



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ENFERMEDAD DE CHAGAS: TRANSMISIÓN
NO VECTORIAL EN LA INFECCIÓN POR
TRYPANOSOMA CRUZI

Autor: Paula Calomarde Pastor

Fecha: Enero 2020

Tutor: Cristina Rosa Fonseca Berzal

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1 RESUMEN	3
2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
3 OBJETIVOS.....	8
4 METODOLOGÍA	8
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1 TRANSMISIÓN CONGÉNITA.....	9
5.2 TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LACTANCIA.....	12
5.3 TRANSMISIÓN POR TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA.....	14
5.4 TRANSMISIÓN VÍA ORAL.....	15
5.5 TRANSMISIÓN POR TRASPLANTE DE ÓRGANOS.....	17
5.6 TRANSMISIÓN POR ACCIDENTES DE LABORATORIO.....	18
6 CONCLUSIONES	19
7 BIBLIOGRAFÍA.....	20

1 RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una parasitosis producida por el microorganismo *Trypanosoma cruzi*, se encuadra en Sudamérica y es transmitida por insectos triatominos que actúan como vectores.

Esta patología se divide en dos fases: una fase aguda que suele ser asintomática, pero también puede cursar con síntomas inespecíficos; y una fase crónica a la que no llegan todos los enfermos, que afecta a distintos órganos, siendo el más afectado el corazón y pudiendo producir complicaciones graves.

Esta enfermedad ha empezado a atravesar fronteras durante las últimas décadas, debido a los flujos migratorios desde estos países hacia Estados Unidos, Canadá y Europa, siendo España uno de los países de destino más usual y, sobre todo, debido a las vías de transmisión alternativas a la vectorial.

De esta forma, la enfermedad se puede adquirir vía congénita: una gestante enferma de EC puede dar a luz a un hijo infectado, además, un recién nacido sano podría adquirir la patología durante la lactancia. Asimismo, se produce contagio al recibir sangre u órganos procedentes de un donante enfermo, hecho que es posible evitar si se establecen cribados previos a la donación. En zonas endémicas se controla el ciclo vectorial, pero se está dando un repunte de casos producido por el contagio vía oral, que sucede al ingerir de forma accidental triatominos o sus deyecciones, igualmente es posible contraer la infección por un accidente de laboratorio.

La enfermedad prolifera por zonas donde nunca había existido, obligando a estos países a establecer medidas para frenar el avance de la enfermedad, facilitar el diagnóstico y proporcionar un tratamiento correcto.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Tripanosomiasis Americana o Enfermedad de Chagas (EC) es una parasitosis descubierta en 1909 por Carlos Chagas y producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) [1,2]. Este protozoo pertenece al orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae. El género *Trypanosoma* incluye aproximadamente a 20 especies, el parásito circula entre insecto vector y mamíferos, estos últimos actuando como reservorio.

T. cruzi es transmitido en áreas endémicas por insectos hematófagos, en concreto por triatomíneos; también conocidos como chinches, chinches besuconas o vinchucas. Son 3 géneros los que principalmente van a comportarse como vectores para el parásito: *Triatoma*, *Pastronylus* y *Rhodnius*. Estos insectos están ampliamente extendidos por Latinoamérica, área endémica de la enfermedad [3].

De todas formas, *T. cruzi* puede ser transmitido por otras vías distintas a la vectorial, siendo esto último propio de zonas no endémicas:

- Transmisión congénita
- A través de leche materna
- Transmisión vía oral
- Mediante trasplante órganos
- Transfusión sanguínea
- Accidentes de laboratorio

Estas rutas alternativas de transmisión están cobrando cada vez más importancia, ya que suponen un cambio en la prevalencia de EC, debido a principalmente dos factores [4]:

- Nuevos movimientos migratorios, tanto desde zonas rurales de Latinoamérica hacia zonas urbanas, como migraciones internacionales desde zonas endémicas a zonas no endémicas, como Estados Unidos, Canadá y Europa.
- Se da un mejor control del vector en áreas endémicas debido a la concienciación y a las medidas de prevención llevadas a cabo en los últimos años.

La Enfermedad de Chagas es endémica en 21 países Latinoamericanos: Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guyana francesa, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Suriname, Uruguay y Venezuela. En el mundo se calcula que hay entre 6 y 7 millones de personas afectadas por EC, la mayoría de ellas en estos países. Se considera una de las 17 enfermedades tropicales más desatendidas del mundo [5].

	1980-85	2005	2010
Population at risk (% total)	92 895 000 (25%)	108 595 000 (20.4%)	70 199 360 (12.9%)
Number of infected people	17 395 000	7 694 500	5 742 167
Number of new cases per year	700 000	55 585	38 593
Congenital transmission	7000-49 000*	14 385	8 668
Vectorial transmission	Not reported	41 200	29 925
Number of deaths per year	>45 000	12 500	12 000

Tabla 1: Cambios en prevalencia, incidencia y mortalidad 1980-2010 en los 21 países endémicos [1].

Tal y como se puede apreciar en la tabla (Tabla 1), tanto el número de personas en riesgo de contagio, como de casos y de muertes fruto de la enfermedad se van reduciendo en el lapso temporal comprendido entre 1980-2010 debido a una mejor conciencia de la enfermedad, control vectorial, diagnóstico, tratamiento, cribado y medidas de prevención [1].

Después de Estados Unidos, España es el país que recibe más migración procedente de Latinoamérica, estudios recientes calculan aproximadamente unas 52.000 personas viviendo actualmente en España con EC, pero, de ese número, únicamente un 10% estarían diagnosticadas [6]. Para controlar este aumento de la prevalencia por la infección de *T. cruzi* en España, como medidas preventivas, se han instaurado procesos legales y sanitarios a través de un Real Decreto de 2005 que obliga a un cribado en bancos de sangre para personas con riesgo endémico.

La transmisión vectorial forma un ciclo cerrado (*Figura 1*). Un triatomino vector se alimenta de sangre de un mamífero y al mismo tiempo, el insecto defeca. En estas deyecciones se encuentra *T. cruzi*. Así, el protozoo accede al organismo en forma de tripomastigote metacíclico. El parásito penetra en las células, diferenciándose en forma de amastigote y se replica por fisión binaria. Los amastigotes intracelulares se diferencian en tripomastigotes, rompiendo la célula hospedadora. De esta forma acceden al riego sanguíneo y a otras muchas células, repitiéndose así el proceso. Con los años, los parásitos hacen 'nidios' en distintos órganos, llevando así a la disfunción del mismo.

