opaco: dolicocolon (10% vs 24,3%) o megacolon (3% vs 8,4%), pese a que también realizaron de manera sistemática el cribado de afectación digestiva mediante esofagograma y enema opaco a la mayor parte de los pacientes. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con esofagograma normal fue similar (97,6% vs 97,9%). La prevalencia de afectación digestiva en series de países endémicos es muy heterogénea (entre el 10-35%) (4-6,11) siendo inferior normalmente en países no endémicos (0,79%) (14,16,17). Estas diferencias se suelen atribuir al infradiagnóstico en área no endémica al realizar exploraciones complementarias solamente en presencia de clínica, lo cual explicaría la mayor proporción evidenciada también en nuestro trabajo (enema opaco y esofagograma realizado en 88,8% de los pacientes).

Respecto a la afectación cardíaca, una menor proporción de pacientes presentaron clínica cardíaca en su serie (13,8% vs 31,8%). Sin embargo, la afectación cardíaca evidenciada mediante radiografía de tórax o ECG fue del 16,9% (16,8% en nuestra serie) y la distribución de grupos según la clasificación de Kuschnir fue prácticamente superponible. La afectación en ECG más frecuente en su serie fue la bradicardia sinusal mientras que en la nuestra fue la morfología de bloqueo de rama derecha del Haz de His. En cualquier caso, la afectación cardíaca en nuestro estudio fue similar a la de otras series publicadas en área no endémica (16-20%)(14,16-18) mientras que la prevalencia de afectación cardíaca en áreas endémicas llega a ser de hasta el 60% (11). Esto se ha explicado en parte por el “sesgo del migrante sano”(14,28), aunque también se ha propuesto la existencia de distintas variantes clínicas de Chagas en cada país (13,15,34).

De acuerdo con nuestros resultados, coincidimos con Salvador et al (35) en que el esofagograma probablemente no es una técnica coste-efectiva en asintomáticos. Dada la gran proporción de pacientes con dolicocolon en nuestra serie sin ninguna repercusión significativa en el seguimiento, el enema opaco podría no ser tampoco una exploración recomendable en todos los pacientes. Sin embargo y también de acuerdo con las recomendaciones GEPI-SEIMC sobre Enfermedad de Chagas (36), debería realizarse

radiografía de tórax y ECG dado el mayor riesgo y gravedad de la afectación a nivel cardiaco como hemos comprobado en nuestra serie en la que 10 pacientes progresaron a nivel cardiaco y 2 necesitaron implante de marcapasos, uno de ellos asociando depresión grave de la FEVI.

La reactivación de Chagas en pacientes inmunodeprimidos en forma de afectación clínica grave se ha descrito con mayor frecuencia en los últimos años, sin embargo, en nuestra serie ninguno de los 3 pacientes inmunodeprimidos presentó reactivación clínicamente evidente durante el seguimiento.

Las recomendaciones sobre tratamiento de la enfermedad de Chagas en adultos son escasas y se basan en muy pocos ensayos clínicos. En nuestro centro, somos muy proactivos a la hora de ofrecer tratamiento de enfermedad de Chagas a todos los pacientes afectados, excepto en aquellos con miocardiopatía chagásica grave establecida o embarazadas, por lo que el porcentaje de pacientes que recibió al menos una línea de tratamiento fue del 69% (algo mayor que en la serie de Barcelona (51,1%) y que en otras series publicadas previamente (14,16,17). La tasa de efectos adversos con benznidazol fue del 66,2%, algo mayor a la descrita en otros estudios (24–27) (30-57%) pero similar a la evidenciada por Salvador et al. (72,6%). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento por toxicidad fue mayor en nuestro caso (25,7% vs 13,7%).

Pese al gran número de pacientes tratados, son pocos los pacientes que alcanzan la negativización serológica (8,1% de los tratados en nuestra serie), e incluso, posteriormente pueden volver a positivizar, por lo que resulta difícil hablar de curación. Además, como puede observarse en la figura 3, no hay una tendencia clara al descenso de títulos serológicos en la mayor parte de pacientes tratados, incluso a los 5-6 años tras el tratamiento, produciendo incluso entonces aumento de títulos que previamente se habían mantenido estables. Pese a que puede resultar una figura confusa por la gran cantidad de líneas representadas, hemos decidido incluirla porque consideramos que ofrece una imagen clara sobre la escasa predictibilidad de la evolución del título serológico en los pacientes con enfermedad de Chagas que reciben tratamiento.

