

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Manejo de la Enfermedad de Chagas. Desafíos actuales y experiencia de 10 años en la consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario de Cruces

Egilea/Autor/a:
Javier Merino Bustinduy
Zuzendaria/Director/a:
Ane Josune Goikoetxea

© 2022, Javier Merino Bustinduy

Leioa, 2022ko apirilaren 26a /Leioa, 26 de abril de 2022

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mi tutora la Dra. Josune Goikoetxea, jefa de la unidad de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario de Cruces, por haberme ayudado y guiado durante todo el proceso y por abrirme las puertas al mundo asistencial de las enfermedades tropicales infecciosas, algo que me apasiona.

Manejo de la Enfermedad de Chagas. Desafíos actuales y experiencia de 10 años en la consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario de Cruces

Investigadora principal: Dra. Ane Josune Goikoetxea Agirre. Responsable del diseño del estudio, identificación y anonimización de los episodios, diseño de la base de datos, análisis de los datos, diseño y aprobación final del manuscrito.

Co-investigador: Javier Merino Bustinduy. Co-responsable del diseño del estudio, diseño y creación de la base de datos, introducción de los datos ya anonimizados, análisis de los datos, redacción y aprobación final del manuscrito.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas; epidemiología; no endémico; fase crónica asintomática; cardiopatía chagásica; embarazo; triatomino; PCR; benznidazol

RESUMEN

Introducción: Considerada una enfermedad tropical desatendida (ETD), la enfermedad de Chagas continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico para los profesionales de la salud. Causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, los constantes flujos migratorios propiciados por el fenómeno de globalización han dado lugar a un cambio en el panorama de la enfermedad que ha pasado de ser endémica del continente sudamericano a suponer una demanda asistencial cada vez mayor en zonas no endémicas como Europa.

Objetivos: El objetivo principal es conocer las características clínico-epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas en el Hospital Universitario de Cruces desde la creación de la Consulta de Medicina Tropical en 2011 hasta diciembre de 2021.

Resultados: De los 295 pacientes diagnosticados 236 eran mujeres (80%) y 59 hombres (20%). La edad media poblacional al momento del estudio fue de 45,69 años (+/- 9,74). Respecto a la procedencia, 255 pacientes eran bolivianos (86,44%), 10 paraguayos (3,39%) 2 argentinos (0,68%), 2 colombianos (0,68%), 2 nicaragüenses (0,68%) y 1 brasileño (0,34%). La media del tiempo transcurrido por los pacientes fuera de la zona endémica hasta consultar fue de 9,45 años (+/-4,21). El 70,85% de los pacientes refirieron contacto con triatominos y transmisión vectorial muy probable; el 13,90% no recordaba contacto con vinchucas siendo posible la transmisión vertical, aunque no es descartable la transmisión vectorial al proceder de zonas endémicas con transmisión vectorial por triatomo activa. No hay datos recogidos para el 15,25% restante. El 23,05% fue diagnosticado en su país de procedencia y el 73,90% tras su llegada a España. La edad media a la que se realizó el diagnóstico fue de 36,6 años (+/- 10,27). El 68,47% se diagnosticaron por solicitud de serología del paciente y el 31,53% en programas de cribado de embarazo. El 100% de los pacientes se encontraban en fase crónica: el 96,62% en fase crónica asintomática y el 3,38% con datos de afectación orgánica. La prevalencia de cardiopatía chagásica fue del 2,71% y la de afectación exclusivamente digestiva del 0,68%. La PCR fue negativa para el 72,2% y positiva para el 12,2%. Se ofertó tratamiento con benznidazol casi al 100% de los pacientes, explicando la evidencia

