



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: Enfermedad de Chagas en Europa**

Autor: Marta María López Nicolás

Fecha: Junio 2019

Tutor: Mercedes Martínez Grueiro

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	ABSTRACT	3
3	OBJETIVOS	3
4	MATERIALES Y MÉTODOS	3
5	INTRODUCCIÓN	3
6	AGENTE ETIOLÓGICO Y ENFERMEDAD	4
6.1	Clasificación taxonómica	4
6.2	Ciclo biológico	5
6.3	Clínica de la Enfermedad de Chagas	6
7	VÍAS DE TRANSMISIÓN	7
7.1	Transmisión vectorial.....	7
7.2	Transmisión vertical.....	7
7.3	Transmisión por transfusión sanguínea	8
7.4	Transmisión oral.....	9
7.5	Otras vías de transmisión.....	9
8	DIAGNÓSTICO	9
9	TRATAMIENTO	13
10	CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	15
11	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
12	CONCLUSIONES	19
13	BIBLIOGRAFÍA	20

1 RESUMEN

La investigación desarrollada en el presente trabajo se ha dirigido a estudiar la presencia de *Trypanosoma cruzi* en personas infectadas en áreas no endémicas y dentro de estas en Europa. Debido principalmente a los movimientos migratorios de los últimos años, la infección producida por este parásito, la llamada Enfermedad de Chagas, se ha extendido hacia países no endémicos. De esto deriva la necesidad del establecimiento de protocolos de cribado con el fin de impedir la producción de nuevos casos fuera de las fronteras donde habita el vector.

2 ABSTRACT

This review is focused in the study of the presence of Trypanosoma cruzi in non endemic areas such as Europe. Chagas disease, the infection produced by this parasite, has spread from its original boundaries through migration. Consequently, it is required new screenings in order to stop the expand of new cases of the disease.

Palabras clave: tripanosomosis americana, *Trypanosoma cruzi*, Enfermedad de Chagas

3 OBJETIVOS

Los objetivos que se presentan son ,entre otros, concienciar a las autoridades sanitarias de la necesidad de la implementación de protocolos de cribado para la Enfermedad de Chagas, haciendo de esta manera frente a la distintas posibilidades de transmisión (vectorial, oral, materno-fetal, transfusional o por trasplantes de órganos). Además, resulta relevante mejorar la transmisión de información sobre este tema a los ciudadanos tanto de áreas endémicas como no endémicas. Por último, se propone como objetivo incentivar la investigación en esta enfermedad considerada por la OMS como la cuarta enfermedad infecciosa más importante del mundo, situándose después de la malaria, la tuberculosis y la esquistosomosis.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de este estudio se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de diferentes artículos disponibles en PubMed. Se han empleado los siguientes términos para la realización de la búsqueda: “Tripanosomosis americana”, “*Trypanosoma cruzi*”, “Enfermedad de Chagas en Europa” o “áreas no endémicas”. Por otro lado, se ha revisado la información acerca de este tema aportada por la Organización Mundial para la Salud (OMS) y las políticas sanitarias en las que se incluyen temas acerca de la Tripanosomosis americana.

5 INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana es una enfermedad parasitaria causada por *T. cruzi*, un protozoo parásito flagelado.

Esta enfermedad ha estado presente desde hace millones de años de forma enzoonótica en las Américas, transmitida principalmente (transmisión vectorial) por insectos vectores del género *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*, llamados comúnmente triatominos, sin embargo, hay multitud de nombres coloquiales dependiendo del país, como es el caso de chinches besuconas en Panamá. De esta manera, más de 150 especies de triatominos y más de 100 especies de mamíferos, incluyendo al ser humano mantienen la infección por *T. cruzi* en la naturaleza; tratándose por tanto de una zoonosis/antropozoonosis¹.

Por tanto, la transmisión vectorial se produce en las áreas endémicas, las cuales incluyen desde el sur de EEUU hasta la región central de Argentina y Chile, excluyendo el Caribe. En total 21 países del continente americano constituyen las zonas endémicas de esta enfermedad.

Por otro lado, además de esta vía clásica de transmisión encontramos la transmisión no vectorial, que incluye varios tipos. Entre estos tipos encontramos primeramente la transmisión oral, referida a la adquisición de la infección por la ingestión de comida y bebida contaminada con las deyecciones del insecto⁷. Pero por otro lado, tanto en países de zonas endémicas como no endémicas encontramos otros tipos como es el caso de la transmisión vertical o congénita (transmisión materno-fetal), además de la transfusional, (siendo esta última menos frecuente gracias al cribado serológico en bancos de sangre) y secundariamente se presenta la transmisión por medio de trasplantes de órganos procedentes de personas infectadas, y raramente, encontramos la adquisición de la infección por accidentes de laboratorio.

Por todo ello, esta enfermedad presenta una alta repercusión, de hecho, se estima que cerca de 8 millones de personas están infectadas en todo el mundo. En el caso concreto de Europa por ejemplo hay más de 3,5 millones de inmigrantes latinoamericanos, donde se calcula que entre 77000 y 100000 están infectados por *T.cruzi*.

El primer caso importado de *T.cruzi* fue declarado en Rumanía en 1981, el cual fue seguido por varios casos en Japón, Europa y Estados Unidos². Este hecho, derivado de estos movimientos poblacionales, ha comenzado a crear un problema social, político, económico y epidemiológico. Con la ausencia del vector natural, el principal reto lo encontramos en el control de la sangre, órganos y tejidos de los donantes y la transmisión vertical de madre a hijo.

El número de casos de infección en las personas que viajan a Latinoamérica por turismo o trabajo, e incluso de niños adoptados es significativa. Todo esto prueba la necesidad de mejorar la información y los sistemas nacionales y supranacionales, el implemento de cuidados sanitarios por paciente con la enfermedad en países no endémicos, evitar la transmisión vertical, e implementar controles adicionales en los bancos de sangre y en los trasplantes de órganos. Además, de los factores médicos, económicos y sociales, la expansión de la enfermedad supone un problema político: la contracción de la enfermedad conlleva a la necesidad de personal que se encarguen de estos enfermos¹, lo que consecuentemente deriva a un mayor gasto por parte de los diferentes estados.

6 AGENTE ETIOLÓGICO Y ENFERMEDAD

6.1 Clasificación taxonómica

T.cruzi es un parásito protozoo flagelado. Siguiendo la clasificación de Ruggiero *et al.* (2015) que hemos asumido, el encuadre taxonómico sería: Imperio Eukaryota, Reino Protozoa, Infrarreino Euglenozoa, Phylum Euglenozoa, Clase Kinetoplastea, Orden Trypanosomatida familia Trypanosomatidae, género *Trypanosoma*, subgénero *Schyzotrypanum*, especie *Trypanosoma cruzi*.

T.cruzi es un parásito que ha sido estudiado a lo largo del tiempo, donde se ha ido descubriendo la variabilidad intraespecífica que este presenta, existiendo actualmente varias poblaciones reconocidas.

La clasificación de estas poblaciones ha ido variando a lo largo el tiempo y continúa haciéndolo a medida que las herramientas moleculares van evolucionando; gracias al desarrollo de nuevos marcadores moleculares, desde 2009 por consenso científico se han agrupado en 6 grupos llamados *DTUs* (*Discrete Typing Units*), afectando todos ellos además de animales a los seres humanos³. Algunos autores incluso han relacionado estos *DTUs* con determinados contextos epidemiológicos y con diferentes clínicas.

Los *DTUs* por tanto muestran la variabilidad genética de *T.cruzi*; se clasifican en TcI, TcII, TcIII, TcIV, TcV, TcVI; siendo el más abundante y ampliamente distribuido es TcI, el cual se

ha encontrado desde el sur de EEUU hasta el norte de Chile y Argentina; pudiéndose transmitir tanto en el ciclo selvático como en el doméstico. Y en lo que respecta a la clínica se ha asociado su infección con el desarrollo de cardiomiopatías.

Por otro lado, TcIII y TcIV se asocian más a ciclos selváticos. Finalmente, el resto de DTUs, es decir, TcII, TcV y TcVI se han asociado más a ciclos domésticos, pudiendo causar una clínica cardíaca y digestiva, incluso llegando a desarrollar megasíndromes. Sin embargo, la mayor parte de los datos se han obtenido de parásitos que han sido cultivados en laboratorio, lo que puede que haya alterado las poblaciones de *T. cruzi*³.

Hasta hoy no existe ningún método de tipificación de consenso, sino más bien algoritmos o esquemas. Por ello, se emplean varias técnicas, entre otras encontramos la PCR; donde las dianas mejor estudiadas son el gen del miniexón, los genes de ARNr, los espacios intergénicos (ITS) y la región variable del minicírculo del kADN.

