

## Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Chagas importada

Joaquim Gascón, en representación del Grupo de Trabajo del taller «Enfermedad de Chagas importada: ¿un nuevo reto de Salud Pública?»\*

Servicio de Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

La globalización, y con ella los grandes movimientos migratorios poblacionales, ha tenido repercusiones no sólo en el ámbito político, social y económico, sino también sanitario. Los inmigrantes vienen con su cultura, su forma de vivir y sus creencias, pero también con sus problemas de salud. En ocasiones, ciertas enfermedades pueden generar problemas en los países de destino no sólo por sus propias características (transmisibilidad, morbilidad o mortalidad), sino porque muchas veces se desconocen y quedan sin diagnosticar. La enfermedad de Chagas es una de ellas. Esta era una enfermedad poco conocida hasta hace pocos años en nuestro ámbito y que se ha hecho evidente con la llegada de inmigrantes procedentes de Latinoamérica.

A diferencia de otras enfermedades cosmopolitas como, por ejemplo, la tuberculosis<sup>1</sup>, que forman parte de los problemas de salud de nuestro entorno, la enfermedad de Chagas afecta en primer lugar sólo a personas que viven o han vivido en zonas donde existe el vector transmisor. Por ello, los primeros beneficiarios del conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio serán las personas infectadas. Sin

Grupo de Trabajo: Pedro Albajar (Departamento de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Río de Janeiro, Brasil); Pilar Aparicio (Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III [ISCIII], Madrid); Carmen Cañavate (Centro Nacional Microbiología [CNM]-ISCIII, Madrid); Emma Castro (Centro de Donación de Sangre Cruz Roja, Madrid); Oriol Coll (Servicio de Obstetricia, Hospital Clínic, Barcelona); José R. Coura (Departamento de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Río de Janeiro, Brasil); Joao Carlos P. Dias (Centro de Pesquisas, René Rachou, Fiocruz, Belo Horizonte, Brasil); Victoria Fumadó (Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona); Montserrat Gállego (Unitat de Parasitología, Facultad de Farmacia, UB, Barcelona); Teresa Gárate (CNM-ISCIII, Madrid); Joaquim Gascón (Centre Salut Internacional, Hospital Clínic, Barcelona); Jordi Gómez (Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional [UMTSI] Drassanes, ICS, Barcelona); José M. Hernández (Centre de Transfusió i Banc de Teixits, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Josep M. Jansá (Agencia Salut Pública, Barcelona); Àngela C.V. Junqueira (Departamento de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Río de Janeiro, Brasil); Manuel C. López (Instituto Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Granada); José Muñoz (Centre Salut Internacional, Hospital Clínic, Barcelona); Montserrat Portús (Unitat de Parasitología, Facultad de Farmacia, UB, Barcelona); Cristina Riera (Unitat de Parasitología, Facultad de Farmacia, UB, Barcelona); Silvia Sauleda (Centre de Transfusió i Banc de Teixits, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Teresa Serra (Servicio de Microbiología, Hospital Son Dureta, Mallorca); Carmen Thomas (Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Granada); Begoña Treviño (UMTSI Drassanes, ICS, Barcelona); Basilio Valladares (Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales, Universidad de La Laguna, Canarias); Anna Vilella (Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínic, Barcelona).

\*El taller sobre la enfermedad de Chagas importada tuvo lugar los días 17 y 18 de enero de 2005, y fue financiado por la Red de Medicina Tropical del FIS (RICET), por la Xarxa de Recerca i Vigilància Epidemiològica en Medicina Tropical i Salut Internacional de la AGAUR (RIVEMTI), y por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR)–ARCS 2004– de la Generalitat de Catalunya. Diversos miembros que han participado en la elaboración del documento de consenso participan de la RICET, la RIVEMTI y la RCESP (Red de Salud Pública del FIS).

Correspondencia: Dr. J. Gascón.  
Sección de Medicina Tropical. Centro de Salud Internacional. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jgascon@clinic.ub.es

Recibido el 12-4-2005; aceptado para su publicación el 29-4-2005.

embargo, la posibilidad de transmisión no vectorial en nuestro medio obliga a tomar las medidas pertinentes para evitar riesgos para terceras personas.

Según datos del Ministerio del Interior, en España hay actualmente cerca de 2 millones de inmigrantes (con tarjeta o autorización de residencia), de los cuales el 32,3% procede de Latinoamérica. Si desglosamos por países puede observarse que, del total de latinoamericanos, el 10,9% procede de Ecuador, el 6,9% de Colombia, el 3,5% de Perú y el 2,8% de Argentina. Estos datos nos hacen prever que cerca de 600.000 personas procedentes de Latinoamérica viven y trabajan en España<sup>2</sup>.

La enfermedad de Chagas o tripanosomia americana es una zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Los principales mecanismos de transmisión de la enfermedad de Chagas corresponden al vectorial (por hemípteros reduvidos de la subfamilia *Triatominae*), al transfusional, al congénito y, en mucha menor medida, a la vía oral. Aunque en la mayoría de los países endémicos la principal vía de transmisión es la vectorial, ésta carece de interés en España por la ausencia del vector.