El ciclo se cierra cuando un triatomino adquiere tripomastigotes. Esto sucede cuando se alimenta de la sangre de un hospedador infectado. Estos tripomastigotes se diferencian en el intestino del vector en la forma de epimastigote, replicándose por fisión binaria y se diferenciarán de nuevo en la forma infectiva, el tripomastigote.

En un 50% de los casos aparecen dos tipos de lesiones tras la picadura: puede darse la lesión 'Chagoma' que se trata de una inflamación del área donde el triatomino picó y defecó. También se da el 'Signo de Romaña', el cual es propio de niños y consiste en una inflamación del párpado por rascado de la picadura. Ambas lesiones indican infección aguda por *T. cruzi* [1].

La Enfermedad de Chagas se desarrolla en varias fases diferenciadas: entre los días 5 y 14 posteriores a la infección se produce la fase aguda de la Enfermedad de Chagas. La principal característica es la presencia de parásitos en sangre, remitiendo esta a partir de los 90 días posteriores a la infección. Esta fase suele ser asintomática en la mayoría de los casos, en caso de ser sintomática presenta síntomas inespecíficos, como pueden ser: fiebre, fatiga, edema generalizado, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia, miocarditis, trombocitopenia. Estas manifestaciones desaparecen de forma espontánea dando paso a la enfermedad indeterminada o crónica. Dentro de esta fase podemos diferenciar una fase indeterminada, en la que se da seropositividad para *T. cruzi*, pero es totalmente asintomática. Un 30-40% de los pacientes desarrollan la enfermedad crónica sintomática transcurridos 10-30 años de la infección, en algunos casos hay enfermos que no llegan a desarrollar nunca la enfermedad crónica. Si esta se da, aparecen principalmente manifestaciones cardíacas (miocarditis, infartos, insuficiencia cardíaca, fatiga, palpitaciones, edemas) y digestivas (megacolon, megaesófago, disfagia, diarrea severa, regurgitaciones). Las complicaciones más severas e incluso la muerte se producen por la afectación cardíaca, ya que se deteriora el miocardio y la función normal del corazón. La principal causa de muerte en los casos de afectación cardíaca es la muerte súbita en un 14-45% de los enfermos crónicos sintomáticos [1, 7, 8].

El diagnóstico de la enfermedad depende de la fase de la infección en la que el enfermo se encuentre. Durante la fase aguda el diagnóstico de elección consiste en la identificación de *T. cruzi* en sangre ya que durante esta fase la parasitemia se mantiene elevada y tras la

observación del parásito no caben dudas sobre el diagnóstico. Para ello podemos destacar algunos métodos, como son: gota fresca, microhematocrito, método de concentración de Strout, xenodiagnóstico y hemocultivo.

Durante la enfermedad de Chagas crónica la parasitemia es difícil de detectar, el diagnóstico consiste en dos pruebas serológicas positivas, puesto que se pueden dar reacciones cruzadas con algunos parásitos, entre ellos *Leishmania*.

Las pruebas serológicas que se pueden llevar a cabo son: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), Western-Blot (WB), Inmunofluorescencia indirecta (IFI) y Hemaglutinación indirecta (HAI). Mediante estas pruebas se busca la existencia de anticuerpos contra *T. cruzi*, es un diagnóstico indirecto, ya que consiste en estudiar la respuesta inmune del enfermo [7, 9].

El tratamiento de la enfermedad está recomendado al inicio de la fase crónica y en la fase aguda, ya que su eficacia disminuye según pase más tiempo desde el momento de la infección. El tratamiento está constituido principalmente por dos fármacos: Benznidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazol-acetamida) y Nifurtimox (3-metil-4,5-nitrofurfurilidenamino-tetrahidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido). Ambos tienen elevados porcentajes de reacciones adversas, aunque Benznidazol es preferido antes que Nifurtimox ya que presenta un perfil más seguro. Estos medicamentos están desaconsejados en gestantes y en enfermos con insuficiencia renal o hepática. A pesar de sus reacciones adversas, con Benznidazol se obtiene un 76% de curación en el primer año de vida cursando la fase aguda de la enfermedad, de un 60-93% de curación en enfermos crónicos de más de 13 años y entre un 2-40% en enfermos crónicos adultos [1, 5, 7].

La Enfermedad de Chagas no tiene vacuna, la mejor forma de prevenirlo es el control del vector en zonas endémicas, aparte de cribados en bancos de sangre tanto en estas zonas como en áreas no endémicas, también se deben llevar a cabo cribados en recién nacidos y gestantes, controlando así la transmisión vertical. Otro de los objetivos es el diagnóstico y tratamiento de personas infectadas. Gracias a que se han establecido estas medidas, en los últimos años, el control y la concienciación sobre esta enfermedad han aumentado bastante, disminuyendo así el riesgo de contraer la enfermedad [5, 2].