En nuestro estudio, la obesidad y la mediana de la duración del tratamiento de primera línea se han asociado significativamente a la curación en el análisis multivariante y bivariante, respectivamente. Aunque puede resultar contraintuitiva la asociación de obesidad con mayor probabilidad de curación en sujetos tratados dado que en nuestro centro la dosis máxima pautaada independientemente del peso son 300 mg al día, la posible acumulación de benznidazol, fármaco muy liposoluble, a nivel del tejido adiposo, podría

justificar el mayor porcentaje de éxito terapéutico en estos pacientes. La asociación de tratamientos más largos con mayor probabilidad de curación que se vio en nuestro estudio, también podría apuntar a que tratamientos más prolongados y/o con dosis más altas podrían ser más efectivos. Esto contrastaría con el ensayo clínico fase II BENDITA(37), en el que no se encontraron diferencias entre tratamientos de 2 con respecto a 8 semanas de benznidazol, aunque el criterio de respuesta fue el aclaramiento parasitológico sostenido, definido como persistencia de PCR de *T. cruzi* negativa en plasma, que ha demostrado ser un marcador subrogado óptimo de fallo terapéutico pero no de curación dada su limitada sensibilidad. Son necesarios más estudios para explorar si cambios en la duración o la dosis del tratamiento se relacionan con diferentes tasas de curación.

Una de las limitaciones principales de este y otros estudios con pacientes con enfermedad de Chagas es el elevado porcentaje de pérdidas de seguimiento (59,8% en nuestra serie) en parte por la gran movilidad geográfica a la que se ven forzados y la dificultad de asistencia a consultas por su situación laboral. Algunos resultados obtenidos como la asociación estadística entre tratamientos de primera y segunda línea y progresión, se deben precisamente a la gran proporción de pérdidas de seguimiento en nuestra serie. Además, se trata de un estudio unicéntrico, lo que limita su validez externa, y retrospectivo, sujeto por tanto a sesgos como el de información.

5. CONCLUSIONES

- El perfil epidemiológico de los pacientes con enfermedad de Chagas atendidos en nuestro centro mostró un predominio de población joven y de sexo femenino, provenientes en la mayor parte de casos de Bolivia.
- Fue muy frecuente la afectación en familiares de primer y segundo grado, pero pese a ello, solo se había estudiado a cerca de la mitad de la descendencia de nuestras pacientes.
- La comorbilidad más frecuente fue la dislipemia mientras que las coinfecciones con VIH, VHB o VHC fueron poco frecuentes.
- La afectación digestiva fue más frecuente que en otras series y mostró escasa asociación entre la presencia de clínica y las alteraciones en el esofagograma y el enema opaco. Sin embargo, la afectación cardiaca fue similar a la de otras series y la progresión clínica más frecuente y grave que la afectación digestiva.

- Pese a la elevada tasa de pacientes tratados en nuestro centro, la tasa de curación fue baja, en parte debido a la alta tasa de efectos adversos y su abandono.
- La obesidad y la duración del tratamiento con benznidazol fueron los únicos factores asociados a la curación.

6. RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

El manejo diagnóstico y terapéutico más adecuado de esta enfermedad tropical desatendida sigue siendo incierto, por lo que son necesarios más estudios en el futuro para intentar disminuir la morbimortalidad de los pacientes afectados. Dados los resultados obtenidos en nuestro trabajo, deberían ser estudiadas distintas estrategias de administración del benznidazol: el ajuste de dosis en pacientes obesos con respecto a pacientes normopeso y el efecto de tratamientos más prolongados. Asimismo, son necesarios estudios con el objetivo de identificar un mejor marcador de curación: más precoz que la serología y más sensible que la PCR. Además, sería necesario analizar los factores responsables de la pérdida de seguimiento de estos pacientes para intentar actuar sobre ellos mediante estrategias destinadas a retener a estos pacientes en nuestras consultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis) [Internet]. [cited 2023 Feb 24]. Available from: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Coura J, Viñas P. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*. 2010;465:S6–7.
3. Navarro M, Reguero L, Subirà C, Blázquez-Pérez A, Requena-Méndez A. Estimating chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022 May 1;47:102284.
4. Laranja F, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiological and pathologic study. *Circulation*. 1956;14:1035–60.
5. Brenière S, Carrasco R, Revollo S, Aparicio G, Desieux P, Tibayrenc M. Chagas' disease in Bolivia: clinical and epidemiological features and zymodeme variability of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;41:521–9.
6. Pless M, Juranek D, Kozarsky P, Steurer F, Tapia G, Bermudez H. The epidemiology of Chagas' disease in a hyperendemic area of Cochabamba,