*T. cruzi* puede producir tanto infección aguda como crónica. La infección aguda, habitualmente asintomática, es más frecuente en niños<sup>3</sup> y, en caso de manifestaciones clínicas, es obligada una actuación médica urgente. La infección crónica por *T. cruzi* es, por el contrario, clínicamente latente en un 60% de los casos<sup>4-6</sup> (forma crónica indeterminada). Sin embargo, en los países endémicos, el 2-5% de estos pacientes evolucionan cada año hacia formas crónicas cardíacas o digestivas y, en casos de inmunodepresión, especialmente en pacientes con sida, hacia formas que afectan al sistema nervioso central<sup>7</sup>.

### Epidemiología

Esta enfermedad ha representado y representa un importante problema de salud pública en los países de Latinoamérica (fig. 1)<sup>8</sup>. Se calcula que en los países endémicos hay entre 12 y 14 millones de personas infectadas por el parásito, que es responsable de entre 20.000 y 30.000 muertes por año, principalmente debido a la miocardiopatía chágica<sup>9-11</sup>.

En Latinoamérica la vía transfusional es la segunda vía de transmisión más frecuente.

Los datos de prevalencia de enfermedad de Chagas en donantes de sangre en los países endémicos son muy heterogéneos, no sólo de país a país sino también de zonas rurales a zonas urbanas. No en todos los países se ha alcanzado un 100% de cribado en los bancos de sangre (tabla 1). Se calcula que la tasa de infección a través de productos sanguíneos procedentes de personas infectadas es del 20%<sup>12</sup>.

La prevalencia de infección materna<sup>13</sup> y la de la transmisión congénita también varía mucho de un país a otro<sup>14</sup> (tabla 2) y puede verse en zonas no endémicas debido al fenómeno migratorio. En áreas rurales de Bolivia, la prevalencia de in-

TABLA 1

**Cobertura y seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en donantes de sangre en algunos países del Cono Sur**

Países	Donantes	Cobertura	Prevalencia
Argentina	384.583	382.837 (99,5%)	4,47%
Bolivia	43.469	27.980 (64%)	8,26%
Brasil	3.660.155	2.265.930 (62%)	0,62%
Chile	218.371	189.982 (87%)	0,97%
Paraguay	47.994	46.406 (99,15%)	4,46%
Uruguay	84.790	84.790 (100%)	0,47%

A partir de datos aportados por los países a la XII Reunión INCOSUR/Chagas, Santiago de Chile, marzo de 2003.

TABLA 2

**Datos sobre prevalencia de infección materna e infección congénita en algunos países de Latinoamérica<sup>14</sup>**

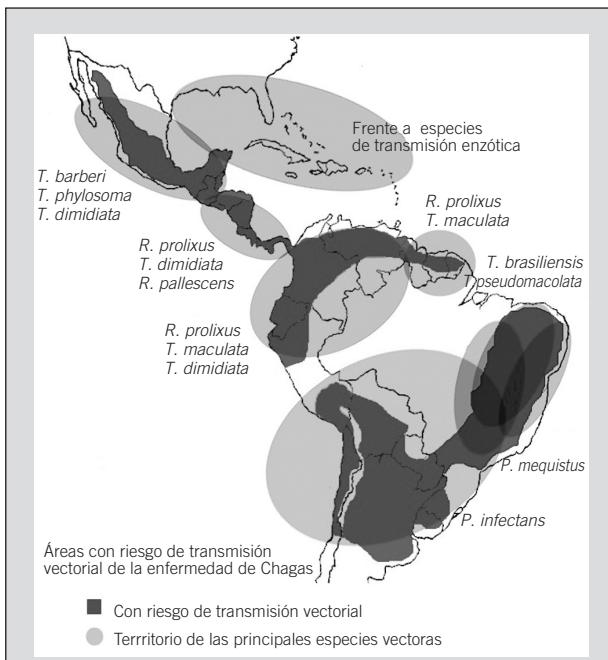
Área geográfica	Período	Infección materna (%)	Infección congénita (%)
Bolivia (Santa Cruz)	1988-1989	51	18,5
Chile (Salamanca)	1990	26,5	2,1
Chile (Santiago)	1990	1,2	9
Brasil (Salvador)	1981-1982	8,5	1,6
Argentina (Salta)	1981-1985	16	4
Argentina (Santa Fe)	1976-1991	14,6	2,6
Argentina (Tucumán)	1995	5,5	4,5
Honduras	1995	16,5	4,9

fección materna puede superar el 50%<sup>15</sup>. La tasa de transmisión vertical a partir de madres infectadas se sitúa entre el 5 y el 6%<sup>16</sup>.