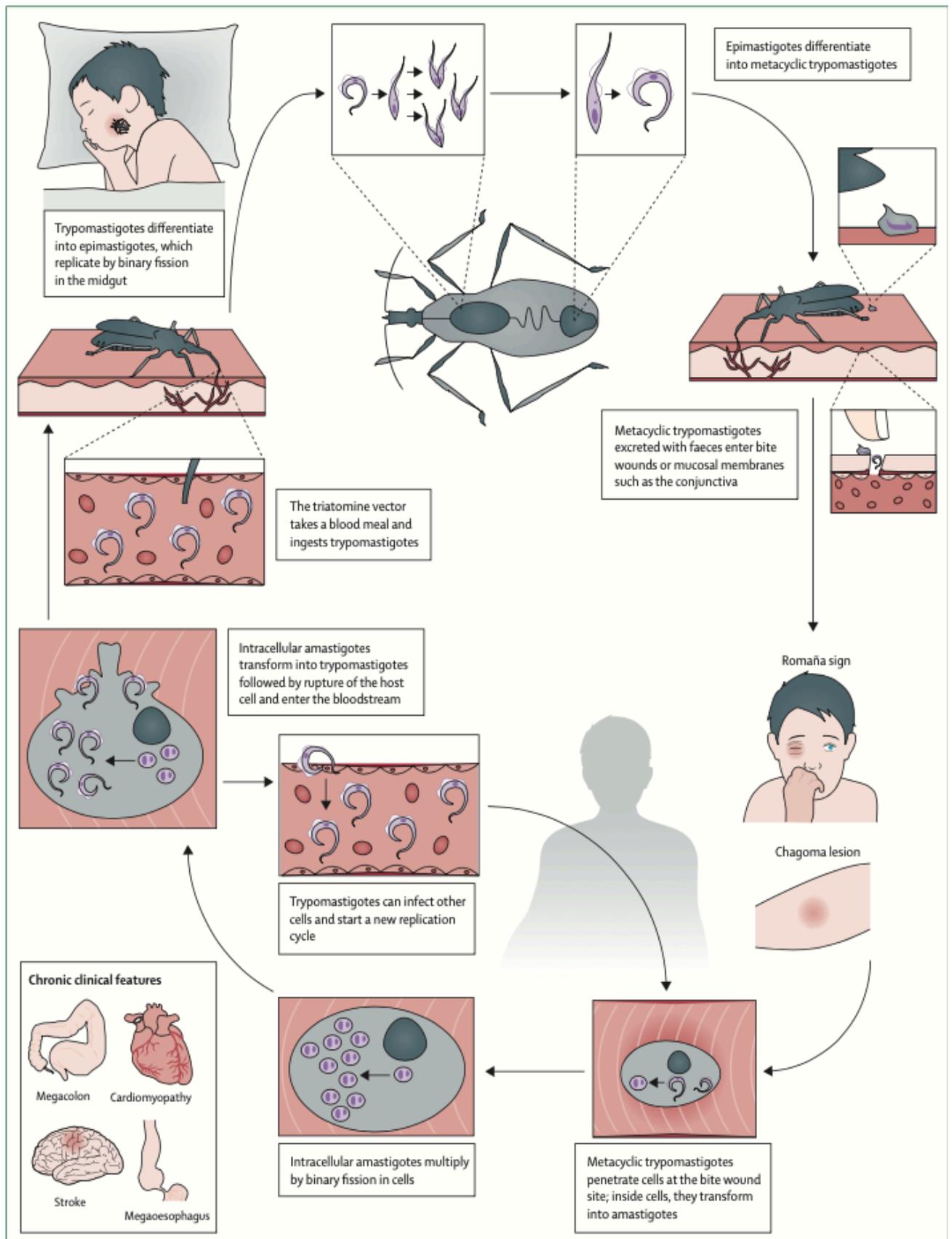


Figura 1: ciclo vectorial de la infección por *Trypanosoma cruzi* [1]

3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de los casos diagnosticados de Enfermedad de Chagas a través de vías de transmisión alternativas a la vía vectorial. Así mismo se estudiarán los nuevos patrones epidemiológicos de la enfermedad, su tratamiento según la vía de transmisión, sus características y diagnóstico. Este trabajo se va a centrar en el estudio de la situación actual de la transmisión congénita, a través de trasplante de órganos, a través de transfusión sanguínea, transmisión vía oral, transmisión a través de lactancia y por accidentes de laboratorio.

4 METODOLOGÍA

Para desarrollar esta memoria se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de los artículos sobre la transmisión de la enfermedad de Chagas en distintas zonas endémicas y no endémicas.

Para encontrar información, he utilizado los agrupadores de artículos científicos 'Medline', 'Pubmed' y 'UpToDate'; aparte del buscador 'Google Scholar', mediante los cuales accedí a considerable información sobre vías de transmisión alternativas a la más conocida, la vía de transmisión vectorial.

Se llevó a cabo una revisión de artículos en inglés, en español y en portugués, tanto de zonas endémicas como no endémicas. En el caso de información de zonas endémicas, también fueron consultados distintos organismos locales, que aportan gran cantidad de información sobre prevalencia y epidemiología.

En cuanto a los casos importados, he revisado en su mayoría artículos en español, procedentes de universidades, hospitales, y otros organismos científicos. Para este tipo de casos también se llevo a cabo una revisión de artículos en inglés, procedentes de organizaciones norteamericanas.

La revisión de artículos publicados comprende aproximadamente los últimos 50 años.

También he consultado sociedades científicas y organizaciones oficiales, como son la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ministerio de Salud y Acción Social argentino, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de Español etc.

Para encontrar toda esta información se han usado los términos: 'Chagas disease', 'Congenital Chagas Disease', 'Chagas Vertical transmission', 'Chagas Oral transmission', 'Chagas Organ Transplantation', 'Diagnóstico Chagas', 'Chagas Laboratory accidents', 'Chronic Chagas and breastfeeding', 'Chagas pregnant and lactating women', 'Prevalencia Chagas', 'Transfussional transmission *Trypanosoma Cruzi*'.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Transmisión congénita

Llamamos transmisión congénita a la infección por *T. cruzi* de forma vertical, es decir, transmisión materno-fetal de la enfermedad.

Aproximadamente un 5% de los niños nacidos de madres que padecen la fase crónica de la enfermedad nacen infectados. Esta vía de transmisión ha aumentado en los últimos años, mientras que otras vías han disminuido bastante gracias al control del vector en zonas endémicas y cribados en bancos de sangre, de hecho, desde 1990 hasta ahora, la prevalencia de la infección por *T. cruzi* ha disminuido de 18 millones a 8 millones gracias a estas medidas [10, 11, 12, 13].

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2006, se dan aproximadamente 15.000 casos de transmisión congénita de *T. cruzi* por año y, después de la transmisión por transfusión de sangre, es la causa más común de contagio de la enfermedad en zonas no endémicas [13, 14, 15].

La transmisión congénita o vertical se puede dar tanto en la fase aguda como en la fase crónica de la enfermedad, aunque, lo normal es que suceda durante la fase crónica de la enfermedad, ya que este contagio tiene lugar en mujeres adultas, que suelen haber contraído la enfermedad hace tiempo.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los bebés que contraen la enfermedad suelen ser pacientes asintomáticos (entorno al 70%), seguidos por una mayoría de sintomatología leve, que puede cursar con: edema, ictericia, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, meningoencefalitis, anemia o trombocitopenia.

Aunque lo más usual es la falta de síntomas o síntomas leves, la enfermedad también puede causar cuadros clínicos graves y la muerte en un 2% de los casos [16].

La transmisión vertical de Chagas también está relacionada con un bajo peso al nacer, prematuridad, muerte neonatal, aborto y placentitis [16, 17].

No se puede prevenir la transmisión de la enfermedad a través de esta vía durante la gestación, pero sí que se puede llegar a una total curación si se realiza un buen diagnóstico.

El proceso de diagnóstico comienza sometiendo a un cribado a las mujeres gestantes que cumplan ciertas características, como son: vivir o haber vivido en una zona con riesgo endémico, antecedentes familiares de transmisión vertical de Chagas, trasplante de órganos en zonas endémicas o transfusión de sangre en zonas endémicas.

La técnica de diagnóstico más segura es un frotis sanguíneo en el cual se pueda apreciar la forma de tripomastigote de *T. cruzi*, esta técnica se puede utilizar en caso de transmisión congénita o en la fase aguda de la enfermedad [14].