Además, mediante las variantes PCR-RFLP (polimorfismo por digestión enzimática del ADN amplificado), TGGE (polimorfismo en gradiente de temperatura) o LSSP-PCR (polimorfismo de la amplificación del amplicón utilizando un solo oligonucleótido), se puede evaluar la variabilidad genética en cada una de las subdivisiones de *T. cruzi*.

6.2 Ciclo biológico

T. cruzi es un protozoo flagelado de la clase Kinetoplastea, esta clase se denomina así por la región de la mitocondria que contiene el ADN, la cual se denomina kinetoplasto. Este parásito presenta un ciclo de vida complejo con diferentes estadios de desarrollo que se alternan entre hospedadores vertebrados e invertebrados; presentando tres formas evolutivas⁴:

- Tripomastigote, primeramente debemos diferenciar entre los tripomastigotes metacíclicos (presentes en el vector e infectantes para el hospedador) y los tripomastigotes sanguíneos (presentes en el hospedador e infectantes para el vector). Se trata por tanto de la forma infecciosa para el hospedador definitivo y para el vector. En ellos el kinetoplasto se encuentra localizado posterior al núcleo, usualmente en la porción más posterior del parásito. El flagelo sale del extremo posterior y se dobla hacia delante a lo largo del cuerpo del tripomastigote, formando una membrana ondulante a lo largo de todo el parásito y emergiendo en forma libre en su extremo anterior⁴
- Epimastigote, se trata de la forma de multiplicación en el vector y en cultivos no celulares. En este caso, el kinetoplasto se encuentra localizado en la parte media del organismo justo por delante del núcleo. El flagelo emerge de la parte media del parásito y forma una membrana ondulate más pequeña que la observada en los tripomastigotes⁴
- Amastigote, es la forma de multiplicación en el hospedador vertebrado y en cultivos celulares, es más esférico y no tiene flagelo libre. El kinetoplasto se ve como un cuerpo oscuro cerca del núcleo⁴

El ciclo biológico del parásito se desarrolla de la siguiente manera: El parásito (tripomastigote metacíclico, Tm) se desarrolla en el cuerpo del triatomino después de que este se haya alimentado de la sangre de un hospedador definitivo infectado. En el hospedador invertebrado los tripomastigotes sanguíneos (Ts) se transforman en epimastigotes, que corresponden con la forma de reproducción dentro del vector, los cuales se replican por fisión binaria (simetrogonia) en el intestino medio del vector. Estos epimastigotes migran al intestino posterior y recto y se diferencian en tripomastigotes metacíclicos, que son liberados junto con las deyecciones. Por tanto, la forma infectiva del parásito (Tm) se transmite a los humanos mediante las heces que deposita el insecto después de alimentarse de la sangre. Al rascarse, estas heces entran en contacto con la picadura o las mucosas, como los ojos, de hecho, en estos últimos es en donde se produce el característico signo de entrada como el signo de Romaña, el cual se trata de un edema palpebral unilateral.

La multiplicación inicial del parásito se produce en la zona de la picadura o de entrada, en células fagocíticas y no fagocíticas. Los tripomastigotes (T) penetran, en las células, en una “vacuola”, de la que escapan pasando a la matriz citoplasmática y concluyendo su transformación en amastigotes; a las 24-35 h de la invasión, comienzan a multiplicarse por simetrogonia (cada 12 horas) -9 generaciones-. El ciclo intracelular consta de 9 ciclos de división binaria en el citosol, con una duración de entre 4 y 6 días. Los amastigotes se transformarán de nuevo en T, antes de que la célula se rompa (unas 12 horas antes). Los T infectarán células próximas o se diseminarán por sangre² para acceder a células de distintos tejidos y órganos; prácticamente, pueden invadir cualquier célula nucleada del organismo, pero tienen preferencia por células musculares - esqueléticas o cardíacas-, células gliales del sistema nervioso entérico y adipocitos.

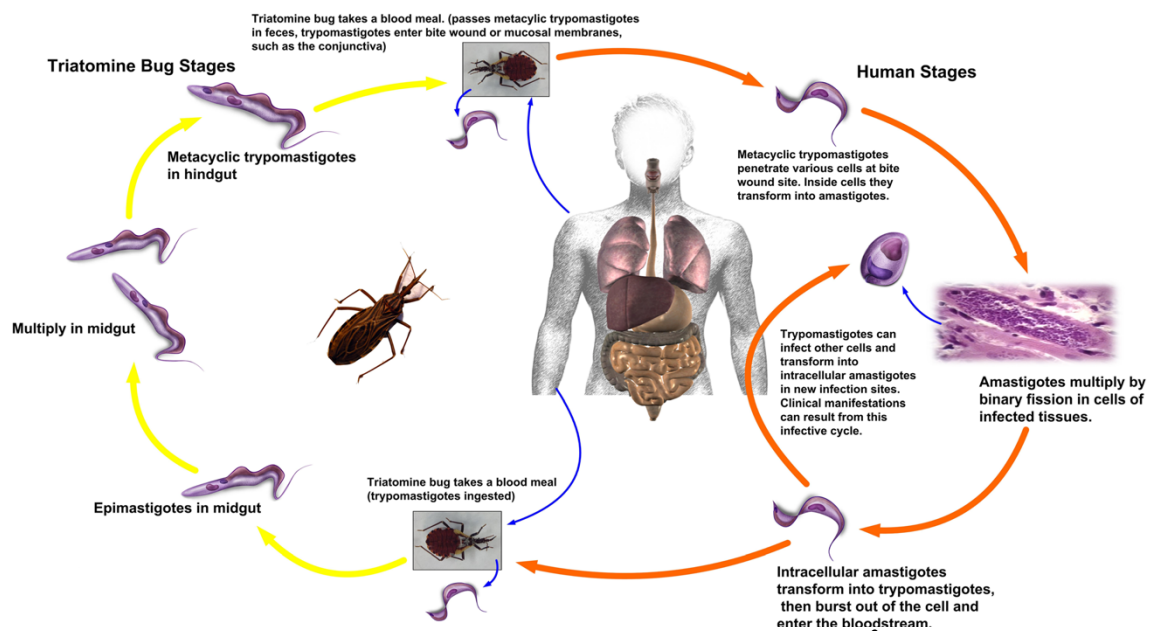


Ilustración 1: Ciclo biológico de *T. cruzi*²

6.3 Clínica de la Enfermedad de Chagas

Con respecto a la clínica podemos decir que la Enfermedad de Chagas (EC) se caracteriza por el comienzo con una fase aguda donde raramente hay manifestaciones graves, presentándose estas únicamente en un 1% de los infectados. Estas manifestaciones se caracterizan por la presencia de miocarditis aguda, derrame pericárdico y meningoencefalitis, siendo más proclives al desarrollo de estas los pacientes infectados por vía oral⁵. Además, en el caso de recién nacidos que han adquirido la infección por transmisión vertical se pueden presentar como síntomas característicos el distrés respiratorio y la hepatoesplenomegalia. A pesar de todo ello, esta fase de la enfermedad se suele presentar de manera asintomática en niños y adultos y se resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos en un periodo de tiempo de entre 2 a 4 meses, aunque en pacientes que han adquirido la infección por transfusión sanguínea este periodo de tiempo puede resultar algo mayor¹.

Por todo lo descrito anteriormente, el principal problema que se plantea es el infradiagnóstico¹ de la enfermedad, ya que solamente se diagnostica en el 1-5% de los casos⁶ en esta fase aguda o inicial.

Una vez resuelta esta primera fase el individuo entra en la llamada fase crónica de la enfermedad, la cual a su vez se divide en cuatro formas. La primera que encontramos es la forma indeterminada, la cual se caracteriza por ser un periodo asintomático con una serología positiva para *T. cruzi*. Un 70% de los pacientes con EC en esta fase se mantienen

asintomáticos a lo largo de toda su vida, mientras que el resto presentan, después de un periodo entre 20 y 30 años, síntomas específicos que afectan a ciertos órganos. Encontramos así la forma cardíaca, caracterizada por la presencia de arritmias y tromboembolismo; siendo esta la más frecuente.

Por otro lado encontramos la forma gastrointestinal, caracterizada por el desarrollo de megacolon y megaesófago.

La última forma clínica que se puede presentar es la neuronal, siendo más característica en individuos inmunosuprimidos⁶.

Pero además, estas manifestaciones se pueden diferenciar entre tempranas y tardías, clasificación que se basa en la duración del periodo de latencia de la infección, si es menor o mayor a 20 años respectivamente.