Los esfuerzos de la comunidad científica latinoamericana para el control de la enfermedad han logrado a lo largo de estos últimos años que se reconozca la importancia de la enfermedad y se establezcan e implementen medidas de control efectivas para sus diferentes formas de transmisión<sup>17,18</sup>. En la actualidad hay programas de control en muchas áreas endémicas. En los que se llevan a cabo en el Cono Sur, Iniciativa del Cono Sur contra la Enfermedad de Chagas (INCOSUR) y en los países andinos se observan distintos grados de avance en las respectivas situaciones epidemiológicas de los países implicados. De acuerdo con los últimos informes oficiales de la INCOSUR, los elementos más visibles y significativos han consistido en el control del vector *Triatoma infestans* y el cribado de esta enfermedad en los bancos de sangre<sup>19-21</sup>.

La iniciativa de los países de Centroamérica para la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad de Chagas está formada por una comisión intergubernamental que se creó en 1997 en Tegucigalpa (Honduras) y en la que colaboran la Asociación Panamericana de Salud (OPS), la Agencia de Cooperación Internacional del Japón (JICA) y la Agencia Canadiense para el Desarrollo Internacional, entre otras<sup>22</sup>. Entre sus objetivos figuran la eliminación del vector *Rhodnius prolixus*, la disminución de la infestación intradomiciliaria por el vector *T. dimidiata* y la eliminación de la transmisión transfusional de *T. cruzi*.

En España, la vía transfusional es la que tiene mayor interés, ya que puede representar un importante problema de salud pública por la gran cantidad de personas inmigrantes procedentes de Latinoamérica que están llegando a España, todas ellas potenciales donantes de sangre. También estarían incluidos en este grupo (aunque en menor medida) los viajeros con destino a países donde la enfermedad es endémica y que permanecen en ellos largas temporadas. La transmisión por trasplante de órganos o tejidos sería igualmente posible en nuestro medio<sup>23</sup>.

Fig. 1. Mapa de las áreas con riesgo de transmisión vectorial<sup>8</sup>.

Todos los componentes sanguíneos y hemoderivados tienen capacidad de transmisión; los concentrados de plaquetas son los productos más frecuentemente relacionados con la transmisión transfusional. El parásito resiste la refrigeración a 4 °C durante más de 18 días, la criopreservación y la descongelación<sup>24</sup>.

Como antecedente del problema en zonas no endémicas de la enfermedad de Chagas, destaca la experiencia de EE.UU., donde estudios realizados en donantes de sangre muestran una seroprevalencia de infección por *T. cruzi* de entre el 0 y el 0,48%<sup>25</sup>. En EE.UU. y Canadá ya se han descrito seis casos de infección por *T. cruzi* relacionados con transfusiones<sup>26</sup>. Los datos preliminares de un estudio de seroprevalencia en donantes de sangre latinoamericanos del Centro de Donación de Sangre de la Cruz Roja de Madrid muestran positividad en el 0,8% de ellos<sup>27</sup>.

La directiva europea sobre seguridad transfusional excluye permanentemente de la donación a las personas diagnosticadas de enfermedad de Chagas. Menciona la exclusión como donantes de sangre en función de ciertas situaciones epidemiológicas, aunque sin concretar estas situaciones. No se establecen medidas precisas para residentes extranjeros o viajeros a zonas endémicas<sup>28</sup>.

En Europa, es la legislación británica la que es más concreta y excluyente. Entre los países receptores de inmigración latinoamericana, excepto en EE.UU., no hay ningún proyecto legislativo que regule e introduzca un cribado sistemático de la sangre en aquellas personas provenientes de Latinoamérica. La legislación española excluye de la donación de sangre durante 6 meses a personas que visiten áreas tropicales donde la enfermedad de Chagas es endémica; la exclusión es definitiva en las personas que han presentado la enfermedad. Además recomienda el uso exclusivo de plasma para fraccionamiento industrial si el donante ha permanecido en zonas endémicas de la enfermedad o ha recibido transfusiones en un país endémico<sup>29</sup>.

El Ministerio de Sanidad español tiene prevista la edición de unas nuevas guías de selección de donantes de sangre

cuya aparición se prevé a finales de abril de 2005, en las que se recomienda la inclusión de una prueba de cribado para enfermedad de Chagas a los candidatos a donante, nacidos en áreas endémicas, o hijos de madres nacidas en dichas áreas antes de ser admitidos como donantes de sangre. La medida se hará extensiva a quien haya recibido transfusiones en países con endemia de enfermedad de Chagas y a los viajeros que hayan permanecido durante un mes o más en áreas rurales de dichos países.

La otra vía potencial de transmisión es la vertical a partir de mujeres gestantes infectadas. Existen pocos datos sobre la transmisión vertical fuera de las áreas endémicas, aunque se ha descrito algún caso esporádico<sup>30</sup>, uno de ellos en Cataluña<sup>31</sup>. Datos preliminares del estudio que se efectúa en el Servicio de Obstetricia del Hospital Clínic de Barcelona muestran una seropositividad en el 0,9% de mujeres gestantes estudiadas<sup>32</sup>.