existente respecto a ello: el 52,54% aceptaron ser tratados y el 42,71% rehusaron. 55 pacientes (el 35,48% de los pacientes tratados) tuvieron efectos adversos. De ellos 22 tuvieron que abandonar el tratamiento y 33 continuaron tras ajustar con antihistamínicos y corticoides o programas de desensibilización al fármaco.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes atendidos en la consulta son inmigrantes procedentes de países endémicos contagiados en su mayoría por transmisión vectorial y en la fase crónica de la enfermedad. La población femenina es considerablemente mayor que la masculina y la nacionalidad predominante es la boliviana. Los programas de cribado son fundamentales en la detección de casos asintomáticos y han demostrado ser costo-efectivos dada la alta mortalidad de la cardiopatía chagásica. El tiempo que los pacientes infectados transcurren fuera de su zona endémica hasta que consultan es prolongado y las tasas de infradiagnóstico muy altas. La prevalencia de enfermedad crónica sintomática y miocardiopatía chagásica en el HUCruces es menor que las prevalencias reportadas en países endémicos y en otros estudios publicados en Europa. Aunque el balance riesgo-beneficio del tratamiento con benznidazol no está claro en la fase crónica, se recomienda a pacientes < 50 años en fase crónica indeterminada o con cardiopatía leve-moderada.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. DEFINICIÓN, CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN	2
1.2. DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA.....	3
1.3. CLÍNICA.....	6
1.4. DIAGNÓSTICO.....	8
1.5. DIAGNOSTICO DE COMPLICACIONES CLÍNICAS	10
1.6. TRATAMIENTO	11
1.7. FUTURO Y NUEVAS TERAPIAS	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS	14
2.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	14
2.2. VARIABLES ESTUDIADAS.....	15
2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
2.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	15
2.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	16
3. RESULTADOS.....	17
3.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN MUESTRAL	17
3.2. LUGAR DE PROCEDENCIA	19
3.3. AÑOS FUERA DE ZONA ENDÉMICA.....	20
3.4. TRANSMISIÓN	21
3.5. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS.....	22
3.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	24
3.7. PRUEBA PCR Y TRATAMIENTO	25
4. DISCUSIÓN	26
5. CONCLUSIONES.....	31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ANEXO 1. Tabla resumen de resultados

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad producida por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Más de 100 años después de su descubrimiento en 1909, los escasos avances en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad han supuesto que la enfermedad de Chagas continúe siendo un reto para los profesionales de la salud.

La prevalencia estimada de enfermedad de Chagas en 2021 en países latinoamericanos fue de 6-7 millones de infectados¹. A pesar de esta prevalencia que sigue siendo muy elevada, los recursos destinados a su cobertura sanitaria e investigación continúan siendo muy limitados por lo que es considerada por la OMS como una de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD)¹.

Sin embargo, los constantes flujos migratorios y el fenómeno de globalización han supuesto un importante cambio en el panorama de la enfermedad pues implican la ruptura de la barrera del endemismo y la convierten en un problema emergente en regiones no endémicas como Europa^{2,3}. España cuenta con 55.000 casos estimados de enfermedad de Chagas y actualmente es el primer país europeo en esta estadística y el segundo no endémico del mundo tras Estados Unidos (300.000 casos). El aumento de la demanda asistencial en estos países se ha visto reflejado en un incremento notable del número de investigaciones y publicaciones y la enfermedad de Chagas se ha destapado en los últimos años como un tema de gran relevancia y progresión en el ámbito de las enfermedades infecciosas.

Muchos son los retos que se atisban a corto-medio plazo para mejorar la calidad asistencial y el pronóstico de la enfermedad de Chagas: la optimización de identificación de factores de riesgo para afectación visceral, la búsqueda de marcadores fiables de seguimiento de la evolución crónica o el desarrollo de nuevos tratamientos más efectivos que los actualmente disponibles, especialmente para pacientes con afectación crónica³.

1.1. DEFINICIÓN, CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una infección causada por el *Trypanosoma cruzi*, un protozoo unicelular en cuyo ciclo vital participan más de 100 especies diferentes de mamíferos y entre las cuales se encuentra el ser humano^{4,5}. El vector que lo transmite es el triatomino (*Triatoma sp.*) un insecto hematófago también conocido como vinchuca o chinche besucona. A pesar de que se han identificado hasta 130 especies diferentes de triatomino, tan solo unos pocos de ellos ejercen como vectores siendo los más importantes *Triatoma infestans* (históricamente el más relevante), *Rhodnius prolixus*, y *Triatoma dimidiata*⁵. La particularidad de este insecto es que su hábitat natural se distribuye por gran parte de América latina (especialmente Sudamérica) confirmando a la enfermedad de Chagas un marcado carácter endémico. Además, los triatominos viven en las grietas y hendiduras de las casas de mala calidad de las zonas rurales por lo que la prevalencia de la enfermedad de Chagas es considerablemente más alta en estas zonas socioeconómicamente más pobres⁶.