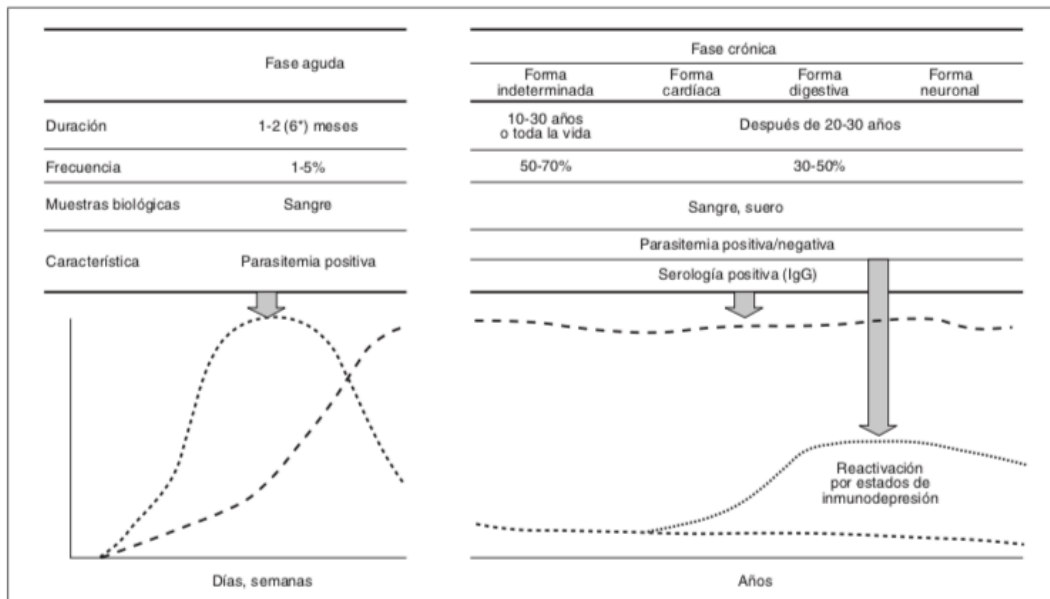


Ilustración 2: Relación de la dinámica de la parasitemia (línea de puntos) y los anticuerpos IG anti-*Trypanosoma cruzi* (línea discontinua) en la infección por *T. cruzi*⁷.

7 VÍAS DE TRANSMISIÓN

7.1 Transmisión vectorial

Este tipo de transmisión solo se presenta en áreas endémicas, ya que para que se pueda desarrollar requiere de la presencia de vectores de diversos géneros. Esta transmisión se produce cuando parásitos presentes en las deyecciones del insecto penetran por la herida que causa la picadura, por lesiones en la piel o por mucosas de ojos, boca o nariz, causando de esta manera la infección del individuo.

7.2 Transmisión vertical

Como se ha comentado antes, dentro de la transmisión no vectorial encontramos la transmisión congénita. Este tipo de transmisión se produce como consecuencia de la capacidad del parásito de atravesar la placenta². De esta manera, una mujer embarazada puede transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección y en cualquier momento del embarazo (incluido en el momento del parto) y en sucesivos embarazos⁶. Hay pocos datos que arrojen luz sobre los mecanismos implicados en esta transmisión vertical, pero se cree que entre otros, está implicada la respuesta inmune de la madre, determinadas características de la placenta y el tipo de DTU.

Los resultados de varios metaanálisis nos indican que en la prevalencia de la transmisión congénita hay una significativa diferencia entre las áreas endémicas y no endémicas, siendo de un 5% en países endémicos y de un 2,7% en los no endémicos¹⁴.

En el caso de Europa, han sido reportados varios casos de Enfermedad de Chagas congénita (ECC), especialmente en España, pero también otros países como Suecia o Suiza¹. Siendo destacable en el caso de España que el 60% de la población inmigrante latinoamericana son mujeres lo que supone un mayor número de posibles casos de ECC¹⁵. Sin embargo, estos casos representan la “punta del iceberg” debido a la falta de protocolos o políticas sanitarias para el control y prevención.

En lo que concierne a la clínica, las mujeres embarazadas con *T.cruzi* tienen más probabilidades de partos prematuros, bajo peso al nacer y abortos¹⁴. Sin embargo, Los bebés infectados en zonas no endémicas presentan el peligro de no ser detectados debido a la baja prevalencia de esta enfermedad y por tanto la baja familiarización con ella, sumado a que en ellos la enfermedad se desarrolla sin síntomas. Raramente se han encontrado casos de hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis, miocarditis, edema, anemia o trombocitopenia⁸ en estos recién nacidos, lo que incrementa un diagnóstico erróneo, confundiéndose en numerosos casos con una sepsis neonatal o una eritroblastosis fetal.

Mientras que la falta de un diagnóstico adecuado de la enfermedad de Chagas congénita puede ser fatal, tenemos que tener en cuenta que la mayoría de los casos en los que no hay manifestaciones estos niños evolucionan hasta una fase indeterminada crónica, la cual se caracteriza por esta falta de síntomas, donde no se encuentran anomalías al hacer un examen clínico o un electrocardiograma. La infección en esta fase se diagnosticará principalmente mediante métodos serológicos, dando una serología positiva para *T.cruzi*¹⁵. Asimismo, *T.cruzi* puede transmitirse por vía transplacentaria a la descendencia de una mujer infectada por esta vía que ha nacido en un país no endémico. Este proceso es el que más concierne a los países de las áreas no endémicas, conociéndose como infección congénita de segunda generación.

7.3 Transmisión por transfusión sanguínea

La primera vez que se reconoció la transmisión de la Enfermedad de Chagas por vía transfusional fue en 1952, cuando se documentaron los primeros casos en Brasil¹⁰. A pesar de ello, esta posible vía de transmisión de la enfermedad ya había sido propuesta en 1945. Se estima que, el número total de casos EC adquiridos por esta vía en el mundo está entre 300 y 800 en las últimas décadas¹⁰.

En el caso de las seroprevalencias de *T.cruzi* en sangre de donantes, se han publicado datos desde un rango de 0,62% hasta 1,91% en España, 0,31% en Francia y 0,04-0,08% en Suiza¹.

Por otra parte, en lo que concierne a la distribución del parásito en sangre, diversos estudios indican que la mayor parasitemia se encuentra en concentrados de plaquetas; lo que implica que probablemente estas sean las responsables de los casos de transmisión de la enfermedad por transfusiones. De hecho, se ha demostrado que la concentración de *T.cruzi* en plaquetas es cinco veces mayor que en otras células blancas de la sangre¹. Además, se observa que tras una leucoreducción (proceso que consiste en la retirada de leucocitos basada en el tamaño, densidad y adherencia) sigue habiendo una alta concentración de parásitos en las plaquetas, cosa que no sucede en los glóbulos rojos (segundas células donde hay mayor concentración de parásitos) en las que si que se ve reducida notablemente esta concentración, lo que reduce el riesgo de infección¹. A todo ello cabe sumar el hecho que se ha documentado en relación a la resistencia de *T.cruzi*, parásito que puede sobrevivir a 4°C durante 18 días, además de ser resistente a la congelación-descongelación de la sangre infectada.

Sin embargo, la probabilidad de transmisión de la infección por esta vía no solamente depende del tipo de componente sanguíneo transfundido sino también de otros factores como la concentración de parásitos inoculados y el estado inmunológico del receptor.

7.4 Transmisión oral

La transmisión oral es una importante vía de transmisión en las áreas endémicas, siendo aún más destacada en aquellas en que se ha certificado la interrupción vectorial, donde se mantiene el ciclo silvestre. Se relaciona con brotes esporádicos en población con una relación muy estrecha o familiar, y en los últimos años ha aumentado el número de casos. Este tipo de transmisión se relaciona con la ingestión de comida contaminada con las heces de los vectores, de hecho, los tripomastigotes metacíclicos que elimina el vector en sus heces son infectantes por vía oral. Además cabe destacar que las zarigüellas también pueden eliminarlos, debido a la presencia de unas glándulas anales donde se pueden multiplicar. Por último, se ha observado en diversos estudios que los individuos infectados por esta vía presentan una mayor tasa de mortalidad.

7.5 Otras vías de transmisión

Finalmente, en relación a las vías de transmisión de la enfermedad nos encontramos con los trasplantes de órganos y los accidentes de laboratorio, siendo ambas, las menos prevalentes. A pesar de ser las menos comunes, se han llevado a cabo planes y políticas con el fin de interrumpir este tipo de transmisión.