### Diagnóstico y cribado de pacientes en España

Los datos mencionados anteriormente, es decir, persistencia de la transmisión de la enfermedad en zonas endémicas, importante prevalencia de formas indeterminadas sin manifestaciones clínicas aparentes e incremento de la población latinoamericana residente en nuestro país, hacen que el riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas sea un potencial problema de salud pública en España. Por ello se hace necesario establecer medidas de detección y control adecuadas que, por un lado, permitan no discriminar a una ciudadanía proclive a participar en las campañas de donación de sangre (el 44% de los latinoamericanos a los que se descartó la enfermedad de Chagas en el Banco de Sangre de la Cruz Roja de Madrid volvieron en una o más ocasiones a dar sangre posteriormente)<sup>27</sup> y, por otro lado, que eviten el riesgo de transmitir el parásito. Además, dada la escasez crónica de sangre y derivados en el sistema sanitario, el aumento de potenciales receptores que no pueden ser donantes constituye otra razón importante para no rechazar a todo posible donante procedente de una zona endémica de enfermedad de Chagas. Teniendo en cuenta también la posibilidad de transmisión vertical, los autores recomiendan hacer el cribado en los siguientes grupos de personas procedentes de áreas endémicas:

1. *Donantes de sangre y/o donantes de órganos sólidos y tejidos*: cribado a todos los donantes procedentes de países endémicos.
2. *Inmigrantes procedentes de países endémicos*: cribado únicamente en personas que experimenten una enfermedad inmunodepresora o en aquellos que presenten una clínica indicativa de la enfermedad de Chagas.
3. *Viajeros*: cribado en las personas que hayan realizado estancias en países endémicos y vivido en unas condiciones que hayan hecho posible la transmisión (áreas rurales, pernoctación en viviendas de adobe y/o receptores de transfusión sanguínea).
4. *Mujeres gestantes* (transmisión vertical): establecer protocolos y sistemas de detección de la enfermedad junto con los clínicos correspondientes (obstetras y pediatras).

En el ámbito de la transmisión congénita se requiere de un mayor conocimiento del alcance del problema en España para poder precisar los protocolos y guías de práctica clínica más adecuados. Por ello, creemos que hay que favorecer líneas de investigación que permitan alcanzar este objetivo.

### Técnicas de cribado y/o diagnóstico

#### Bancos de sangre

De acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud<sup>33</sup>, los autores recomiendan efectuar un cribado serológico en todos los donantes que procedan de países endémicos y viajeros en las circunstancias anteriormente mencionadas utilizando una técnica convencional –preferiblemente enzimoinmunoanálisis (ELISA)–, para la cual deberá primar la sensibilidad sobre la especificidad.

En todos los casos positivos, los autores recomiendan confirmar los resultados con una segunda técnica que utilice un antígeno distinto del de la técnica usada en el cribado. En caso de que hubiere discordancias, se utilizará una tercera técnica o se enviará la muestra a un centro de referencia. Se considerarán positivos aquellos que den resultado positivo en dos o más técnicas. En cualquier caso, se excluirá de la donación de sangre a aquellas personas que den resultado positivo en alguna determinación.

#### Transmisión congénita (madres seropositivas)

Si se detecta una mujer embarazada con serología positiva, en el momento del parto se recomienda realizar ELISA o inmuno-fluorescencia indirecta (y *Western blot* en centros de referencia) en paralelo a madre e hijo. Además, para todos los niños nacidos de madre positiva, se recomienda remitir una muestra de sangre recogida del talón y cordón umbilical a un centro de referencia para efectuar una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Por su facilidad de ejecución, rapidez de resultados y notable sensibilidad, siempre que sea posible se recomienda también realizar un examen microscópico de la gota fresca. Los niños con serología positiva y pruebas parasitológicas negativas se considerarán infectados si la determinación serológica a los 8 meses continúa siendo positiva.

#### Pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Chagas

La propuesta de consenso para este grupo de personas es la de efectuar dos técnicas serológicas que utilicen un antígeno distinto y, en caso de discordancia, utilizar una tercera técnica, o bien enviar la muestra a un centro de referencia. Una característica de algunas cepas de *T. cruzi* procedentes de las regiones amazónicas es su baja parasitemia y baja inducción de producción de anticuerpos en un contexto, al mismo tiempo, de gran estimulación antigénica por otros microorganismos. Por ello, en pacientes procedentes de esta región, cuando las dos técnicas serológicas sean dudosas (con resultado sobre la línea de corte) o no concluyentes (una positiva y otra negativa), y siempre que la clínica y la epidemiología así lo aconsejen, se realizará una tercera técnica serológica, siendo la preferente el *Western blot*.

Siempre que sea posible, se deben acompañar las pruebas serológicas de un análisis parasitológico, que para este tipo de pacientes mayoritariamente en fase crónica de la enfermedad se concreta en aplicar la técnica de la PCR.

Se considerarán infectadas a todas las personas que tengan dos pruebas serológicas positivas o un análisis parasitológico positivo.

En pacientes procedentes de las regiones amazónicas debe contemplarse la posibilidad de considerar infectados a los pacientes con valores próximos al umbral de positividad o un único resultado serológico positivo por *Western blot*.