Aunque el método anterior sea el más seguro, el principal método de diagnóstico es la determinación de IgG anti *T. cruzi*, para ello se utilizan pruebas serológicas como pueden ser Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), e Inmunofluorescencia indirecta (IFI) [18].

Una vez confirmada la infección en la madre se llevan a cabo distintas pruebas sobre el recién nacido, en caso positivo, se establecerá el tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox.

Si el resultado es negativo, se deben repetir los análisis a los 8 meses de edad del recién nacido, tiempo necesario para que el bebé elimine la IgG transferida de la madre, si estas nuevas pruebas son negativas, se descarta la infección, en caso de que sean positivas, se establece tratamiento [19]. (Figura 2)

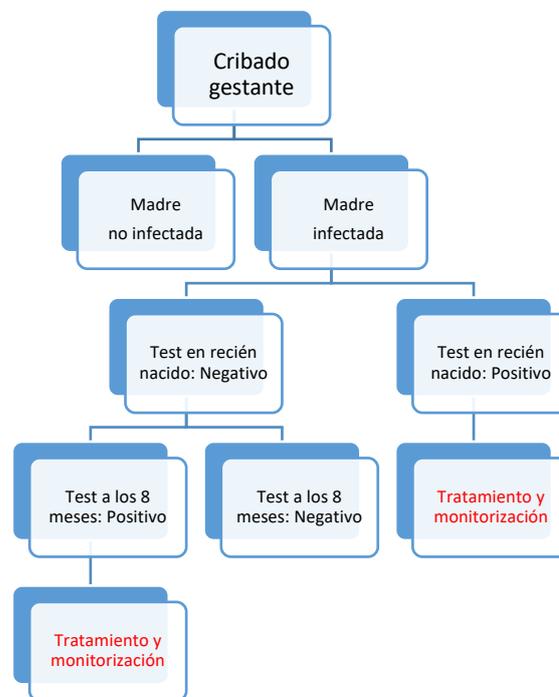


Figura 2: Esquema diagnóstico en recién nacidos con sospecha de infección por *T. cruzi*

En ocasiones, no se da la importancia adecuada a la continuación de los test a los 8 meses de vida del recién nacido, perdiendo así la adherencia y afectando al diagnóstico de la enfermedad.

En los hospitales en los que se lleva a cabo estas pruebas se ofrece a las gestantes información gratuita para concienciar sobre la enfermedad y se expone en que consiste el tratamiento que el recién nacido va a recibir [19].

El tratamiento está siempre recomendado en caso de EC en fase aguda y transmisión vertical de la enfermedad en niños menores de 18 años.

Es importante recalcar la importancia del diagnóstico de mujeres en edad gestante procedentes de zonas endémicas, ya que un tratamiento adecuado previo al embarazo puede evitar la transmisión vertical y las posibles complicaciones que conlleva la enfermedad tanto para la gestante como para el recién nacido [20, 21].

El tratamiento contra *T. cruzi* consiste en dos medicamentos: Benznidazol y Nifurtimox.

Se prefiere generalmente el tratamiento con Benznidazol ya que tiene un perfil más seguro, aunque en niños menores de 14 años durante la fase indeterminada de la enfermedad, si que se puede usar Nifurtimox dando un ratio de curación del 86% frente a un 7-8% en adultos [22, 23].

Por su parte, el Benznidazol presenta una buena proporción de curación en infecciones tempranas por *T. cruzi* y en la fase aguda de la enfermedad, la curación serológica se alcanza

en el 100% de los casos del primer año de vida mientras que, en pacientes durante la fase aguda de la enfermedad, puede alcanzarse hasta el 76% de curación serológica. Estas ratios son mucho más bajas si hablamos de la fase crónica de la enfermedad [24, 25].

Durante la fase aguda de la infección congénita se siguen las siguientes pautas

- Benznidazol: 10 mg/kg/día durante 60 días
- Nifurtimox: 15-20 mg/kg/día durante 60 días

Mientras que durante la fase crónica de la enfermedad en niños la pauta cambia:

- Benznidazol: 5-7,5 mg/kg/día durante 60 días
- Nifurtimox: 8-10 mg/kg/día durante 60-90 días

El tratamiento con estos fármacos en mujeres embarazadas cuyo cribado sea positivo está desaconsejado ya que hay una experiencia limitada con estos fármacos y se desconoce su relación beneficio-riesgo.

Aunque no hay evidencia de teratogénesis, el tratamiento con Benznidazol y Nifurtimox durante el embarazo está relacionado con aberraciones cromosómicas en niños, por lo que se aconseja el tratamiento previo al embarazo.

En caso de no tratar la enfermedad, en aproximadamente el 30% de los casos, la enfermedad evolucionará a su fase crónica [15].

Los factores de riesgo no están excesivamente estudiados, generalmente se analiza la proporción de casos que resultaron positivos frente a los casos posibles, es decir, casos de contagio congénito frente a todas las gestantes enfermas.

Zona estudiada	Riesgo infección congénita
Bolivia	33%
Chaco	50%
Área de baja endemividad	66%

Tabla 2: Riesgo de contagio vía congénita en distintas áreas [15]

Estudios recientes confirman hechos como la existencia de una tendencia familiar en la transmisión congénita de la enfermedad, otros estudios plantean un aumento del riesgo de contagio de la enfermedad en mujeres procedentes de zonas endémicas (Tabla 2). Esto puede estar relacionado con otras modalidades de transmisión del parásito, como por ejemplo el paso transplacentario [26, 27].

En España la prevalencia de la enfermedad es todavía baja, pero se está dando un repunte de casos, en su mayoría relacionados con esta vía de transmisión, que presentan en nuestro país una nueva realidad a la que hacer frente. Es necesario prestar mayor atención a esta patología mediante cribados y otros exámenes durante la gestación. Para establecer unos controles eficientes, se están llevando a cabo durante estos últimos años multitud de estudios, los cuales permitirán en el futuro establecer unos protocolos sanitarios eficaces, cuya presencia comienza a ser necesaria en países que reciben un volumen considerable de migrantes procedentes de áreas con riesgo endémico [15, 5].

5.2 Transmisión a través de lactancia

La transmisión a través de lactancia materna es una vía que no posee un total reconocimiento, es una vía teórica. No obstante, en este trabajo, voy a considerarla, justificándola con los estudios que se han hecho sobre este tema.