En el caso de España se ha documentado un caso de infección de una mujer debido a un trasplante de hígado procedente de una donante boliviana a la que se identificó como infectada por *T.cruzi* varios meses después del trasplante¹. Pero además, se han documentado dos casos de pacientes seronegativos para *T.cruzi* que han recibido trasplantes de donantes seropositivos, sin embargo, gracias a la profilaxis con benznidazol no han desarrollado la enfermedad después de recibir el trasplante¹.

Por todo ello, el principal problema de la transmisión de la enfermedad mediante trasplantes es la situación de inmunosupresión en la que se encuentran los receptores, lo que puede generar una fase aguda de la enfermedad dando como resultado la muerte. Para evitarlo, es necesario realizar pruebas para comprobar la ausencia de *T.cruzi* tanto en el donante como en el receptor, este último para evitar una reactivación.

Por último encontramos las infecciones adquiridas debido a accidentes de laboratorio, las cuales gracias a unas buenas prácticas de laboratorio y siguiendo las normas de bioseguridad hacen que la incidencia de estos casos sea muy baja.

8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas puede realizarse por:

- **Métodos directos:** comprueban la presencia de *T.cruzi* mediante la observación del parásito o la detección de su material genético.
- **Métodos indirectos o serológicos:** evidencian la presencia de Ac específicos contra *T.cruzi* en las muestras.

La elección del tipo de método a utilizar depende del estado clínico del sujeto, es decir, si el paciente se encuentra en la fase aguda o en la fase crónica de la enfermedad. Además, cabe destacar la **inexistencia de una técnica de referencia para su diagnóstico**, por ello la OMS recomienda para llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad el uso de al menos dos diagnósticos inmunológicos de técnicas y antígenos distintos.

Primeramente debemos especificar que la fase aguda de la enfermedad se caracteriza por una alta parasitemia, por ello, los métodos de elección son los directos, puesto que tienen una alta sensibilidad. Por otro lado, en la fase crónica la parasitemia no suele ser detectable, por lo que los métodos indicados son los indirectos o serológicos, aunque en este caso también se pueden emplear exámenes directos o moleculares, teniendo en cuenta que presentan una menor sensibilidad debido a las fluctuaciones en la carga parasitaria.

Diagnóstico directo: Métodos parasitológicos

- **Observación microscópica al fresco:** se basa en la detección de tripomasigotes en sangre periférica, en sangre del cordón umbilical o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este tipo de diagnóstico se puede llevar a cabo en Europa en la transmisión congénita o transfusional o más raramente en casos de reactivación de la enfermedad, como en individuos inmunosuprimidos.
- **Gota gruesa:** permite la concentración de la muestra de sangre. Se colocan 3 a 4 gotas de sangre sin anticoagulante en un portaobjetos, posteriormente se tiñen y se observan al microscopio. Se usan métodos como la tinción Giemsa donde se reconoce la morfología característica del parásito.
- **Métodos de concentración:** más sensibles, en ellos se produce la concentración de la muestra como el microhematocrito (con una sensibilidad de 97,4% en la fase aguda de la infección) o el método de Strout⁸, examen microscópico de la fracción leucoplaquetaria de la sangre total a partir de un capilar de microhematocrito cargado con sangre del paciente.
- **Xenodiagnóstico:** búsqueda de formas de tripomastigote de *T. cruzi* en deyecciones de triatominos que han succionado sangre de pacientes. Se utilizan para ello, ninfas de insectos libres de infección. Es útil en todas las etapas de la enfermedad, con una sensibilidad aproximada del 98-100% en la etapa aguda y de 50 al 70% en la crónica en condiciones óptimas²⁸.

En estos casos la muestra requerida es sangre periférica a la que se le añade o no anticoagulante.

Sin embargo, la principal desventaja de estos métodos es que dependen del operador, del tiempo de observación y del número de muestras.

Diagnóstico directo: Métodos moleculares: nos encontramos con dos tipos, siendo ambas más sensibles que las técnicas parasitológicas:

- **Reacción en cadena de la polimerasa o PCR:** es más sensible que las técnicas anteriores tanto en la fase aguda como en la crónica. Se emplea principalmente para la detección de la infección como consecuencia de la transmisión de madre a hijo, siempre usando además técnicas de microscopía. Sin embargo, si la muestra se analiza por PCR se debe tener cuidado con la interpretación de un resultado positivo, debido a que en la toma de muestra del cordón umbilical existe el riesgo de contaminación con la sangre materna, por ello, debe confirmarse con una muestra de sangre periférica del niño⁶. La elección de la muestra a amplificar es de vital importancia para desarrollar un ensayo de elevada sensibilidad y especificidad. Principalmente la PCR se centra en la búsqueda de ADN del kinetoplasto, kADN, la secuencia repetida de ADN satélite (ADN-SL) y el ADN de la subunidad II del gen mitocondrial de la citocromo oxidasa. Además se busca también el gen RNA ribosomal 24 α S y la región intergénica ribosomal⁷. Como conclusión, la PCR se puede emplear por ejemplo en el diagnóstico de una infección crónica tras un trasplante, en el diagnóstico de un Chagas congénito y en el

seguimiento de una infección accidental, además puede ser útil para monitorizar la respuesta terapéutica con benznidazol o nifurtimox¹.

- **PCR cuantitativa:** se diferencia con la PCR convencional en que permite al mismo tiempo detectar y cuantificar el producto amplificado. De esta manera, se está comenzando a usar, a pesar de no haberse estandarizado aún, y los resultados varían ampliamente en función de la población testada. Por ejemplo, la parasitemia media de pacientes procedentes de Argentina y Colombia usando esta técnica es 20 veces mayor que la estimada para la población brasileña. Esta variabilidad probablemente sea debida a la compleja diversidad genética de *T.cruzi*⁸. Sin embargo, un uso importante que se ha visto que se le podría dar es la detección de la reactivación de la infección en individuos inmunosuprimidos, lo cual se refleja en un aumento sucesivo de parasitemia en diferentes medidas⁸.
- **LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*):** se trata de nuevas tecnologías de amplificación. Se realiza a temperatura constante (60-65°C), emplea la enzima Bst DNA polimerasa que se diferencia de la Taq polimerasa en que no se inhibe por las impurezas presentes en la muestra. En el caso del diagnóstico de *T.cruzi* esta técnica se basa en la amplificación del gen 18s rRNA⁹.

En el caso del diagnóstico molecular la muestra requerida, al igual que en el caso del diagnóstico parasitológico, es la sangre periférica a la que se añade anticoagulante.

La principal desventaja de las técnicas moleculares es que no son capaces de detectar la viabilidad del parásito, ya que no son capaces de distinguir señales de DNA procedentes de parásitos viables o no viables, pudiéndose producir falsos resultados negativos. A todo ello se suma que para el manejo de estas técnicas el personal debe de estar entrenado y en el caso de la infección crónica no siempre son lo suficientemente sensibles.

Diagnóstico indirecto: Métodos serológicos: Este diagnóstico se centra en la determinación de IgG totales anti-*T.cruzi*. Actualmente, en España, podemos encontrarnos con kits comerciales para la detección de estos anticuerpos, los cuales se basan tanto en antígenos totales como en antígenos recombinantes⁷. Ejemplos de estos kits comerciales son: SERODIA®-Chagas test, el Inmuno-COMB® II Chagas Ac Kit y el SD Bioline Chagas Ac Test Rápido, estos kits tienen una sensibilidad que abarca un rango desde el 94% hasta el 99,5%². Las muestras a analizar son suero, plasma o LCR.

Encontramos dos tipos de diagnósticos serológicos:

- **Diagnóstico convencional:** este tipo de diagnóstico se caracteriza por el empleo del parásito completo o extractos solubles o purificados, compuestos por una mezcla compleja de Ag.
- **IFI (inmunofluorescencia indirecta),** cuando se emplea como Ag todo el parásito. Presenta como desventaja en que depende de la técnica del operador en la lectura de la señal, lo que hace que su uso se suela restringir a centros de referencia⁷. Presenta una sensibilidad y especificidad del 98%.
- **HAI (hemoaglutinación indirecta),** cuando se emplea una mezcla compleja de Ag del parásito⁷. Se basa en la reacción de glóbulos rojos sensibilizados con *T.cruzi* que entran en contacto con los Ac específicos del parásito produciéndose una aglutinación (reacción positiva). Presenta una sensibilidad de 88-99% y una especificidad de 96-100%.
- **ELISA (ensayos inmunoenzimáticos).** Se ha comprobado que la sensibilidad de estas técnicas es superior al resto de las técnicas serológicas, por ello podemos decir que serían las más adecuadas para llevar a cabo el cribado serológico de esta infección⁷.

Siendo la técnica que se emplea en el cribado de donantes en bancos de sangre¹⁰. Presenta una sensibilidad de 94-100% y una especificidad de 96-100%.