#### Otras técnicas de detección de la infección

La baja rentabilidad del hemocultivo, sobre todo en pacientes crónicos y cuando no se realiza en condiciones óptimas (cultivo de 30 ml de sangre procesada inmediatamente des-

pués de la extracción), no aconseja su recomendación como técnica diagnóstica habitual. El cultivo es, sin embargo, imprescindible para realizar estudios de genotipificación y ensayos de susceptibilidad *in vitro*.

La técnica del *Western blot*, puede ayudar a discernir entre la presencia de anticuerpos de transmisión materna y de producción propia en niños nacidos de madre con la enfermedad. En investigación, el análisis de la frecuencia y tipo de células T que responden de forma específica a extractos proteicos de *T. cruzi* y/o a determinados antígenos recombinantes del mencionado parásito es una herramienta útil para establecer el estado de la enfermedad<sup>34</sup>.

### Aspectos clínicos y de tratamiento

Para confirmar el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* se requiere: *a)* evidencia epidemiológica, es decir, un antecedente epidemiológico de contacto directo o indirecto con *T. cruzi*, y *b)* evidencia de laboratorio, con confirmación serológica o parasitológica de infección por *T. cruzi*. La evidencia clínica no es necesaria, debido a que la mayoría de los casos de infección crónica presentan una forma indeterminada y son asintomáticos.

Debemos distinguir entre infección y enfermedad. Así, podemos hablar de infección por *T. cruzi* cuando hay evidencias epidemiológicas y de laboratorio de la presencia del parásito en el paciente. Hablaremos de enfermedad de Chagas o por *T. cruzi* cuando haya repercusión sobre algún órgano diana, tal como ocurre hasta en el 40% de las infecciones.

### Exploraciones complementarias

Una vez diagnosticada la infección por *T. cruzi*, se deben realizar los estudios pertinentes para descartar las potenciales complicaciones de la infección. Distinguiremos las exploraciones complementarias requeridas para el estudio de la forma indeterminada según los grupos diferenciales de edad:

**1. Adultos:** – Anamnesis dirigida. Además de la anamnesis convencional, es preciso realizar preguntas dirigidas a las alteraciones de los órganos diana. Se debe interrogar por los síntomas relacionados con la afectación cardíaca<sup>35</sup> ya sea en forma de arritmias (síncope, lipotimias, síntomas de bajo gasto, etc.) o de disfunción ventricular (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, signos de sobrecarga hídrica, etc.).

También se debe interrogar sobre los síntomas digestivos, como el estreñimiento en el caso de la afectación colónica o la disfagia y/o plenitud posprandial en el caso de la afectación esofágica<sup>36</sup>. Es preciso remarcar que en ocasiones los síntomas digestivos aparecen lentamente, con lo que los pacientes pueden llegar a considerarlos normales. Por ello, en la anamnesis es necesario insistir en los síntomas, en ocasiones de forma indirecta, por ejemplo, preguntando si el paciente deglute bien la comida fría y seca, como el arroz.

–Exploración física. Exploración convencional, con especial atención en la exploración cardiológica (ritmo cardíaco, desdoblamiento del segundo ruido en el foco pulmonar, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, etc.) y digestiva (distrés abdominal, timpanismo en el hipocondrio izquierdo).

–Electrocardiograma, cuyas alteraciones indicativas de esta enfermedad son, principalmente, el bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior izquierdo, bloqueo auriculoventricular, bradicardia sinusal y extrasístoles ventriculares frecuentes.

–Radiografía torácica, para valorar en especial el índice cardioráctico y la presencia de signos de dilatación de las cavidades cardíacas.

–Analítica convencional, con hemograma, pruebas hepáticas, ionograma y función renal. Se ofrecerá al paciente la realización de serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana debido a la estrecha relación entre la evolución de ambas enfermedades<sup>36,37</sup>.

**2. Niños (menores de 15 años):** *a)* Anamnesis y exploración física dirigidas; *b)* analítica general, y *c)* electrocardiograma.

**3. Neonatos:** La exploración neonatal sistemática es necesaria y suficiente para determinar signos de enfermedad de Chagas aguda en pacientes en edad neonatal. No hay que olvidar la posibilidad de que se requiera realizar un tratamiento urgente, y por tanto es necesario establecer protocolos de acción inmediata que incluya la disponibilidad de medicación. En el caso de neonatos asintomáticos además de la exploración física habitual también es necesario efectuar las pruebas de laboratorio para confirmar o descartar la infección (serología, PCR, métodos parasitológicos directos).

En el caso de que el paciente presente signos o síntomas de la enfermedad de Chagas, tanto aguda como crónica, se deberán realizar las exploraciones que se crean convenientes para el correcto diagnóstico y manejo del paciente. Se recomienda derivar a los pacientes con síntomas de enfermedad chagásica a un centro especializado en medicina tropical que asimismo tenga apoyo del especialista que sea requerido para cada caso (cardiólogo, gastroenterólogo y otros).