El ciclo celular del *T. cruzi* es ciertamente complejo. Cuando un triatomino que porta al protozoo pica a un mamífero para alimentarse de su sangre puede defecar cerca de la picadura heces contaminadas con dicho protozoo. Si las heces entran en contacto con alguna puerta de entrada como puede ser la propia picadura o alguna mucosa como la conjuntiva del ojo, el parásito penetra al interior del organismo huésped. Una vez en el organismo del mamífero, el parásito invade las células cercanas al sitio de inoculación adquiriendo la forma intracelular (amastigote) que provocará daño directo e indirecto a los tejidos. El amastigote se multiplica dando lugar a tripomastigotes. Los tripomastigotes se liberan a la circulación sanguínea para continuar infectando células de diferentes tejidos, afectando principalmente al corazón y el intestino. Cuando un nuevo triatomino vuelve a picar al mamífero infectado y se alimenta de su sangre que contiene tripomastigotes, los parásitos que ingiere maduran y se multiplican en el intestino del insecto perpetuando el ciclo^{4,7}.

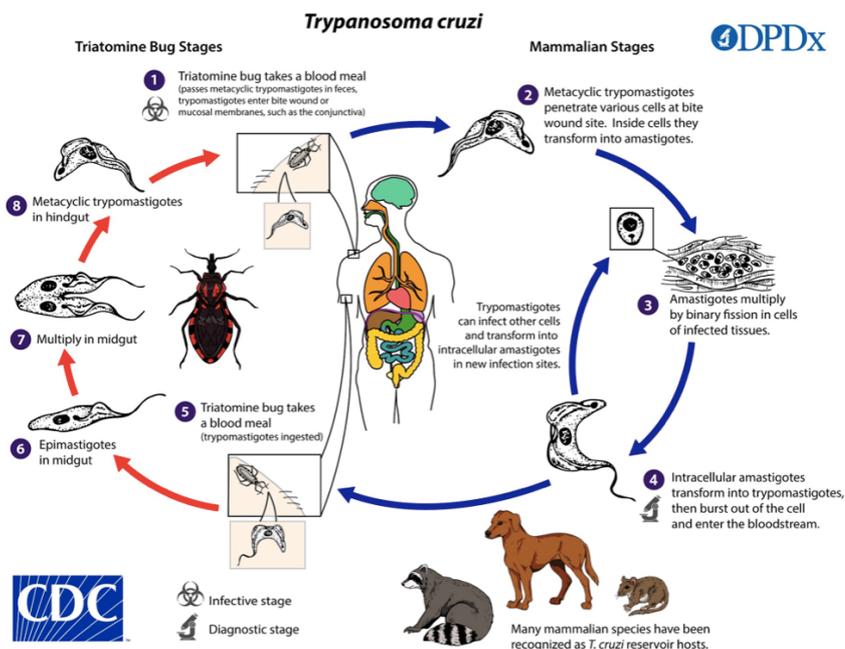


Figura 1. Ciclo vital del triatomino. Reproducido de: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. DPDx: Tripanosomiasis americana. Fuente de imagen obtenida de: <http://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisAmericana/index.html>

Además de la transmisión vectorial, sin lugar a dudas el mecanismo de transmisión más importante, el *T. cruzi* también puede transmitirse a través de otras vías:

- Transmisión iatrogénica: La transmisión ligada a transfusiones de sangre infectada con *T. cruzi* es la segunda vía de transmisión más importante en el mundo^{2-5,7,8}. La transmisión iatrogénica también puede estar originada por alotrasplantes. La tasa de transmisión iatrogénica es de entre el 10 y el 25%³.
- Transmisión vertical^{2-5,7,8}: La tasa de transmisión de una madre infectada al feto es de entre el 1 y 10%³.
- Transmisión oral: Esta es una forma de transmisión descrita más recientemente y ligada a la ingesta de alimentos contaminados. Suelen dar lugar a brotes^{4,8}.