- **Diagnóstico no convencional:** es el que resulta del uso de Ag purificados, recombinantes o péptidos sintéticos⁷. Este tipo de ensayos requieren de 10 a 15 minutos para obtener el resultado, entre ellos destacan las Inmunocromatografías: donde según estudios se obtiene una sensibilidad de 95,2% y una especificidad de 99,9%¹.

Una desventaja de los ensayos no convencionales es su reactividad cruzada con sueros positivos para *Leishmania infantum*¹. Es importante aclarar que esta infección es autóctona de España, de ahí deriva la necesidad de la detección de posibles reacciones cruzadas. Sin embargo, los ensayos convencionales que mostraron menor reactividad cruzada con *Leishmania* presentaban mayor reactividad cruzada con malaria, la cual, aún no siendo una infección autóctona de Europa, se debe contemplar dado el incremento de los desplazamientos migratorios y de viajes¹.

Esta reactividad cruzada nos lleva a la necesidad adicional de llevar a cabo un seguimiento del individuo⁷. Así, por ejemplo, la presencia de fiebre se presenta como un marcador clínico en la infección por *L.infantum*; ya que como sabemos, no suele estar presente en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, periodo de la enfermedad que suele ser asintomática.

Por otra parte, otro problema que se plantea en el diagnóstico es la discordancia entre los resultados obtenidos tras el empleo de diferentes técnicas. Lo que hace que no haya un consenso para la elección de una técnica de referencia. Por ejemplo, los resultados recogidos en el Cono Sur de Sudamérica destacan la eficacia de los kits comerciales, mientras que los estudios realizados en el norte y centro muestran mayor sensibilidad con el empleo de Ag preparados a partir de cepas de *T.cruzi* que se aíslan en estas zonas⁷. Este hecho se explica gracias a la diversidad genética de *T.cruzi*, siendo más prevalente un tipo determinado en cada zona geográfica.

Por otro lado, algunos autores defienden otras pruebas como posibles técnicas de referencia como es el caso de las pruebas de antígeno de excreción secreción de tripomastigotes (*TESA, trypomastigotes excreted-secreted antigen-blot*) o la prueba de radioinmunoprecipitación (*RIPA, radioimmunoprecipitation assay*)⁷. Sin embargo, debido a la diferente distribución geográfica de *T.cruzi* y consecuentemente a la diferente respuesta inmune, derivan en diferentes resultados, a lo que se suma su alto coste.

Por tanto, en el caso de que los resultados sean discordantes entre sí, una solución, además del uso de otra técnica es el empleo del Western blot (WB), que a pesar de no usarse en un diagnóstico de rutina dada la laboriosidad de este facilita la confirmación de la infección, además de presentar la ventaja de que no da reacción cruzada con *Leishmania*⁸.

Con todo ello, dado que ELISA es la prueba que más sensibilidad presenta, un posible diagnóstico de rutina podría consistir en la combinación de un ELISA convencional con una técnica no convencional⁷. Pero, si los resultados son discordantes entre sí será necesaria la realización de otras pruebas de confirmación y un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que puedan generar falsos positivos, como leishmaniasis mucocutánea y visceral, malaria, sífilis, toxoplasmosis, hepatitis, lupus eritomasos sistémico, esquistosomosis, artritis reumatoide, paracoccidiodomicosis, mononucleosis y enfermedades autoinmunitarias⁷.

Por otro lado, en el caso de las muestras que se toman para el diagnóstico en la fase crónica es más complicado. Aunque *T.cruzi* en esta etapa de la enfermedad se encuentre principalmente

en tejidos, es verdad que el uso de una biopsia como método diagnóstico no mejora la sensibilidad. Por ello, al igual que en la fase aguda, se opta por la toma de sangre periférica, al ser esta una muestra menos invasiva. De aquí deriva la importancia del uso de dos técnicas de diagnóstico de principios y antígenos diferentes, ya que aunque la parasitemia en esta etapa de negativa, si la serología da positiva no podemos descartar la infección⁷.

Por otra parte, en el caso de la fase crónica es necesario el diagnóstico de afectaciones de diferentes órganos que se presentan en las formas cardíacas y digestivas de la enfermedad⁵. Para ello se emplean diferentes técnicas:

- Afectación cardíaca: ECG (electrocardiografía) y test adicionales como holter⁵.
- Afectación gastrointestinal: radiografía de contraste del tracto gastrointestinal superior⁵

En relación al diagnóstico ECC, en estos casos se presentan normalmente niveles elevados de parasitemia. Por ello, se emplean métodos parasitológicos como técnicas de microscopio sangre periférica o procedente del cordón umbilical o mediante PCR¹. Con respecto a las muestras, es preferible la toma de sangre periférica que la procedente del cordón umbilical, por una parte, debido a la mayor facilidad de acceso para la toma, pero, por otra parte, debido principalmente a la posible contaminación con sangre materna⁶, dando como consecuencia un falso positivo. A pesar de ello, un resultado negativo en pruebas de microhematocrito y de PCR en el recién nacido no indica el fin de pruebas posteriores⁶. Por el contrario, cada mes debe de realizarse un nuevo control parasitológico hasta los nueve meses de edad, fecha en la que han desaparecido los Ac de la madre. En este momento, se realiza un diagnóstico serológico al neonato además del diagnóstico parasitológico. Nos encontramos en este punto con varias situaciones como se refleja en la siguiente tabla:

Edad del neonato	Estudio parasitológico	Estudio serológico	Procedimiento a seguir
9 meses	-	+	Repetir estudios a los 12 meses
9 meses	+	+	ECC. Instauración de tratamiento
12 meses	+	+	ECC. Instauración de tratamiento
12 meses	-	+	Comparación niveles de Ac de 9 y 12 meses de edad. Si están aumentados hay ECC. Instauración de tratamiento

Ilustración 3: Tabla de procedimiento a seguir para detectar Chagas congénito⁶
Si a pesar de realizar estas pruebas los niveles de Ac a los 9 y 12 meses de edad no han aumentado se debe de realizar un seguimiento exhaustivo.

9 TRATAMIENTO

Otro apartado a tener en cuenta para abordar cualquier enfermedad es el tratamiento, pero para ello primeramente debemos de diferenciar entre dos tipos:

- **Tratamiento no etiológico:** Este tratamiento incluye todas las terapias necesarias en el caso de la afectación de órganos, como puede ser fármacos inotrópicos positivos en caso de fallo cardíaco¹⁴.
- **Tratamiento etiológico:** En lo que concierne a la Enfermedad de Chagas los dos únicos fármacos comercializados y por tanto disponibles son el nifurtimox y el benznidazol². La terapia actual consiste en la administración de benznidazol como primera línea de tratamiento¹⁸ debido a su mejor penetración en los tejidos, su mejor tolerabilidad, seguridad y eficacia. Este tratamiento consiste en dos o tres dosis diarias orales de 5-

8mg/kg al día durante un periodo de 60 días. Una de las ventajas que describen diversos estudios es la baja aparición de reacciones adversas graves en el tratamiento con este fármaco, concretamente aparecen en menos de 1% de los pacientes tratados.

Como segunda línea de tratamiento, en caso de fallo de la primera nos encontramos con nifurtimox. Nifurtimox se administra a una dosis de 8-10mg/kg al día durante 60-90 días. Dosis mayores a las descritas se recomiendan en casos de ECC y casos de meningoencefalitis. En el caso de los pacientes tratados con nifurtimox se ha observado reacciones adversas graves en un 7,4% de los pacientes, principalmente reacciones gastrointestinales.

Una característica que comparten ambos fármacos, es que son mejor tolerados en niños que en adolescentes y/o adultos. Un estudio farmacocinético reciente demostró que los niños eliminan más rápidamente el benznidazol del organismo. La gran eficacia de este fármaco en niños a pesar de los bajos niveles de este en sangre llevan a la posibilidad de que dosis más bajas de benznidazol en adultos y adolescentes podrían mantener la eficacia y disminuir los efectos secundarios¹. Ya que, este problema de tolerabilidad de los fármacos deriva consecuentemente a falta de adherencia y con ello a la ineffectividad de la terapia.

Aparte de la edad, en el tratamiento es necesario tener en cuenta la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente. El tratamiento durante la fase aguda lleva a un porcentaje de curación de entre el 80 y 90%, sin embargo este porcentaje disminuye a medida que avanza la enfermedad¹⁸, llegando a porcentajes del 7-8% en la fase crónica en adultos. Generalmente el tratamiento se ofrece a pacientes en la fase crónica indeterminada o en casos tempranos de la fase crónica con afectación cardiaca, siempre que los pacientes sean menores de 50-55 años, ya que se ha observado que el tratamiento produce una disminución de la progresión de la enfermedad¹⁰.