### Tratamiento

El desconocimiento actual de la eficacia real del tratamiento es uno de los factores que aportan mayor confusión en la decisión final de tratar o no tratar. La falta de manifestaciones clínicas en muchas ocasiones y la lentitud en la aparición de cambios serológicos tras el tratamiento no permiten disponer de unos marcadores de curación rápidos en adultos que han recibido tratamiento etiológico<sup>38-40</sup> (los niños de menos de 1 año negativizan los marcadores serológicos en un año aproximadamente). Además, es importante recordar que la respuesta terapéutica varía en función del área geográfica y la cepa de *T. cruzi* infectante, dado que se han descrito resistencias de diferentes cepas de *T. cruzi* al tratamiento con benznidazol<sup>41-43</sup>.

Mientras que en la fase aguda de la enfermedad de Chagas se establecen cifras serológicas de curación cercanas al 100% con el tratamiento con benznidazol<sup>44-46</sup>, en la fase crónica de la enfermedad se habla de cifras de curación mucho más bajas, aunque muy variables, hasta de un 60% en menores de 12 años y entre un 8 y un 25% en adultos<sup>47,48</sup>. Esta variabilidad es debida a la heterogeneidad de la respuesta intrínseca de *T. cruzi* antes descrita, pero también a la falta de consenso respecto a las técnicas utilizadas como marcadores de curación tras el tratamiento etiológico. En la tabla 3 detallamos las indicaciones de tratamiento según la clasificación de la enfermedad de Chagas.

Es importante recordar que los pacientes con enfermedad de Chagas importada que son diagnosticados y tratados en áreas no endémicas no padecerán reinfecciones a no ser que retornen a las áreas endémicas de *T. cruzi*. Este dato podría hacer prever una mejor aparente respuesta clínica al tratamiento etiológico.

El fármaco de elección para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es el benznidazol (disponible en la actualidad en España como medicamento extranjero). En los adultos la dosis recomendada en el tratamiento de la fase aguda o cróni-

TABLA 3

**Recomendaciones generales de tratamiento en la enfermedad de Chagas**

Clasificación clínica	Indicación
Casos agudos	Tratamiento
Niños y neonatos <sup>a</sup>	Tratamiento
Infecciones recientes <sup>b</sup>	Tratamiento
Infecciones crónicas	Valorar individualmente <sup>c</sup>
Trasplantados	Tratamiento

<sup>a</sup>En el caso de neonatos se deberán tratar todos los que presenten parasitemia confirmada por cualquiera de las técnicas parasitológicas o inmunoglobulina G persistente a los 7-8 meses del nacimiento. <sup>b</sup>Niños menores de 12 años o contacto epidemiológico reciente. <sup>c</sup>Los pacientes con pruebas parasitológicas positivas si deben recibir tratamiento etiológico. En los otros casos inicialmente es posible administrar el tratamiento, pero al no conocer su eficacia real, lo ideal es establecer un acuerdo entre médico y paciente, informando adecuadamente de los potenciales efectos secundarios.

ca es de 5 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis durante 60 días<sup>49</sup>. No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 300 mg de benznidazol; se recomienda calcular la dosis total que le correspondería al paciente y repartirla en 60 días o más. En niños de hasta 12 años se recomienda administrar de 5 a 7,5 mg/kg/día divididos en 2 o 3 dosis tras las comidas, durante 60 días<sup>49</sup>. Finalmente, en caso de infecciones accidentales (contactos de laboratorio), se recomienda considerar infectado cualquier contacto de riesgo, sin esperar a las determinaciones de laboratorio. Se debe iniciar el tratamiento de forma inmediata con benznidazol a dosis de 5 mg/kg/día durante 10 días<sup>38</sup>. Se debe realizar serología de *T. cruzi* a los 0, 30 y 60 días. Se debe recordar que las expectativas de curación en las fases iniciales de infección son máximas. Otro fármaco desarrollado en la década de los años sesenta para el tratamiento de la enfermedad de Chagas es el nifurtimox. Los estudios muestran resultados favorables con ambos fármacos, a pesar de lo cual nifurtimox se dejó de utilizar gradualmente a partir de los años ochenta<sup>37</sup>. Actualmente no está comercializado en España.

En cuanto a tratamientos coadyuvantes, se aceptan las guías actuales de manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca, de las arritmias y de todas las complicaciones que puedan aparecer en relación con la afectación de órganos diana en la enfermedad de Chagas.

Los efectos secundarios del benznidazol, además de los digestivos, que se inician típicamente en la primera semana de tratamiento, pueden clasificarse en tres grupos<sup>38,49</sup>, que por orden de frecuencia son: a) síntomas de hipersensibilidad, dermatitis con erupciones cutáneas (normalmente aparecen entre los días 7 y 10 de tratamiento), edema febril, linfadenopatía, artralgias y mialgias; b) polineuropatía, parestesias y polineuritis (normalmente aparecen a partir de la cuarta semana de tratamiento), y c) depresión de médula ósea (raro); púrpura trombocitopénica y agranulocitosis (normalmente aparecen a partir de la segunda semana de tratamiento).

Se ha descrito el efecto mutagénico/carcinogénico en relación con el tratamiento prolongado con benznidazol, aunque en el momento actual no existe ningún estudio que haya confirmado dicho efecto en humanos<sup>38,49</sup>.