- Bolivia: a clinical study including electrocardiography, seroreactivity to *Trypanosoma cruzi*, xenodiagnosis, and domiciliary triatomine distribution. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47:539–46.
7. Borges-Pereira J, Zauza P, Galhardo M, Nogueira J, Pereira G, Cunha R. Chagas disease in a urban population of the health district of Rio Verde, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34:459–66.
 8. Sánchez-Guillén M, López-Colombo A, Ordóñez-Toquero G, al. et. Clinical Forms of *Trypanosoma cruzi* infected individuals in the chronic phase of Chagas disease in Puebla. Mexico *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:733–40.
 9. Borges-Pereira J, Castro J, Campos J, al. et. Study of the infection and morbidity of Chagas disease in municipality of João Costa: National Park Serra da Capirivara, Piauí, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:315–22.
 10. Moretti E, Castro I, Franceschi C, Basso B. Chagas disease: serological and electrocardiographic studies in Wichí and Creole communities of Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105:621–7.
 11. Coura J, Abreu L de, Dubois L, al. et. Morbidity of Chagas' disease. II- Sectional studies in 4 field areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1984;79:101–24.
 12. Muñoz J, Prat J i., Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: Immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop.* 2009;111(1).
 13. Lescure F, Paris L, Elghouzzi M, al. et. Experience of targeted screening of Chagas disease in Ile-de France. *Bull Soc Pathol Exot.* 2009;102:295–9.
 14. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina J, Norman F, al. et. Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1108–13.
 15. Valerio-Sallent L, Roure S, Basile L, Ballesteros L, Sabrià M, Rodrigo C, et al. A clinical and epidemiological study of the *Trypanosoma cruzi* infected population in the north metropolitan area of Barcelona. *Rev Clin Esp.* 2012;212:329–36.
 16. Jackson Y, Chappuis F. Chagas disease in Switzerland: history and challenges. *Euro Surveill.* 2011;16:19963.
 17. Ramos J, Torrús D, Amador C, al. et. Multicenter epidemiological and clinical study on imported Chagas disease in Alicante, Spain. *Pathog Glob Health.* 2012;106:340–5.
 18. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezos J, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: Epidemiological and clinical profile. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20(7):706–12.
 19. Moncef Belhassen García, Clara Crespillo Andújar, Milagros García Hortelano, Jara Llenas-García, Miriam Navarro Beltrá, José A. Pérez Molina, et al. Enfermedad de Chagas. In: *Boletín de Enfermedades Tropicales Desatendidas.* 2022.
 20. Coura J, Abreu L de, Willcox H, Petana W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas' disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30:139–44.
 21. Cardoso CS, Ribeiro ALP, Oliveira CDL, Oliveira LC, Ferreira AM, Bierrenbach AL, et al. Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jan 29];12(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383777/> 22.
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *New*

- England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Sep 1;373(14):1295–306.
Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574>
23. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, al. et. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:724–34.
 24. Pinazo M, Muñoz J, Posada E, al. et. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4896–9.
 25. Miller DA, Hernandez S, Rodriguez L, Armas D, Eells SJ, Traina MM, et al. Tolerance of Benznidazole in a United States Chagas Disease Clinic. 2015 [cited 2023 Jan 26]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/60/8/1237/2462832>
 26. High Frequency of Adverse Reactions and Discontinuation With Benznidazole Treatment for Chronic Chagas Disease in Milan, Italy. 2015 [cited 2023 Jan 26]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/60/12/1873/2462869>
 27. Carrilero B, Murcia L, Martínez-Lage L, Segovia M. Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:123–6.
 28. Muñoz J, Prat JG i., Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: Immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop.* 2009 Jul;111(1):51–5.
 29. Murcia L, Carrilero B, Muñoz M, Iborra M, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: A prospective study in a non-disease-endemic country. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8).
 30. Schijman AG. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* 2018 Aug 1;184:59–66.
 31. Sulleiro E, Silgado A, Serre-Delcor N, Salvador F, de Oliveira MT, Moure Z, et al. Usefulness of real-time PCR during follow-up of patients treated with Benznidazole for chronic Chagas disease: Experience in two referral centers in Barcelona. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 29];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32069287/>
 32. Murcia L, Carrilero B, Ferrer F, Roig M, Franco F, Segovia M. Success of benznidazole chemotherapy in chronic *Trypanosoma cruzi*-infected patients with a sustained negative PCR result. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2016 Nov 1;35(11):1819–27.
 33. Velarde-Rodríguez M, Avaria-Saavedra A, Prat JG i, al. et. Need of comprehensive health care for *T. cruzi* infected immigrants in Europe. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42:92–5.
 34. Bizai ML, Romina P, Antonela S, Olivera L V., Arias EE, Josefina DC, et al. Geographic distribution of *Trypanosoma cruzi* genotypes detected in chronic infected people from Argentina. Association with climatic variables and clinical manifestations of Chagas disease. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jun 29];78:104128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786340/>
 35. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezos J. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: Epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(7).
 36. Flores M, Lozano N, Navarro M, Sulleiro E, Trigo Coordinación E.