La información sobre la transmisión de *T. cruzi* a través de lactancia materna es escasa y no se ha podido demostrar que constituya una vía de transmisión como tal, ya que la conclusión de muchos estudios se basa en que la transmisión durante la lactancia se produce por las heridas o pequeños sangrados que puede presentar la madre enferma en la zona del pezón, ya que no se habían encontrado ninguna de las formas parasitarias de *T. cruzi* en la leche materna como tal, sino que esta leche estaría contaminada debido a los sangrados anteriormente mencionados [28].

Otros estudios defienden el hecho de que la lactancia durante la fase crónica de la madre no supone un riesgo para el lactante, mientras que, si esto sucede durante la fase aguda, el recién nacido está sometido a un riesgo mayor. Este problema puede ser solventado mediante la pasteurización o tratamiento térmico de la leche materna [29].

A continuación, resumo en una tabla los estudios mas importantes que se han realizado para el estudio de esta posible vía de transmisión [30]:

Artículo y año	Fase de la infección	Métodos y resultados	Comentarios
Mazza et al, 1936	Fase Aguda	A los 10 días de nacimiento no se encuentran tripomastigotes en sangre en el bebé. A los 3 meses se diagnostica la fase aguda de la enfermedad de Chagas y se encuentran parásitos en la leche materna.	Puede tratarse de transmisión congénita pero no puede demostrarse. Se puede atribuir la presencia de parásitos al sangrado procedente de pequeñas heridas en la mama.
Medina-Lopes and Macedo, 1983	Fase Aguda	En un examen directo sobre el calostro de una mujer durante su quinta semana de fase aguda no hay presencia de parásitos. En el mismo momento, se realiza una inoculación intraperitoneal a un ratón. Tras el diagnóstico, resulta positivo para EC.	La presencia del parasito se confirma en calostro y leche. No se considera la contaminación de los mismos por sangre ya que no se produjo lactancia y se supone la mama intacta. Se descarta la transmisión congénita.

Artículo y año	Fase de la infección	Métodos y resultados	Comentarios
Medina-Lopes, 1983	Fase Crónica	Se diagnostica fase aguda de EC en el lactante de dos meses, pero se descarta tanto transmisión congénita como vectorial.	No se encuentran parásitos en la leche por lo que se atribuye el contagio al sangrado de la mama.
Bittencourt et al., 1988	Fase Crónica	Se tomaron 101 muestras procedentes de 78 madres distintas. Se inocularon a ratones dando un resultado negativo a EC en todos ellos. Se descarta la transmisión de la enfermedad en 97 niños tanto en el momento del nacimiento como a los 6-24 meses de edad.	De las 78 madres, 5 presentaron parásitos en sangre a las que se les desaconsejó la lactancia en caso de ulceración de la mama.
Shikanai-Yasuda et al., 1990	Fase Crónica	Se encuentran parásitos en sangre en dos infantes de 3 meses y 9 meses de edad respectivamente. Padeían la fase aguda de la enfermedad.	No se considera la transmisión vectorial ya que las condiciones del estudio estaban centradas en área urbana. No se investigó la transmisión congénita. El lactante de 9 meses recibió leche contaminada por sangre debido a fisuras en el pezón materno.
Amato Neto et al., 1992	Fase Crónica	Toma de muestras de calostro y leche en 40 mujeres durante la fase aguda de EC.	Ninguna muestra fue positiva para <i>T. cruzi</i> .
Rassi et al., 2004	Fase Crónica	Se estudiaron dos niños de 2 y 5 años obteniendo resultado positivo para EC en ambos.	Se descarta la transmisión vectorial y se considera la vertical. Aunque ambos fueron amamantados por una madre positiva a <i>T. cruzi</i> , no se considera factor determinante, ya que es una vía de transmisión no demostrada.

Tabla 3: Resumen de artículos publicados sobre transmisión a través de lactancia

De todos estos artículos se puede concluir que no es una vía de transmisión definitiva, sino que sigue en estudio y en ella interfieren factores que todavía se desconocen y que podrían ser atribuibles a distintas capacidades infectivas de los parásitos [27].

De todas formas, la leche materna, debido a su alto contenido en nutrientes y a la temperatura corporal, supone un buen medio de transmisión para el parásito.

El tratamiento de EC durante la lactancia es seguro y aconsejable. Tanto el Nifurtimox como el Benznidazol se excretan en leche materna de forma escasa y no se han observado problemas en lactantes, considerándose compatible el tratamiento con la lactancia [31].

Esta información pertenece a estudios recientes, ya que en el pasado se desaconsejaba el uso de estos fármacos durante la lactancia teniendo en cuenta que para una madre que padece la fase crónica, la medicación no es inmediatamente necesaria. En caso de que la gestante padezca la fase aguda de EC, se desaconseja la lactancia o, se aconseja someter la leche a tratamientos térmicos que garanticen una leche libre de parásitos [1, 29]

5.3 Transmisión por transfusión sanguínea

La transmisión transfusional tiene lugar a través de la inoculación de tripomastigotes directamente al torrente sanguíneo mediante un donador generalmente asintomático que desconoce que padece la enfermedad.

El riesgo de transmisión no se da sólo en caso de sangre, sino también de sus hemoderivados, como eritrocitos, plaquetas y leucocitos. El contagio transfusional es responsable de aproximadamente un 10% de los casos mundiales [7].

Según un estudio de Schmunis, proponiendo un país hipotético con 30 millones de habitantes con un 8% de población infectada, suponiendo la transfusión de 600.000 unidades de sangre al año, de estas últimas, unas 48.000 estarían contaminadas por *T. cruzi* produciendo unos 8.800 casos de EC debidos a esta vía de transmisión [7].

La probabilidad del contagio depende también de distintos factores, como del número de parásitos inoculados, el volumen de sangre transfundido y de la enfermedad de base del paciente. Entre estos factores cabe destacar el riesgo que suponen las enfermedades de base, un hemofílico recibe muchas más transfusiones de sangre a lo largo de su vida, obteniendo así un riesgo mayor de contagio. Esta probabilidad aumenta al tratarse de zonas endémicas. En Argentina (considerada zona endémica), un paciente hemofílico recibe aproximadamente 30 transfusiones de sangre a lo largo de su vida, resultando el 50% de ellos contagiados por EC durante este proceso [32].

Dada esta situación, los distintos países de zonas endémicas pusieron en marcha controles en los bancos de sangre, cuyo objetivo es realizar test de una sensibilidad de aproximadamente el 100% para poder detectar muestras de sangre contaminadas, en estos casos se pueden realizar hasta dos test para detectar muestras potencialmente positivas que en alguno de los test dieran resultados negativos [32, 33].

El establecimiento de leyes y vigilancia sanitaria en todos los países latinoamericanos a partir de 1998 ha dejado como resultado una menor prevalencia de contagio transfusional.