Uno de los problemas que presentan estos fármacos es que no se pueden dar en el embarazo debido a su teratogenicidad, lo que limita ampliamente, ya que uno de los principales problemas de expansión de esta enfermedad en las áreas no endémicas lo constituyen las mujeres embarazadas infectadas que quieren tener hijos. Por ello se recomienda que antes del periodo de gestación se le administre a la mujer estos fármacos, ya que, en diversos estudios, se ha comprobado que las mujeres tratadas antes del embarazo son menos propensas a transmitir la infección al recién nacido que las no tratadas¹⁸.

Además de en el embarazo, el tratamiento está contraindicado en casos de fallo renal, fallo hepático y cardiomiopatía¹⁰.

Con todo ello, como podemos observar nos encontramos ante una necesidad de desarrollo de nuevos fármacos que sean efectivos en ambas fases de la enfermedad, además de la detección precoz de esta y por tanto una rápida intervención que disminuirá la morbilidad y mortalidad.

En el caso concreto de España, el benznidazol se adquiere como un medicamento extranjero desde 2011, por lo que los pacientes deben recoger este fármaco en la farmacia del hospital o en el Departamento de medicamentos extranjeros de su comunidad¹⁵. El precio del medicamento además difiere en las distintas comunidades autónomas, lo que supone un impedimento más a la hora de homogeneizar todo el proceso de diagnóstico y consiguiente tratamiento de la enfermedad¹⁵.

10 CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Para llevar a cabo el abordaje del control de la Enfermedad de Chagas se debe de diferenciar entre áreas endémicas y no endémicas, a pesar de ello los objetivos a conseguir de los distintos países son muy similares.

La principal estrategia que se tomó contra la transmisión de la enfermedad en áreas endémicas se centró en la lucha contra el vector¹³. Lo que ha reducido drásticamente el número de infecciones y reinfecciones, las cuales estaban ampliamente relacionadas con el aumento de la morbilidad y mortalidad. A pesar del éxito de estas campañas, al tratarse de una zoonosis la eliminación de la transmisión de la enfermedad vectorialmente es muy complicada, a esto se suman las resistencias a los insecticidas empleados (piretroides), que ya se han empezado a detectar en ciertas áreas del norte de Argentina⁸.

En el caso de la transmisión oral, esta es muy difícil de frenar, ya que se relaciona con brotes esporádicos y se ha comprobado que el tratamiento no es muy eficaz². Esto ha derivado en la necesidad de que en estos casos se lleve a cabo la detección del polimorfismo del agente etiológico, ya que la respuesta al tratamiento parece estar ligada a la diversidad genética de este protozoo.

A las dos formas de transmisión descritas anteriormente se suma el hecho de que la enfermedad se sigue diseminando por sus otros mecanismos de transmisión, principalmente materno-fetal y por la trasfusión de sangre y órganos, mecanismos que comparte con las áreas no endémicas¹³.

Con respecto a la vía de transmisión transfusional, la detección de diversos casos, conlleva a la necesidad de la implementación de controles en los bancos de sangre, gracias a los cuales se ha reducido el número de infecciones por este mecanismo de transmisión.

La primera política sanitaria en áreas no endémicas en la que se estableció un cribado de los donantes de sangre con el fin de impedir la propagación de esta enfermedad por esta vía fue Reino Unido en 1999. Esta primera implementación fue seguida por España en 2005 con el Real Decreto sobre hemodonación (RD 1088/2005), Francia en 2007, Suecia en 2009, Suiza en 2012 y finalmente Bélgica en 2013¹. El resto de países procedentes de la UE aplica las directivas recogidas por la Comisión Europea (2004/33/CE y 2006/17/CE) sobre seguridad y calidad de la sangre, que especifica la exclusión de las donaciones procedentes de individuos que se han identificado como infectados por *T. cruzi*¹. En la entrevista previa a la donación de sangre se pregunta sobre el antecedente de la Enfermedad de Chagas, de tal manera que si la respuesta es afirmativa se excluye como candidato a donante.

En el caso de España, los donantes que se consideran de riesgo por el Ministerio de Sanidad son¹⁰:

- Personas nacidas en áreas endémicas
- Hijos o nietos de mujeres procedentes de áreas endémicas
- Personas que han vivido en áreas endémicas
- Personas que han recibido una transfusión de sangre en áreas endémicas

Sin embargo, aunque el donante se encuentre en uno de estos casos anteriores, como se describe en el Anexo II del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre: “los donantes nacidos, o hijos de madres nacidas, o que han sido transfundidos en países donde la enfermedad es endémica, podrán ser aceptados si una prueba validada, dirigida a la detección de portadores de la enfermedad, resulta negativa”.

En España el primer caso de infección por vía transfusional se dató en 1984, seguido de dos casos más en 1995 y en 2004. Desde 2005, cinco casos más se han notificado.

Por otro lado, en relación a la política llevada a cabo en Francia en lo que concierne a las donaciones de sangre, los donantes que se consideran de riesgo son los mismos que contempla el Estado Español, pero además de los grupos anteriores, se incluyen también a las personas que han viajado a estas áreas¹⁰.

Por último en el caso de Reino Unido solamente se acepta la donación de donantes de riesgo, si presentan una serología negativa después de seis meses de volver de estas áreas endémicas a las que han viajado o han estado viviendo¹⁰.

Por tanto, entre las diferentes iniciativas de los gobiernos con el objetivo de frenar la transmisión se encuentra el cribado universal de los bancos de sangre, con una cobertura del 100% de escrutinio de los donantes.

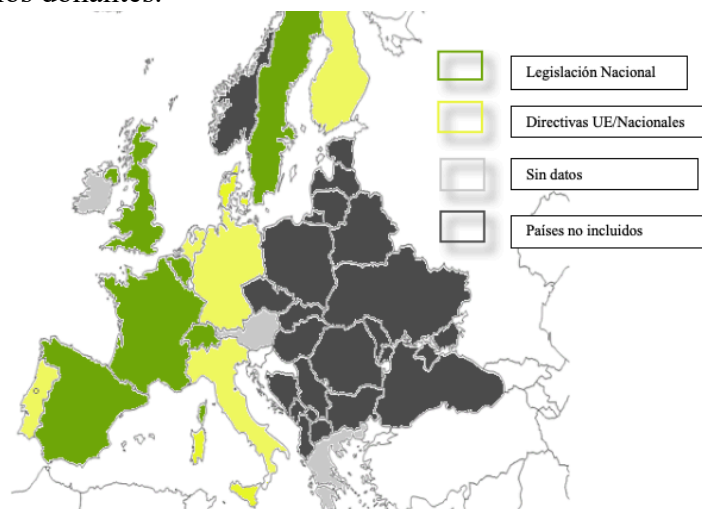


Ilustración 5: políticas públicas en relación a la transmisión de T. cruzi por transfusión sanguínea (imagen de elaboración propia)

Sin embargo en lo que refiere a la transmisión debido a trasplantes no hay un *screening* efectivo debido a la falta de técnicas adecuadas para la detección de estos casos, empleándose actualmente técnicas histológicas donde se observa inflamación de diversos órganos o amastigotes en los tejidos.

Finalmente, en lo relacionado con el control de la enfermedad, uno de los principales problemas que se nos plantea es el freno de la transmisión congénita, tanto en países de áreas endémicas como no endémicas. Sin embargo, aunque hay estudios en marcha sobre la transmisión congénita, no se puede evitar que ocurran casos. En estas circunstancias, la correcta aplicación de las pruebas parasitológicas es fundamental para realizar la detección precoz de la infección, la administración temprana del tratamiento específico y la interrupción de la evolución de la enfermedad⁷.

En el caso de España: los primeros estudios de prevalencia de Chagas en mujeres latinoamericanas embarazadas se realizaron en Barcelona, Madrid, Valencia y Galicia. En el que unos cuantos hospitales hicieron un *screening* con el objetivo de identificar a estas personas infectadas, mujeres embarazadas que daban a luz en estos hospitales. Además, cabe reseñar que se ha sumado al cribado serológico de donantes de riesgo al cribado de la

infección por *T.cruzi* en gestantes en el marco del Programa de Promoción de la Salud de la Madre⁶.

Valencia fue la primera región en empezar a extender un protocolo para el diagnóstico, con el objetivo de que fuera llevado a cabo sobre todas las mujeres latinoamericanas embarazadas¹⁴. Este pionero protocolo proporcionó datos de tres hospitales de la ciudad, que abarcó un total de 95,4% de la población, en el cual la seroprevalencia resultó de un 11,4% (entre las mujeres a las que se les implementó el protocolo) con la consiguiente transmisión congénita de 3,4%¹⁴.