1.2. DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA

Tradicionalmente, la enfermedad de Chagas siempre ha sido considerada una enfermedad endémica del continente americano (concretamente de las regiones rurales de América latina) dado que es el hábitat natural del triatomino, principal transmisor de la enfermedad. Sin embargo, los flujos migratorios que conlleva el

fenómeno de globalización han supuesto la apertura de fronteras de la enfermedad, alcanzando todos los continentes y afectando a regiones entre las cuales destacan Estados Unidos, Canadá y Europa^{2,4}. Ello, unido a los procesos de urbanización y éxodo rural de los países tradicionalmente endémicos¹, la enfermedad está sufriendo una importante evolución en cuanto a su distribución demográfica.

Según las últimas estimaciones realizadas por la OMS, actualizadas el 1 de abril de 2021, entre 6 y 7 millones de personas están infectadas por *T. cruzi* en los 21 países de América Latina: Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guayana francesa, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela¹. Los países con más casos estimados serían Bolivia (con una prevalencia estimada del 25%), Argentina, Brasil y México^{2,4,6}.

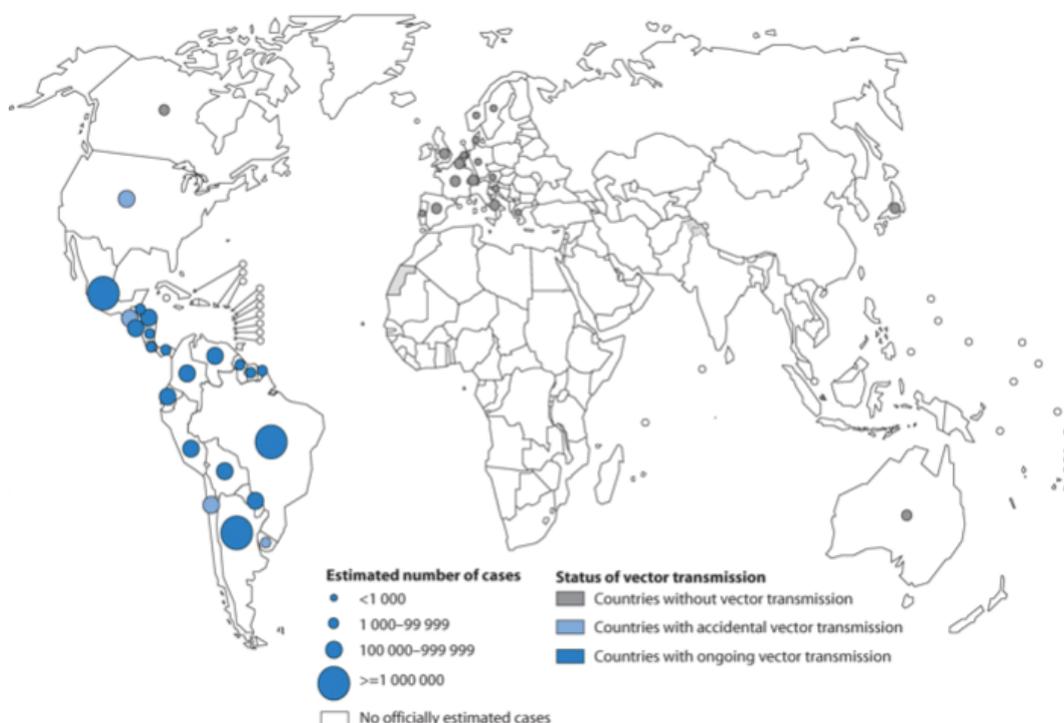


Figura 2. Distribución de la enfermedad de Chagas. Fuente: imagen obtenida de: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.

Con el objetivo de eliminar la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas para el año 2010, en 1991 los Ministerios de Salud de Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay crearon la Iniciativa del Cono Sur⁶. Gracias a esta iniciativa y el tamizaje permanente de los donantes de sangre para evitar transmisiones asociadas a

transfusiones, se han logrado numerosos avances hasta la fecha: la prevalencia estimada de la enfermedad en Latinoamérica se ha reducido de aproximadamente 20 millones en 1981 a 8-10 millones en 2005 y 6-7 millones en 2021³.