Debido a los movimientos migratorios, esta situación atraviesa fronteras, llegando a países como Estados Unidos, Canadá, España, Alemania, etc. Los cuales han tenido que instaurar unos protocolos sanitarios para controlar el cribado de donantes procedentes de zonas endémicas. En España, según el Real Decreto 1088/2005, entre otras muchas pruebas se han de llevar a cabo detecciones de agentes infecciosos, entre ellos: Sífilis, Hepatitis B, C, VIH y otras pruebas dependiendo del origen del donante [34].

En caso de la transmisión transfusional, el periodo de incubación toma entre 20 y 100 días, pudiendo resultar en un cuadro inespecífico o con ausencia de sintomatología seguido de una

leve anemia, este cuadro remite a los pocos días, aún sin tratamiento. Esta vía de transmisión presenta un mejor pronóstico en comparación con las demás vías. El diagnóstico definitivo se da mediante examen directo de la sangre del paciente, siendo positivo al encontrar presencia de tripomastigotes [35].

5.4 Transmisión vía oral

La primera documentación que reconoce esta vía de transmisión se da en 1965, en Brasil, cuando 17 personas enferman a la vez de forma repentina. Al no poder achacarse este hecho a la vía vectorial, se consideró la posibilidad de que esta situación se diera por el consumo de alimentos contaminados.

Esta vía de transmisión es la vía más importante en zonas endémicas, ya que la vía vectorial y la vía congénita están siendo controlada gracias a los protocolos asistenciales y sanitarios que se están estableciendo en estas zonas, mientras que la transmisión vía oral es mucho más difícil de controlar, siendo aproximadamente el 50% de los casos de la enfermedad en la Amazonia de Brasil [36, 37].

Este tipo de transmisión se da principalmente de las siguientes formas:

- Ingestión de alimentos contaminados por triatominos.
- Ingestión de alimentos contaminados por deyecciones de triatomo.
- Ingesta de animales de caza infectados.
- Ingesta de alimentos contaminados por deyecciones de marsupial.

Estas posibilidades de transmisión son conclusiones de las evidencias recogidas por Tosso M. Alberto et al. [36]:

- En 1999 en Colombia se dieron 22 casos, 3 de ellos fallecidos por un cuadro febril prolongado con diversas sintomatologías. Se tomaron pruebas de uno de los 22 enfermos, obteniendo como resultado alteraciones en el miocardio debidas a EC. Este brote se produjo por una probable contaminación de vino de palma con *T. cruzi*.
- De 1968 a 2005 estudios en la Amazonia achacan múltiples casos de contagio debido a la ingestión de zumo de açai, esta es una zona endémica donde la presencia del vector abunda, por lo que triatominos infectados fueron machacados a la hora de hacer el jugo y posteriormente consumidos.
- Brasil, 2005, en una zona no endémica se dan simultáneamente 24 casos de EC aguda por consumo de jugo de caña contaminado con deyecciones de triatominos infectados.
- En 2006, en una zona endémica de Brasil se notificaron unos 94 casos de EC, de los cuales 6 resultaron mortales, todos ellos se achacaron a la presencia de triatominos contaminados o sus deyecciones en zumos de caña o açai.
- En Venezuela, en 2007 se dio un brote en un colegio que afectó a multitud de alumnos y profesores, de los cuales 3 fallecieron. Este contagio pudo producirse por consumo de zumo de Guayaba contaminado, se dieron nuevos casos similares en 2009 en una zona cercana de Venezuela.
- En 2009 en Colombia se da un caso de hipotético contagio vía oral. Se considera hipotético porque no se encontró ningún signo de puerta de entrada, pero los afectados presentaban una clara miocarditis chagásica, se trataba de un grupo de soldados que habían frecuentado una zona selvática.

- En una zona de Argentina se atribuyó la muerte de un niño de 12 años a una insuficiencia cardiaca cuyo origen era una miocarditis producida por *T. cruzi*, ese niño había consumido días antes carne proveniente de vizcachas y agutíes, los cuales se tratan de animales reservorio del vector.

País	Alimento Implicado
Brasil	Zumo de caña
Brasil	Zumo de açai
Venezuela	Zumo de Guayaba
Colombia	Vino de Palma
Argentina y Ecuador	Carne de caza

Tabla 4: alimentos implicados en transmisión de EC vía oral según país [36]

De todos estos estudios podemos sacar como conclusión las distintas posibilidades de contagio vía oral citadas anteriormente. Otra conclusión que se puede sacar de los mismos es la prevalencia de esta forma de transmisión en gran parte de América Latina.

Este tipo de transmisión es común durante los meses de verano, mientras los cuales prolifera el vector causante de la infección, aumentando así la contaminación del medio natural con sus deyecciones. Por ejemplo, en zonas endémicas como Brasil, se produce un 70% de los contagios de EC durante los meses de calor [37, 38].

El contagio vía oral de EC es el que probablemente peor pronóstico tiene, produciéndose un desarrollo rápido de la enfermedad, manifestándose en muchos casos con cuadro febril y sintomatología inespecífica (como pueden ser vómitos, edema periorcular, mialgias, tos, esplenomegalia, hepatomegalia, hemorragia digestiva) y una miocarditis chagásica aguda que puede llevar a la muerte, en este caso el pronóstico es peor cuanto menor es la edad del paciente [39, 1].

En esta vía de transmisión, el parásito ha de adherirse a las mucosas esofágicas, gástricas e intestinales y posteriormente atravesarlas. Este hecho se da gracias a una glicoproteína que actúa como molécula de adhesión: gp82. Algunas cepas de *T. cruzi* en su estado metacíclico presentan estas glicoproteínas que, por un mecanismo mediado por calcio tienen capacidad de atravesar la mucosa gástrica, produciendo la infección (Figura 3). Otras cepas pueden presentar otra glicoproteína llamada gp30, similar a la anterior, pero no tiene afinidad con la mucosa gástrica, por lo que la capacidad infectiva de las cepas que la presenten será mucho menor [39, 40].