Los efectos adversos más graves son la agranulocitosis, la púrpura trombocitopénica y las manifestaciones graves de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson). Se consideran motivo suficiente para interrumpir la administración del fármaco e instaurar tratamiento con antibióticos, glucocorticoides y/o antihistamínicos, así como con medidas de soporte según convenga en cada caso. El resto de los efectos secundarios se valorarán en función de la gravedad del cuadro clínico.

Se debe recordar que los niños toleran mejor que los adultos el tratamiento con benznidazol. La principal contraindica-

ción del benznidazol es la insuficiencia renal y no puede administrarse a mujeres gestantes.

El seguimiento de los pacientes tratados puede realizarse mediante técnicas serológicas cuantitativas (ELISA, IFI) que permiten la observación de la cinética de la tasa de anticuerpos o mediante PCR. Las determinaciones se realizarán a los 3 meses de finalizar el tratamiento y posteriormente a intervalos anuales, durante 3-5 años en las formas agudas y congénitas, durante 5-10 años en formas crónicas recientes y durante 15-20 años en formas crónicas tardías.

En los pacientes en fase indeterminada se recomienda el seguimiento clínico, radiográfico y electrocardiográfico anual, hayan o no recibido tratamiento etiológico.

En los pacientes con infección chagásica sintomática, en los inmunodeprimidos y en las mujeres gestantes el seguimiento deberá individualizarse en cada caso.

Debido a las dificultades en la toma de decisión de iniciar o no el tratamiento y de las complicaciones que se puedan derivar de él, se recomienda remitir al paciente a un centro especializado en enfermedades tropicales para seguimiento clínico pre y postratamiento.

Igual importancia tienen los aspectos sociales y psicológicos de los pacientes para poder hacer un seguimiento personalizado que ayude a las personas afectadas a seguir adecuadamente las decisiones tomadas. En algunos casos es muy positivo el trabajo de agentes de salud o mediadores.

### Conclusiones

La llegada a España de personas infectadas por *T. cruzi* hace necesario adecuar la legislación de donaciones de sangre con objeto de evitar la discriminación por motivos de origen y poder aprovechar las donaciones de personas latinoamericanas al tiempo que se usan todos los medios disponibles para evitar infecciones de los receptores. Del mismo modo, se hace necesario abrir líneas de investigación y acuerdos de cooperación con los países endémicos para poder profundizar en este campo.

Asimismo, se aconseja profundizar en el diseño de protocolos y guías de práctica clínica dirigidos a mujeres embarazadas de países endémicos de Chagas que, basados en las mejores evidencias clínica y científica disponibles, permitan valorar tempranamente la posibilidad de infección en los recién nacidos.

Es importante remarcar la necesidad de sensibilización y formación en patología importada, en especial en la enfermedad de Chagas, por parte de los profesionales que atienden a un elevado número de pacientes inmigrantes en sus consultas, para así poder realizar una correcta orientación diagnóstica en aquellos pacientes que presentan esta enfermedad, hasta ahora poco frecuente en nuestro medio.

Centros y laboratorios españoles que realizan analíticas para la enfermedad de Chagas, cuentan con técnicas propias y pueden considerarse centros de referencia:

– Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. Dras. T. Gárate y C. Cañavate (IFI, ELISA, PCR y xenodiagnóstico).

– Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales, Universidad de La Laguna, Dres. E. Martínez, J. Piñero y B. Valladares (IFI, ELISA, PCR, cultivo).

– Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, CSIC, Granada, Dra. C. Thomas y Dr. M.C. López (IFI, ELISA, PCR, cultivo, *Western blot*).

– Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Barcelona, Dra. M. Portús (IFI, ELISA, PCR, cultivo, *Western blot*).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tubercolosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:549-62.
2. Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración: Información estadística [accedido 1 Feb 2005]. Disponible en: <http://dgei.mir.es/>
3. Dias JCP. Acute Chagas' disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1984;79 Suppl:17-26.
4. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100.
5. Miles MA. American trypanosomiasis (Chagas disease). En: CG Cook, A. Zumla, editors. *Manson's tropical diseases*. 21th ed. London: WB Saunders; 2003. p. 1325-37.
6. Barrett, MP, Burchmore RJ, Stich A, Lazzari JO, Frasch AC, Cazzulo JJ, et al. The Trypanosomias. *Lancet*. 2003;362:1469-80.
7. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Brasil Med Trop*. 1989;22:147-56.
8. Silveira AC. Current situation with the control of vector-borne Chagas' disease transmission in the Americas. En: *Atlas of Chagas' disease vectors in the Americas*. Vol. 3. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1999. p. 1161-85.
9. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Tropical Disease Research. Chagas disease. [accedido 17 Feb 2005]. Disponible en: <http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/default.htm>
10. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianuk M, Guzman S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart*. 2003;89:1186-90.
11. Salomone ÓA. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el fin de una relación peligrosa. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:333-4.
12. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:12-29.
13. Azogue E, Darras C. Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz, Bolivia). *Rev Soc Bras Med Trop*. 1991;24:105-9.
14. Lisboa A. Transmissão vertical da doença de Chagas. En: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, editors. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 2.ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2000. p. 16-20.
15. Azogue E, La Fuente C, Darras C. Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985;79:176-80.
16. Torrico F, Alonso-Vega C, Suárez E, Rodríguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:201-9.
17. Dias JCP. Enfermedad de chagas en las Américas: epidemiología y control. *Enf Emerg*. 2005;8:10-7.
18. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone Countries. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003;98:577-91.
19. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America. A review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002;97:603-12.
20. Schofield CJ., Dias JCP. The Southern Cone Initiative against Chagas disease. *Adv Parasitol*. 1999;42:1-27.
21. OPS. Medicina Transfusional en América Latina, 1994-1999. Washington: OPS/HSE-Lab.; 2001.
22. IPCA. Iniciativa de los Países de Centro América para la Interrupción de la Transmisión Vectorial y Transfusional de la Enfermedad de Chagas [accedido 18 Feb 2005]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/dch-jica-pjt.htm>
23. From the Centers for Disease Control and Prevention: MMWR. Chagas Disease-After Organ Transplantation—United States, 2001. *JAMA*. 2002;287:1795-6.
24. Wendel S, Gonzaga AL. Chagas' diseases and blood transfusion: a New World problem? *Vox Sang*. 1993;64:1-12.
25. Leiby DA, Herron RM, Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion*. 2002;42:549-55.
26. Dodd RY, Leiby DA. Emerging infectious threats to the blood supply. *Ann Rev Med*. 2004;55:191-207.
27. Barea L, González R, Bueno JL, Cañabate C, Flores M, Rodríguez M, et al. Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en donantes de sangre (estudio preliminar). *Enf Emerg*. 2005;8:40-2.
28. Directiva 2004/33/CE de la Comisión del 22 de marzo de 2004 por la que se aplica la directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003 en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos. Diario Oficial de la Unión Europea, L91:25-32.
29. Orden de 7 de febrero de 1996 de desarrollo del RD 1854/1993, por la que se determinan los criterios y condiciones de exclusión de donantes de sangre. BOE n.º 41, de 16 febrero de 1996;5723-5.
30. Pehrson PO, Wahlgren M, Bengtsson E. Asymptomatic congenital Chagas' disease in a 5-year-old child. *Scand J Infect Dis*. 1981;13:307-8.
31. Guarro A, Elkassab H, Jordà JM, Lobato A, Castro M, Martín C, et al. Malaltia de Chagas en el nen. *Actas de la XII Reunión Anual de la Sociedad Catalana de Pediatría*; 2004, junio 4-5; Port Aventura, Tarragona.
32. Coll O, del Pino M, Llobet E. Chagas perinatal. *Enf Emerg*. 2005;8:43-5.
33. World Health Organization. Control of Chagas Disease: second report of the WHO expert committee. Geneva: WHO; 2002. Technical Report Series 905.
34. Laucella SA, Postan M, Martín D, Hubby-Fralish B, Albareda MC, Álvarez MG, et al. Frequency of interferon- gamma -producing T cells specific for *Trypanosoma cruzi* inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. *J Infect Dis*. 2004;189:909-18.
35. Punukollu G., Gowda RM, Khan IA. Early twentieth century descriptions of the Chagas heart disease. *Int J Cardiol*. 2004;95:347-9.
36. Meneghelli UG. Clinical treatment of the digestive form of Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1999;94:341-2.
37. Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis*. 2004;13:3-2.
38. Coura JR, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:3-24.
39. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59:133-8.
40. Schijfman AG, Altchek J, Burgos JM. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:441-9.
41. Villarreal D, Barnabe C, Sereno D, Tibayrenc M. Lack of correlation between in vitro susceptibility to Benznidazole and phylogenetic diversity of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease. *Exp Parasitol*. 2004;108:24-31.
42. Toledo MJ, Bahia MT, Carneiro CM, Martins-Filho OA, Tibayrenc M, Barnabe, C et al. Chemotherapy with benznidazole and itraconazole for mice infected with different *Trypanosoma cruzi* clonal genotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:223-30.
43. Camandaroba EL, Reis EA, Gonçalves MS, Reis MG, Andrade SG. *Trypanosoma cruzi*: susceptibility to chemotherapy with benznidazole of clones isolated from the highly resistant Colombian strain. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36:201-9.
44. Cancado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2002;44:29-37.
45. Ferreira HO. Tratamento específico na fase aguda da doença de Chagas. *J Pediatr*. 1988;64:126-8.
46. Rassi A, Rassi A Jr, Rassi GG. Fase aguda da doença de Chagas. En: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, editors. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. 2.ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 231-45.
47. Fragata Filho AA, Da Silva MA, Boainain E. Etiologic treatment of acute and chronic Chagas' Disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113:867-72.
48. Ferreira HO. Tratamento da forma indeterminada da doença de Chagas com nifurtimox e benzonidazol. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1990;23: 209-11.
49. Benznidazole. Drugdex drug evaluations. Micromedex®: Healthcare series. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (USA), Vol. 124, expires 6/2005.