DOCUMENTO GEPI-SEIMC ENFERMEDAD DE CHAGAS.

37. Torrico F, Gascón J, Barreira F, Blum B, Almeida IC, Alonso-Vega C, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug 1;21(8):1129–40.



ANEXO 1 – DEFINICIÓN DE VARIABLES

○ Sexo: variable cualitativa categórica ○ Edad: variable cuantitativa numeral continua ○ País de procedencia: variable cualitativa categórica ○ Medio de residencia previo: variable cualitativa categórica ○ Antecedentes familiares de Chagas:

- ✦ Sí/No: variable cualitativa binomial
- ✦ Familiar afecto: variable cualitativa categórica ○ Forma de transmisión sospechada o conocida: variable cualitativa categórica ○ Antecedentes ginecológicos: variable cualitativa categórica ○ Embarazo durante seguimiento: variable cualitativa binomial
- ✦ Descendencia: variable cualitativa binomial
- ✦ Transmisión de la enfermedad a la misma: variable cualitativa binomial

○ Antecedentes patológicos:

- ✦ HTA: variable cualitativa binomial
- ✦ Dislipemia: variable cualitativa binomial
- ✦ Diabetes mellitus: variable cualitativa binomial
- ✦ Obesidad: variable cualitativa binomial
- ✦ VIH: variable cualitativa binomial
- ✦ Hepatitis B: variable cualitativa categórica
- ✦ Inmunodepresión: variable cualitativa binomial

- Tipo: variable cualitativa categórica

○ Seguimiento activo: variable cualitativa binomial

○ Causa de pérdida de seguimiento: variable cualitativa categórica ○ Tiempo de seguimiento (meses transcurridos desde la primera visita hasta la última visita a la que haya asistido el paciente): variable cuantitativa continua. ○ Alteraciones analíticas:

- ✦ Hipertransaminasemia (valores de GOT o GPT $>31\text{U/L}$). Variable cualitativa binomial

- ✦ Hiperbilirrubinemia (valores de bilirrubina total $>1\text{mg/dL}$). Variable cualitativa binomial
- ✦ Anemia (Hemoglobina inferior al intervalo de normalidad proporcionado por el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia según sexo y edad). Variable cualitativa binomial
- ✦ Eosinofilia (Valor de eosinófilos $>0,5 \times 10^9/\text{L}$). Variable cualitativa binomial
- ✦ Ferropenia sin anemia (valores de ferritina o índice de saturación de transferrina inferiores al intervalo de normalidad proporcionado por el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia). Variable cualitativa binomial.

○ Resultado serología inicial y sucesivas:

✦ IFI inicial:

- Positiva/Negativa: variable cualitativa binomial
- Título de anticuerpos: variable cuantitativa continua

✦ ELISA inicial:

- Positiva/Negativa: variable cualitativa binomial
- Título de anticuerpos: variable cuantitativa continua

✦ ELISA 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 96, 120 meses

- Positiva/Negativa: variable cualitativa binomial
- Título de anticuerpos: variable cuantitativa continua

○ Resultado rtPCR y sucesivas.

✦ Positiva/Negativa: variable cualitativa binomial

Afectación cardiaca al diagnóstico y durante el seguimiento ✦

Clínica cardiaca:

- Sí/No: variable cualitativa binomial
- Síntomas/signos:

- Palpitaciones: variable cualitativa binomial
- dolor torácico atípico: variable cualitativa binomial
- disnea a mod-grandes esfuerzos: variable cualitativa binomial

✦ Resultado electrocardiograma

- Normal: variable cualitativa binomial

- Bradicardia sinusal: variable cualitativa binomial
 - RsR': variable cualitativa binomial
 - BCRDHH: variable cualitativa binomial
 - T neg: variable cualitativa binomial
 - BAV: variable cualitativa binomial
 - HBASI: variable cualitativa binomial
 - Disfunción sinusal: variable cualitativa binomial
 - Otros: variable cualitativa binomial
- ✦ Resultados radiografía de tórax
- Normal: variable cualitativa binomial
 - Alteraciones atribuibles a Chagas: variable cualitativa binomial
 - Otras alteraciones: variable cualitativa binomial
- ✦ Alteraciones ecocardiografía transtorácica
- Sin alteraciones: variable cualitativa binomial
 - Alteración de la función sistólica: variable cualitativa binomial
 - Alteración de la función diastólica: variable cualitativa binomial
 - Dilatación ventricular: variable cualitativa binomial
 - Dilatación auricular: variable cualitativa binomial
 - Derrame pericárdico: variable cualitativa binomial
- ✦ Holter electrocardiograma:
- Realizado: variable cualitativa binomial
 - Arritmias ventriculares: variable cualitativa categórica
(No/Escasas/Frecuentes/Muy frecuentes)
- ✦ Estadio miocardiopatía: clasificación de Kuschnir