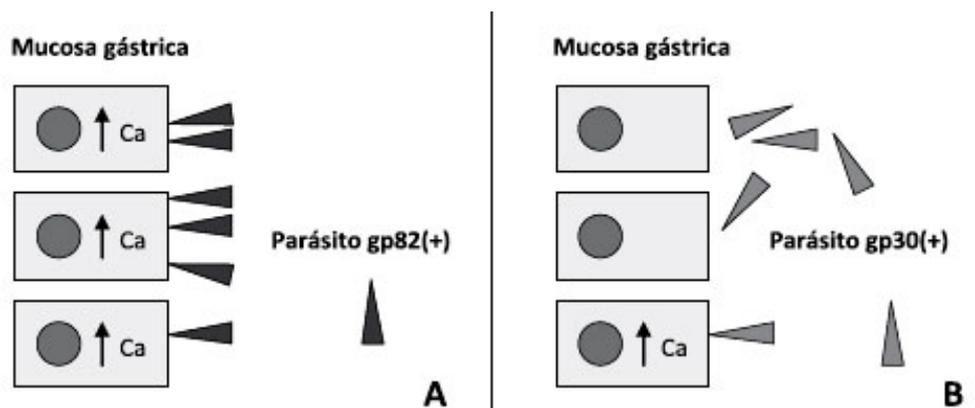


Figura 3: distintas moléculas de adhesión en *T. cruzi* [36]

Dada la gravedad de esta forma de contagio, el tratamiento antiparasitario ha de comenzar lo antes posible, se utilizan las siguientes dosis, muy similares a las usadas cuando se da el contagio vía vectorial [1]:

Adultos:

- Benznidazol: 5-10 mg/kg/día durante 60 días
- Nifurtimox: 10-15 mg/kg/día durante 60-90 días

Niños (menores de 12 años):

- Benznidazol: 10 mg/kg/día durante 60 días
- Nifurtimox: 15 mg/kg/día durante 60 días

La prevención es compleja, debido a que el vector es un poblador natural de las zonas endémicas [36].

En nuestro país, esta vía de transmisión no constituye un problema, ya que España es una zona no endémica libre de la presencia del vector y parásito.

5.5 Transmisión por trasplante de órganos

La infección por *T. cruzi* mediante trasplante de órganos sólidos (pulmón, riñón, hígado) es posible, y de hecho es una vía a tener en cuenta en áreas endémicas y no endémicas.

En estos casos hay dos situaciones posibles, donante enfermo o receptor enfermo. Ambas suponen un tema de debate y experimentación.

En cuanto a los receptores enfermos, siempre corren el riesgo de reactivación de la enfermedad durante la inmunosupresión post-trasplante. Esta reactivación, en caso de tener lugar, sucede durante el primer año después del trasplante con una incidencia de entre el 15-35%. El trasplante de riñón es uno de los más practicados y de los que se tienen más cifras: durante el *World Transplant Congress* en 2006, se comunicó que se dio reactivación en 5 de 31 trasplantes de riñón, mientras que años más tarde, en 2010, en el *International Congress of The Transplantation Society* se concluyó reactivación en 10 de 58 pacientes trasplantados. En estos casos, la reactivación se caracteriza por un parasitemia asintomática, pudiendo estar acompañada por paniculitis [41].

Uno de los órganos con más problemática es el corazón, ya que es el principal órgano afectado durante la enfermedad de Chagas crónica, manifestándose con una insuficiencia cardíaca

severa. El principal tratamiento es el trasplante del órgano, que ha demostrado ser la única solución en casos muy avanzados de la enfermedad, en estos casos, la reactivación se dio en el 26,5% de los casos, produciéndose durante el primer año después del trasplante y siendo comunes las recaídas [41, 42].

Los órganos provenientes de pacientes infectados por *T. cruzi* también pueden ser donados, a excepción del corazón. Mientras se mantenga la profilaxis post-trasplante, es probable que la infección no se transmita al receptor, un 19% de pacientes resultaron infectados después de recibir un trasplante, y fueron curados en su totalidad con las medidas farmacológicas necesarias [41].

En un estudio llevado a cabo en distintos hospitales de Barcelona (2013), se implantaron en dos pacientes distintos riñones que provenían de una paciente positiva para *T. cruzi*. Se usaron los órganos de la paciente al presentar baja parasitemia y ausencia de síntomas. Los riñones fueron trasplantados a dos varones de 58 y 51 años respectivamente, ambos recibieron la misma profilaxis post-trasplante, que consistía en administración de 175 mg de Benznidazol cada 12 horas durante tres semanas. Se sometió a ambos a las mismas pruebas diagnósticas cada poco tiempo. Ninguno de los dos pacientes llegó a desarrollar la infección.

Se pudo concluir así que mediante pruebas parasitológicas o serológicas pertinentes y una profilaxis adecuada, se puede evitar que el paciente receptor de órganos llegue a no desarrollar la infección [43].

Cabe decir que en países no endémicos que reciben altos índices de migración, como Estados Unidos o España, se llevan a cabo pruebas serológicas si hay riesgo endémico por parte del donante. Se llevan a cabo dos pruebas serológicas, teniendo que dar negativas ambas. En algunos casos, previa donación, los donantes infectados reciben un tratamiento antiparasitario con el objetivo de evitar la infección, en cualquiera de los casos planteados en este apartado, el fármaco de elección es el Benznidazol, dejando el Nifurtimox para aquellos pacientes que no presentan una buena tolerancia al Benznidazol [41, 42].

5.6 Transmisión por accidentes de laboratorio

La transmisión de EC a través de accidentes de laboratorio es una de las vías de contagio menos comunes, aunque no por ello es menos importante.

La forma mas habitual de contagio se produce por una punción accidental con las agujas utilizadas para inocular a los animales. En estudios, se exponen distintos casos: en uno de ellos se produce un pinchazo accidental, desarrollando Chagoma y sintomatología a los 24 días. En este ultimo estudio se describieron 15 casos, 6 de ellos estaban relacionados con punciones accidentales.

Pero esta no es la única forma de contagiarse en un laboratorio: un investigador desarrolló la infección al ser mordido en un dedo por uno de los ratones control, en otro estudio, un investigador derramó una solución con tripomastigotes sobre una zona de piel algo escamada, desarrollando la enfermedad. En prácticamente todos los casos revisados, los accidentados desarrollaron una fase aguda sintomática de la enfermedad y fueron tratados con los fármacos habituales: Nifurtimox y Benznidazol [44].

Otros estudios también afirman que se puede producir contagio a través de la conjuntiva al producirse aerosoles durante la centrifugación de muestras contaminadas [45].