Gracias a esta Iniciativa del Cono Sur, en 1998 Uruguay fue declarado libre de transmisión vectorial, en 2006 Brasil hizo lo propio y en 2018 fue Paraguay. Argentina continúa por el mismo camino y es posible que también lo logre en los próximos años. En los demás países las tasas de transmisión activa han bajado del 96% al 75%, y la tasa de infección en la población menor de 18 años se sitúa entre el 0,17% y el 1%⁴. No obstante, la enfermedad de Chagas aún sigue produciendo cerca de 56.000 nuevas infecciones anuales y aproximadamente 12.000 personas mueren cada año por esta enfermedad⁴.

Desde mediados de la década de los 90, las altas tasas de inmigración desde Latinoamérica a Europa, en particular a España, han supuesto un importante incremento de la prevalencia de la enfermedad en esta parte del mundo, especialmente en forma de fase crónica asintomática. El perfil de paciente infectado de Chagas en países no endémicos es habitualmente el del inmigrante que adquiere la infección en su país de origen antes de migrar a un nuevo destino³.

En un estudio realizado en 2011 en los 9 países con mayor prevalencia de enfermedad de Chagas en Europa (Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Portugal, España, Suiza y el Reino Unido), se comparó la prevalencia estimada de la enfermedad en estos países con la prevalencia realmente observada. Se estimó que más de 3 millones de inmigrantes provenientes de áreas endémicas vivían en estos 9 países y se calculó el número de casos esperados en base de las tasas de infección nacionales en los respectivos países de origen. Se esperaban entre 68.000 y 123.000 casos de enfermedad de Chagas. Sin embargo, hasta el año 2009 solo se había diagnosticado una pequeña proporción de ellos (alrededor de 4.300 casos diagnosticados: la mayoría, el 89%, se habían detectado en España). Así, el índice estimado de infradiagnósticos se situó entre el 94% y el 96%⁹, una cifra extremadamente alta.

Ante esta inédita situación en la que podemos encontrar regiones no endémicas donde se observan nuevos casos de enfermedad de Chagas en ausencia de

transmisión vectorial y se calculan índices de infradiagnósticos altos, el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y seguimiento han sido vitales para combatir este nuevo problema emergente.

1.3. CLÍNICA

Los síndromes clínicos de la infección aguda por *T. cruzi* y de la enfermedad de Chagas crónica son totalmente diferentes. La enfermedad aguda se debe al primer encuentro del huésped con el parásito mientras que la enfermedad crónica conlleva una infección persistente y en muchas personas infectadas una serie de secuelas a largo plazo.

La clínica de la enfermedad de Chagas aguda se inicia entre 7 y 10 días tras la infección por el protozoo y consiste habitualmente en síntomas leves e inespecíficos que se asemejan a un cuadro gripal como fiebre, malestar general o hepatoesplenomegalia¹⁰. Solo una pequeña proporción de infecciones agudas causadas por *T. cruzi* se reconocen como tales debido a la naturaleza leve e inespecífica de los síntomas que presentan la mayoría de los pacientes y por la falta de acceso a la asistencia médica de muchos de estos pacientes⁴. Muy infrecuentemente pueden aparecer lesiones cutáneas más específicas de la enfermedad tales como:

- Chagoma: nódulos cutáneos eritematosos que surgen en el lugar de la inoculación y que pueden ir acompañados de afectación ganglionar.
- Signo de Romaña: edema bpalpebral unilateral indoloro con conjuntivitis que puede estar asociado a linfadenitis o incluso celulitis preseptal¹⁰.

La muerte en la fase aguda es extremadamente rara y ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos o en etapas tempranas de la vida, siendo las causas etiológicas más comunes la miocarditis y la meningoencefalitis². En los casos de transmisión vertical la clínica es similar a la que se observa si la infección se produce por vía vectorial. La transmisión oral habitualmente origina brotes de casos y se han descrito cifras superiores de complicaciones agudas graves^{4,8,11}.