Clasificación Kuschnir	ECG	Rx tórax/síntomas cardiacos
Grupo 0	Sin alteraciones	Silueta cardiaca normal
Grupo I	Alteraciones ECG	Silueta cardiaca normal

Grupo II	Dilatación VI
Grupo III	Insuficiencia cardiaca congestiva

○ Afectación digestiva al diagnóstico y durante el seguimiento

✦ Clínica digestiva: variable cualitativa binomial

- Estreñimiento: variable cualitativa binomial
- Pirosis: variable cualitativa binomial
- Meteorismo: variable cualitativa binomial
- Distensión abdominal: variable cualitativa binomial
- Saciedad precoz: variable cualitativa binomial
- Dispepsia: variable cualitativa binomial
- Disfagia: variable cualitativa binomial
- Odinofagia: variable cualitativa binomial

✦ Alteraciones en tránsito esófago-gástrico

- Realizado: variable cualitativa binomial
- Rezende: variable cualitativa ordinal (grados 0-4)

Diámetro esofágico	Anatomía	Esofagograma con bario	Grupo
Normal	Normal	Sin retención de bario	0
Normal	Contracciones terciarias presentes	Leve retención de bario en esófago inferior	I
Dilatación leve-moderada	Mayor número de contracciones terciarias	Retención de bario en tercio medio esofágico	II
Dilatación moderada-severa	Eje longitudinal normal conservado	Retención de bario significativa	III
Dilatación severa	Eje longitudinal desviado		IV

Clasificación de Rezende

✦ Alteraciones en enema opaco

- Realizado: variable cualitativa binomial

- sin alteraciones: variable cualitativa binomial
- dolicolon: variable cualitativa binomial
- megacolon: variable cualitativa binomial
- divertículos: variable cualitativa binomial
- postevacuación incompleta: variable cualitativa binomial
- Colopatía: variable cualitativa ordinal (grados 0-2)

Colopatía según enema opaco	Grupo 0: No afectación colónica
	Grupo 1: Dolicolon
	Grupo 2: Dolicomegacolon, megacolon

✦ Tratamiento específico: variable cualitativa binomial ○
 Afectación neurológica al diagnóstico y durante el seguimiento

✦ Clínica neurológica: variable cualitativa binomial

✦ Alteraciones en TC: variable cualitativa binomial ○

Inmunodepresión durante seguimiento:

✦ Presencia: variable cualitativa binomial

✦ Causa: texto libre

✦ Reactivación: variable cualitativa binomial ○ Reactivación

durante el seguimiento:

✦ Presencia: variable cualitativa binomial

✦ Causa: variable cualitativa binomial

(inmunodepresión/desconocida) ○ Otras complicaciones durante el
 seguimiento: texto libre. ○ Tratamiento

✦ Número de líneas: variable cuantitativa discreta

✦ Fármacos utilizados: benznidazol, nifurtimox, posaconazol.

Variable cualitativa categórica

✦ N° días de tratamiento: variable cuantitativa discreta

✦ Tratamiento parado antes de tiempo: variable cualitativa

binomial ✦ Causas parar tratamiento: variable cualitativa categórica

• Efectos adversos

• Pérdida de seguimiento

- Decisión del paciente
- Desconocido
- ✦ Efectos adversos registrados:
 - Sí/no: variable cualitativa binomial
 - Cefalea: variable cualitativa binomial
 - Rash, exantema: variable cualitativa binomial
 - Náuseas: variable cualitativa binomial
 - epigastralgia: variable cualitativa binomial
 - prurito: variable cualitativa binomial
 - malestar general: variable cualitativa binomial
 - artromialgias: variable cualitativa binomial
 - leucopenia: variable cualitativa binomial
 - diarrea: variable cualitativa binomial
 - depresión: variable cualitativa binomial
 - parestesias: variable cualitativa binomial
 - elevación transaminasas: variable cualitativa binomial
- ✦ Causa de ausencia de tratamiento: variable cualitativa categórica
 - Desconocido
 - Pérdida seguimiento
 - Faltan pruebas
 - Embarazo y lactancia
 - Negativización serología
 - Decisión del paciente