6 CONCLUSIONES

- La enfermedad de Chagas en el pasado se encontraba confinada en áreas endémicas rurales. En la década de los 80, comenzaron las migraciones hacia las zonas urbanas, alejándose la población del ámbito rural y perdiendo así importancia la transmisión vectorial de la enfermedad. Al mismo tiempo, los nuevos flujos migratorios internacionales han supuesto un cambio en la epidemiología de la enfermedad, llegando a Estados Unidos, Canadá y Europa sobre todo, obligando a estos países a establecer un protocolo de actuación para controlar la prevalencia de esta enfermedad, que cada día es más común en estas zonas.
- En zonas endémicas, la forma de transmisión oral es la más preocupante. Los casos producidos por contagios vía vectorial han disminuido mucho gracias a los planes de prevención que se han desarrollado en los distintos países de Latinoamérica. A su vez, el contagio por transfusión sanguínea y trasplante de órganos está siendo más controlado, ya que se han establecido protocolos y legislación sanitaria que consiguen disminuir de forma eficaz el número de casos. También un factor a tener en cuenta es la facilidad de contagio a través de esta vía que, sumado a un diagnóstico más accesible, explica el incremento de casos.
- España es uno de los países que recibe mas inmigrantes procedentes de América Latina, siendo las provincias de Madrid, Cataluña, Murcia y Andalucía en las que más casos se están registrando de esta patología. En nuestro país, las formas de transmisión más comunes son la transmisión congénita y mediante transfusiones sanguíneas. Debido a esto, se lleva a cabo un control de la transmisión del parásito mediante pruebas de cribado en bancos de sangre, pero todavía se está trabajando en muchos hospitales españoles en la instauración de protocolos sanitarios para evitar la transmisión vía congénita. De todas formas, la prevalencia de esta enfermedad en España todavía es bastante baja comparado con áreas endémicas, aunque eso no evita la necesidad de establecer protocolos adecuados.
- Es vital dar a esta enfermedad la importancia que tiene. La enfermedad se propaga por zonas donde no había existido en el pasado y resurge en otras donde se había incrementado el control. A nivel mundial se debe fortalecer la vigilancia epidemiológica, se deben establecer protocolos de prevención primaria en la vía de transmisión congénita, cribados en bancos de sangre y sobre todo facilitar el acceso al diagnóstico y al tratamiento a escala mundial.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018; 391:82.
2. Bern C. Chagas Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:456.
3. Yamagata Y, Nakagawa J. Control of Chagas Disease. *Adv Parasitol* 2006; 61: 129-65
4. Bern C, et al. Chagas disease: Epidemiology and prevention. 2019.
5. Organización Mundial de la Salud. La enfermedad de Chagas (trypanosomiasis americana). [Consultado en enero 2020].
6. Romay-Barja M et al. Chagas screening and treatment among Bolivians living in Madrid, Spain: The need for an official protocol. Marzo 2019.
7. Jörg M, Storino R. La enfermedad de Chagas en el siglo XXI. Consenso para una asignatura pendiente. *Revista Argentina de Cardiología* Vol. 70. 2002.
8. Murcia L, et al. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. 2013.
9. Caballero ZC, Sousa OE et al. Evaluation of serological test to identify *Trypanosoma cruzi* infection in humans and determine cross-reactivity with *Trypanosoma rangeli* and *Leishmania* spp. *Clin Vaccine Immunol* 2007.
10. Caryn Bern, Verasategui M, LaFuente C, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* Transmission in Santa Cruz, Bolivia.
11. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Montevideo, Uruguay: Organización Panamericana de la salud; 2006.
12. Dias JC, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. 2002.
13. Carlier Y, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas Disease: an update. 2015
14. WHO. Control of Chagas Disease: second report of the WHO expert Committee. WHO technical report series, 905. Geneva: World Health Organization, 2002.
15. Del Pino M, Croll O. enfermedad de Chagas, transmisión maternofetal y experiencia recogida en nuestro centro. 2006.
16. Sartori MJ, Pons P, Mezzano L, Lin S, et al. *Trypanosoma cruzi* infection induces microfilament depletion in human placenta syncytiotrophoblast. 2003.
17. Luciana O, W. Andrew A, W Andrews N. The *Trypanosoma cruzi*-host-cell interplay: location, invasion, retention. *Nat Rev Microbiol* 2005.
18. Manual para la atención del paciente infectado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social. Secretaría de Programas de Salud, Argentina 1998.
19. Departamento de Biología Molecular y Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Paraguay. 2009.
20. Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Davila MJ, et al. Risks factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic county. 2013
21. Fabbro DL, Danesi E et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas.
22. Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002.
23. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, et al. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease residing in a low endemicity area of Argentina. 2004.

24. Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, et al. Treatment of congenital Chagas disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. 1998
25. Cancado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem inst Oswaldo Cruz* 1999.
26. Sanchez Negrette O et al. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection induces microfilament depletion in human placenta syncytiotrophoblast. *Placenta* 2003.
27. Zaidenberg M. Congenital Chagas disease in the province of Salta, Argentina, years 1980-1997. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999.
28. Bittencourt Achiléa L, Sadigursky Moisés, Silva Antusa A, et al. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feeding. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1988.
29. Ferreira CS, Martinho PC, Amato Neto V, Cruz RR. Pasteurization of human milk to prevent transmission of Chagas disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001.
30. Norman F.F, López-Vélez R. Chagas Disease and Breast-feeding. *Emerging Infectious Diseases*. Vol 19, No. 10. 2013.
31. www.E-lactancia.org/breastfeeding. [Página consultada en Enero 2020].
32. Schumis Gabriel A. Prevention of Transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 1999
33. Schumis Gabriel A. Riesgo de la Enfermedad de Chagas a través de transfusiones en las Américas. Oficina Sanitaria/Panamericana/Organización Mundial de la Salud, Washinton DC. EEUU. 1999
34. 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 Cosumo. Madrid, 2005.
35. Bergoglio RM. Enfermedad de Chagas postransfusional. *Rev Med Córdoba*. 1965.
36. Tosso M Alberto, Vial U Felipe, Galanti Norbel. Transmisión de la enfermedad de chagas por vía oral. *Revista Médica Chile*.
37. Dias JC. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas carcateristicas bio-ecológicas, como agente de enfermedades transmitidas por alimentos. *Rev Soc Bras Méd Trop* 2006.
38. Barbosa PRB. The oral transmission of Chagas' disease: An acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int J Cardiol* 2006.
39. Yoshida N. *Trypanosoma cruzi* infection by oral route How the interplay between parasite and host components modulates infectivity. *Parasitol Int* 2008
40. Neira I, Silva FA, Cortez M, Yoshida N. Involvement of *Trypanosoma cruzi* Trypomastigote Surface Molecule Gp82 In Ahesion To Gastric Mucin and Invasion of Epithelial Cells. *Infect Immun* 2003.
41. Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium, Casadei D, Chagas' disease and solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2010.
42. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008.
43. Márquez E, et al. Enfermedad de Chagas y donación renal. *Revista de Nefrología. Órgano oficial de la Sociedad Española de Nefrología*. 2013.
44. Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev*. 2001
45. Prata A, Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet*. 2001.