Después de 4-8 semanas, los síntomas agudos desaparecen de manera espontánea y los pacientes entran en la fase crónica asintomática o indeterminada de la infección

por *T. cruzi*, caracterizada por una parasitemia asintomática con presencia de anticuerpos frente a diversos antígenos del parásito^{4,7,10}. El 60-70% de los pacientes continuarán asintomáticos pero estarán infectados para el resto de su vida. Sin embargo, aproximadamente 30-40% de los pacientes desarrollan complicaciones décadas después de la primoinfección. La afectación cardíaca y/o digestiva son las predominantes en estos casos¹².

El corazón es el órgano afectado con mayor frecuencia. Se estima que entre el 20 y el 30% de los pacientes con enfermedad crónica indeterminada progresan a lo que se conoce como miocardiopatía chagásica¹³. Los primeros signos de esta afección suelen ser defectos del sistema de conducción, especialmente bloqueo de rama derecha o bloqueo fascicular anterior izquierdo. La miocardiopatía chagásica es altamente arritmogénica. Otros síntomas pueden ser los de mareo, síncope y, con menos frecuencia, crisis comiciales e incluso insuficiencia cardíaca congestiva y la tromboembolia^{13,14}. La miocardiopatía aparece de forma lenta y suele afectar predominantemente al ventrículo derecho por lo que es frecuente que los pacientes manifiesten los signos clásicos de la insuficiencia cardíaca derecha. La evolución clínica puede complicarse con episodios de embolia, especialmente cerebral¹². La mortalidad asociada a la cardiopatía chagásica es alta, de aproximadamente el 3,9% al año².

Aunque la etiopatogenia de la miocardiopatía chagásica aún se desconoce, los investigadores han observado que la prevalencia de la miocardiopatía chagásica grave ha disminuido en áreas con un control eficaz del vector, por lo que postula la hipótesis de que la sobreinfección repetida debido a la exposición continua al vector en áreas endémicas favorece una respuesta inflamatoria crónica mayor y promueve el daño cardíaco^{12,15}. De hecho, en un modelo experimental realizado con ratones publicado por la Sociedad Australiana de Parasitología, aquellos ratones sobreinfectados con la misma cepa de parásito o con una cepa diferente tenían cambios ECG severos más frecuentemente que aquellos infectados solo una vez¹⁶.

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, las presentaciones más características de la enfermedad de Chagas son el megaesófago y el megacolon. Los síntomas asociados al megaesófago son similares a los de la acalasia y consisten en

disfagia, odinofagia, dolor torácico, tos y regurgitación. Pueden aparecer cuadros de aspiración, en especial durante el sueño, y en los pacientes no tratados son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por aspiración. También está asociado a un incremento de la incidencia de cáncer esofágico. Los pacientes con megacolon secundario a enfermedad de Chagas sufren estreñimiento crónico lentamente progresivo y dolor abdominal. En las fases avanzadas de la enfermedad, pueden transcurrir varias semanas entre cada defecación y los cuadros ocasionales de obstrucción aguda asociados a vólvulo pueden dar lugar a perforación, sepsis y fallecimiento del paciente^{17,18}. La prevalencia de afectación digestiva en pacientes con enfermedad de Chagas varía entre el 5 y el 35%. Al igual que la afectación cardíaca, la proporción de población con síntomas digestivos en países no endémicos es menor que en los países con transmisión vectorial activa².

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas depende de la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

Para diagnosticar la enfermedad aguda de Chagas la primera consideración es una anamnesis compatible con exposición a *T. cruzi* como residir en una zona en la que se conoce la transmisión vectorial, la realización reciente de una transfusión en una zona endémica sin un programa de cribado eficaz de transfusiones, un recién nacido hijo de una mujer infectada por *T. cruzi* o el riesgo de implicación en un brote transmitido por alimentos⁴. Posteriormente, es necesario demostrar la presencia de parásitos en el organismo. El método más sencillo para observar los microorganismos móviles es el análisis microscópico de una muestra de sangre fresca anticoagulada o de la capa leucocítica. También se pueden observar parásitos en frotis sanguíneos con tinción de Giemsa. Asimismo, se pueden utilizar los tubos de microhematocrito con naranja acridina como colorante¹⁹. Si estos métodos no permiten detectar la presencia de *T. cruzi* en un paciente cuyos antecedentes clínicos y epidemiológicos sugieren dicha presencia, como ocurre a menudo, es necesario intentar cultivar el microorganismo. Esto puede realizarse mediante el cultivo de muestras de sangre (hemocultivo) o de otro tipo en medios líquidos. Los problemas más importantes del hemocultivo son su sensibilidad (que no llega a sobrepasar el 50% incluso en