Cataluña fue la segunda región que empezó este *screening* en 2010 y la primera región en implementar un sistema centralizado para identificar a todas las mujeres embarazadas latinoamericanas que presentaran la enfermedad y con el consiguiente seguimiento de los hijos de estas. El punto principal en el que se focalizó este programa era en el trabajo en grupo, compuesto por una persona especializada en un área, desde atención primaria a especializada, microbiólogos, médico de cabecera, pediatras, etc, es decir, cualquier persona que pudiera intervenir en la cadena de atención sanitaria desde el embarazo, el nacimiento de niño y el seguimiento del bebé. En los primeros dos años de desarrollo del programa, 313 mujeres fueron identificadas con EC, 91,5% de las cuales eran bolivianas. En 2011 el programa pasó de abarcar desde un 65% de la población a un 85%. El ratio de transmisión congénita era de 5,8% entre mujeres latinoamericanas en general y un 6,5% en mujeres bolivianas¹⁴.

Galicia se convirtió en la tercera región española en implementar un protocolo para evitar ECC en diciembre de 2012. Los datos encontrados mostraron una prevalencia del 2% de EC en mujeres latinas embarazadas, y dentro de este porcentaje un 16% eran bolivianas¹⁴.

Por último, en 2013, un grupo de estudio de EC en la Comunidad de Madrid mejoró la detección de Ac frente a *T.cruzi* en mujeres embarazadas de áreas endémicas, que como sabemos es el mejor control que se puede llevar a cabo para la detección de EC en áreas no endémicas. Además, en Madrid se empleó la PCR para la determinación de la infección dando positivo en el 44% de las madres estudiadas. Este hallazgo en particular es relevante debido a otro estudio español en el que se demostró que había una relación estadísticamente significativa entre la transmisión vertical de EC en la descendencia y la PCR positiva en la sangre materna obtenida durante el embarazo.

Además, previamente a esto, en la Comunidad de Madrid en el año 2007 se había creado el Grupo de Estudio de la Enfermedad de Chagas de la Comunidad de Madrid; el cual en el año 2008 elaboró un documento con las recomendaciones para el control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas⁶.

Por tanto, como podemos ver, en el caso de España hay programas de control de la enfermedad de Chagas en mujeres inmigrantes embarazadas. Llegando a la conclusión de que es necesario recomendar este tipo de protocolo para que sea aplicado en el resto de los países. En la siguiente ilustración se puede ver esquemáticamente el protocolo a seguir:

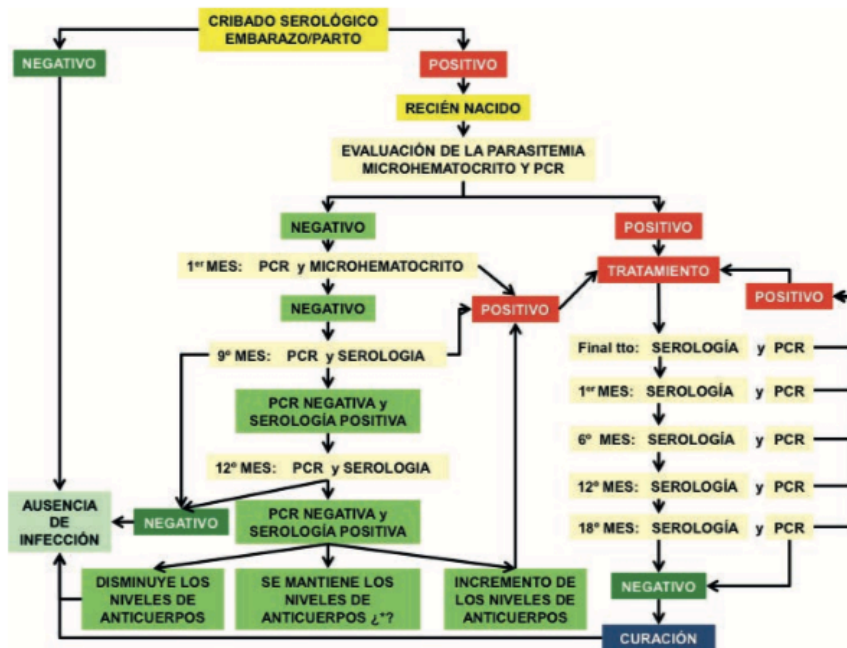


Ilustración 4: protocolo de actuación para la determinación temprana de la infección congénita por *T.cruzi*⁶.

En el caso de las áreas no endémicas, además de las medidas anteriormente descritas, se suma el control o la prevención de la adquisición de la infección en los viajes que se puedan llevar a cabo a las áreas endémicas. En este aspecto, cabe destacar la labor de la OMS, quien ha realizado diversos meetings y campañas como “Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Europa” (2009)².

11 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Recientemente, la transmisión no vectorial de *T.cruzi* ha incrementado en áreas no endémicas como Europa, EEUU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y Japón como consecuencia de la inmigración de latinoamericanos, lo que deriva en la expansión de los límites geográficos de la distribución de esta enfermedad. Se estima que entre 80000 y 120000 inmigrantes infectados viven en Europa¹. Y 300000 en EEUU¹. Un dato a resaltar es que la mayoría de las personas infectadas que se encuentran viviendo en estas áreas no endémicas proceden de Bolivia, principalmente de Cochambamba y Santa Cruz, áreas superendémicas.

De manera general, EC es una de las enfermedades tropicales más desatendidas. Esto supone una emergencia global, dado que los médicos de estas áreas no están familiarizados con la enfermedad lo que se relaciona directamente con el infradiagnóstico.

Dentro de estas áreas no endémicas, España se sitúa en el puesto número dos con el mayor número de casos detectados situado detrás de Estados Unidos³, situándose la prevalencia de la infección por *T.cruzi* en un rango desde 0,05% hasta 1,38%. Estos porcentajes se han calculado a partir de los datos recogidos de los donantes de sangre, por lo que probablemente se encuentren infravalorados. De hecho, se estima que entre el 94-96% de los inmigrantes con enfermedad de Chagas en Europa desconocen su situación¹³, ya que la mayoría de pacientes con EC observados en Europa se encuentra en fase indeterminada.

Todo ello, remarca la necesidad de la implementación de políticas sanitarias y protocolos a seguir con el fin de frenar la transmisión, como puede ser el diagnóstico de laboratorio, parasitológico y serológico.

Por otro lado, como hemos observado es importante contemplar el grupo de riesgo que constituyen las personas inmunosuprimidas en donde se produce la reactivación de EC. En estos casos encontramos una clínica caracterizada por la presencia de miocarditis y meningoencefalitis entre otros síntomas. En Europa, se han descrito tres casos de reactivación de EC; uno tras el tratamiento inmunosupresor como consecuencia de un trasplante renal, paciente que murió a causa de una miocarditis, otro por trasplante de médula que murió debido a un fallo multiorgánico y el último debido a la coinfección con VIH. Es decir, en estos casos, *T. cruzi* se comporta como un parásito oportunista. Esta reactivación se puede confirmar por microscopía, donde se revela la presencia de tripomastigotes en sangre periférica u otros fluidos corporales e histológicamente con la detección de inflamación en órganos y tejidos y la presencia de amastigotes. Además, se pueden emplear técnicas moleculares como es el caso de la PCR. Sin embargo una PCR positiva no nos indica necesariamente que se haya producido una reactivación, ya que puede dar resultado positivo en la fase indeterminada de la enfermedad en individuos inmunocompetentes. Por ello, la técnica empleada en estos casos es la PCR cuantitativa, donde resultados crecientes de distintas medidas indican reactivación.

Por último, en lo que concierne al grupo de riesgo de inmunosuprimidos, en el caso particular de pacientes coinfectados con VIH la reactivación de la infección se suele producir cuando los linfocitos CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/ μ l, situación en la que se encuentran pacientes que no toman la TAR (Terapia Antiretroviral)⁸. Particularmente, cuando este número es inferior a 100. Este tipo de pacientes presentan un riesgo de entre 15-35% mayor de reactivación⁸. Por ello, para reducir la mortalidad se recomienda la implementación de un TAR junto con el tratamiento antiparasitario, benznidazol, lo antes posible.

12 CONCLUSIONES

Con todo ello, podemos decir que la falta de políticas sanitarias actuales para el diagnóstico de EC lleva a que muchos casos no sean diagnosticados, lo que consecuentemente nos lleva a la cronificación en estos individuos afectados, a aumentar la mortalidad evitable y los casos de ECC. Pero además esta situación deriva al favorecimiento de la expansión de la enfermedad en áreas no endémicas¹⁴.

Por todo ello, nuestro principal objetivo debe ser incrementar la información a la ciudadanía y educar, además de establecer políticas sanitarias y protocolos sistemáticos para que sean seguidos por todos los hospitales y centros clínicos de una determinada región o país. Pero, además es importante la incentivación de investigación de nuevos métodos diagnósticos más asequibles, dejando así de estar muchos restringidos a determinados laboratorios especializados.

Por tanto, para llevar a cabo el abordaje de la enfermedad de Chagas se debe tener en cuenta que al ser una enfermedad parasitaria crónica que puede permanecer asintomática, el diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha clínica, por lo que se debe basar en los antecedentes epidemiológicos del paciente. Para ello, se debe recoger información, como es el caso del país de origen, residencia, conocimiento de la existencia de EC en lugares en donde ha vivido, además de si ha recibido transfusiones en un país endémico entre otras cuestiones. Pero, la atención primaria además debe tener en cuenta la clínica del paciente, detectando problemas cardiovasculares o afectaciones digestivas. Finalmente, una vez llevado

a cabo el diagnóstico de la infección se debe instaurar tratamiento y llevar a cabo un seguimiento del paciente.

Por ejemplo, en el caso de la transmisión materno-fetal se han propuesto un protocolo a seguir, el cual consta de una serie de pasos que abarcan distintos ámbitos:

- **Prevención primaria de ECC**, con diagnóstico serológico de mujeres en edad fértil, con ello se puede comenzar el tratamiento antes de la concepción lo que reduce considerablemente el riesgo de ECC¹.
- **Prevención secundaria de ECC**: detección sistemática de mujeres latinoamericanas embarazadas que estén infectadas mediante un diagnóstico serológico prenatal, enfatizando la necesidad de detectar la infección por *T.cruzi* en las transmisiones verticales¹.
- **Prevención terciaria de ECC**: detección de ECC en recién nacidos en el primer año de vida. Para ello es necesario el seguimiento de los recién nacidos de estas madres infectadas aún cuando aparentemente los niños se presenten asintomáticos¹⁴. Este diagnóstico se lleva a cabo empleando diversas técnicas; en primer lugar la técnica del hematocrito u otras técnicas de visualización y PCR. Para ello se debe de obtener 1ml de sangre periférica⁶. O a partir de los 9 meses de edad con un diagnóstico serológico. Un diagnóstico precoz conllevará a la instauración temprana de un tratamiento específico, el cual es muy bien tolerado en niños y alcanza tasas de curación de cerca del 100%¹⁴.
- **Investigación y búsqueda de la infección** en los familiares de madres e hijos

Se puede concluir con los resultados de diversos estudios, donde, se ha comprobado que la implantación de un *screening*, aplicándose este a mujeres latinoamericanas en edad fértil, recién nacidos de estas madres y en el caso de mujeres latinoamericanas procedentes de Bolivia (áreas superendémicas) a parientes próximos; deriva a un diagnóstico temprano, lo que conlleva a la instauración del tratamiento siendo consecuentemente el coste-beneficio positivo¹⁹ en todos los casos.

13 BIBLIOGRAFÍA

1. Antinori S, Galimberi L, Bianco R, Grande R, Galli M, Corbellino M. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. Eur J Intern Med [Internet]. 2018 [citado marzo 2019]; 43 (2017):6-15.
2. Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. Infectious Diseases of Poverty [Internet]. 2015 [citado marzo 2019]
3. Gironés N, Martínez-Pérez A, López-Vélez R, Monge-Maillo B, Ramírez JD, Norman F, et al. Prevalence of Trypanosoma cruzi's Discrete Typing Units in a cohort of Latin American migrants in Spain. Acta Trop [Internet]. 2016 [citado marzo 2019]; 157(2016):145-150
4. Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, et al. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet] 2010 [citado marzo 2019]; 28(5):284-293
5. Pérez Molina JA, Molina I. Chagas disease. Lancet. [Internet] 2018 [citado marzo 2019]; 391:82-94
6. Merino FJ, Olabarrieta RM-R, Merino P, Gastañaga T, Flores-Chavez M. et al Control de la infección por Trypanosoma cruzi / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas y sus hijos. Rev Esp Quimioter. [Internet] 2013 [citado marzo 2019]; 26(3): 253-260
7. Flores-Chávez M, de Fuentes I, Gárate T, Cañavate C. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. Enferm Infecc Microbiol Clin. [Internet] 2007 [citado marzo 2019]; 25(3): 29-37
8. Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. Lancet Infect Dis. [Internet] 2015 [citado marzo 2019]; 15: 1347-1356
9. Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future

- perspectives. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(5):415–21.
10. Andrea Angheben, Lucia Boix, Dora Buonfrate, Federico Gobbi, Zeno Bisoffi, Simonetta Pupella, Giorgio Gandini GA. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus*. [Internet]2015 [citado marzo 2019];13:540-550
 11. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Galdos-Cardenas G, Ferrufino L, Sánchez G, Valencia Ayala E, et al. Use of a Novel Chagas Urine Nanoparticle Test (Chunap) for Diagnosis of Congenital Chagas Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. [Internet] 2014[citado marzo 2019] ;8(10):4–11.
 12. OMS (Organización Mundial de la Salud) La Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet] [citado marzo 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
 13. Conners EE, Vinetz JM, Weeks JR, Brouwer KC. A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop*. [Internet] 2016 [citado marzo 2019]; 156:68-78
 14. Soriano-Arandes A, Angheben A, Serre-Delcor N, Treviño-Maruri B, Gómez i Prat J, Jackson Y. Control and management of congenital Chagas disease in Europe and other non-endemic countries: Current policies and practices. *Trop Med Int Heal*. [Internet] 2016[citado marzo 2019];21(5):590-596
 15. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. [Internet] 2010[citado marzo 2019];115:22-27
 16. *REAL DECRETO 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión*. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005. BOE núm.225
 17. *Vademecum; nifurtimox*. [Internet] [citado marzo 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-nifurtimox-p01cc01>
 18. Bern C. Chagas' Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul [citado marzo 2019];373(5):456–466.
 19. Imaz-Iglesia I, Miguel LGS, Ayala-Morillas LE, García-Pérez L, González-Enríquez J, Blasco-Hernández T, et al. Economic evaluation of chagas disease screening in Spain. *Acta Trop*. 2015[citado marzo 2019]; 148: 77-88
 20. Roca Saumell C, Soriano-Arandes A, Solsona Díaz L, Gascón Brustenga J y Grupo de Consenso Chagas-APS. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en atención primaria de salud de áreas no endémicas. *Rev Pediátrica Atención Primaria*. [Internet] 2015[citado marzo 2019];47(5):308-317
 21. Rodari P, Angheben A, Gennati G, Trezzi L, Bargiggia G, Maino M, et al. Congenital Chagas disease in a non-endemic area: Results from a control programme in Bergamo province, Northern Italy. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2018[citado marzo 2019]:31–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.04.011>
 22. Pérez-Ayala A, Fradejas I, Rebollo L, Lora-Pablos D, Lizasoain M, Herrero-Martínez JM. Usefulness of the ARCHITECT Chagas® assay as a single test for the diagnosis of chronic Chagas disease. *Trop Med Int Heal*. [Internet] 2018[citado marzo 2019];23(6):634–40.
 23. Muñoz SE, Triquell MF, Benizio E, Paglini-Oliva P, Prato LB, de la Rosa E, et al. Early Detection of Chronic Asymptomatic Chagas Infection. *Med Sci Monit*. [Internet]2018[citado marzo 2019];24:4567–71.
 24. Kalejaiye TD, Sebastian-Perez V, Fonseca-Berzal CR, Garcia-Rubia A, Bernardino da Silva P, Gil C, et al. Imidazole derivatives as promising agents for the treatment of Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. [Internet]2019[citado marzo 2019];
 25. Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: A prospective study in a non-disease-endemic country. *J Antimicrob Chemother*. [Internet]2010[citado marzo 2019];65:1759-1764
 26. Slathia PS, Sharma P. Conserved epitopes in variants of amastin protein of *Trypanosoma cruzi* for vaccine design: A bioinformatics approach. *Microb Pathog*. [Internet]2018[citado marzo 2019]; 125:423-430
 27. Ruggiero MA, Gordon D.P,Orrell TM, Bailly N, Bourgoin T, Brusca R.C et al. A Higher Level Classification of All Living Organisms.*Plos One* [Internet]2015[citado marzo 2019];
 28. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica “Guías de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas”. Santiago, MINSAL 2010.