infecciones agudas) y el tiempo que conlleva, que llega a ser de varias semanas y va más allá de lo razonable para la toma de decisión terapéutica^{4,12}. Cuando se dispone de ella, la PCR es una alternativa mejor debido a su mayor sensibilidad y tiempo de realización corto y a menudo proporcionan resultados positivos en pacientes infectados en quienes son negativas las pruebas parasitológicas tradicionales. Cabe destacar que las pruebas serológicas con IgM no sirven para diagnosticar la fase aguda de esta enfermedad²⁰.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita debe ser también parasitológico mediante el estudio microscópico de sangre del cordón o mediante PCR²⁰.

Para diagnosticar la enfermedad crónica de Chagas no es necesario demostrar la presencia del parásito en sangre, se diagnostica al identificar anticuerpos IgG específicos que se adhieren a los antígenos de *T. cruzi*. La mayoría se basan en análisis inmunoenzimático de adsorción (ELISA), inmunocromatografía (ICT), en hemaglutinación indirecta (HAI), quimioluminiscencia (CMIA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI)²¹. Se utilizan con frecuencia en países endémicos para el estudio clínico y el cribado del parásito en sangre y órganos donados^{2,21}. Durante las últimas décadas se han realizado grandes inversiones en el desarrollo y la validación de estas pruebas y sus sensibilidades y especificidades se sitúan generalmente al nivel de los mejores análisis para otras enfermedades infecciosas. No obstante, en ocasiones se dan resultados falsos positivos, normalmente en muestras procedentes de pacientes que sufren enfermedades como leishmaniasis, paludismo, sífilis y otros procesos parasitarios y no parasitarios. Debido a estos problemas, la Organización Mundial de la Salud considera que el gold standard diagnóstico consiste en obtener un resultado positivo para dos técnicas basadas en formatos distintos, generalmente ELISA y CMIA o ICT^{10,21}. La aplicación de estudios con PCR para detectar ADN de *T. cruzi* en personas con infección crónica se ha estudiado de forma amplia, pero no se ha demostrado que la sensibilidad de este análisis sea mayor que la de otras pruebas⁷.

Teniendo en cuenta las posibles consecuencias graves de la infección crónica por *T. cruzi*, deberían realizarse pruebas serológicas de cribado a todos los inmigrantes

procedentes de regiones endémicas y a los hijos de mujeres inmigrantes procedentes de zonas de riesgo para enfermedad de Chagas con un estado de seronegatividad desconocido. La identificación de las personas infectadas es esencial para hacer un seguimiento de las posibles arritmias cardíacas y otros signos de cardiopatía mediante anamnesis y electrocardiogramas anuales de manera que puedan ser detectadas de manera precoz y tratadas adecuadamente cuando esté indicado⁴.

1.5. DIAGNOSTICO DE COMPLICACIONES CLÍNICAS

La ecocardiografía es generalmente la prueba clave utilizada para identificar anomalías estructurales y funcionales en pacientes con Enfermedad de Chagas. En la fase aguda de la enfermedad los hallazgos son variables, aunque suelen incluir derrame pericárdico, insuficiencia de la válvula mitral o tricúspide o hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. En pacientes con miocardiopatía crónica se distinguen dos fases²²:

- Etapa temprana: se observan variaciones ecocardiográficas como disfunción del movimiento y adelgazamiento segmentario de la pared.
- Etapa tardía: miocardiopatía dilatada, hipocinesia difusa, insuficiencia tricuspídea y mitral, regurgitación sistólica, aneurisma apical²².

Si las imágenes ecocardiográficas no son de diagnóstico la resonancia magnética cardiovascular es de utilidad para evaluar el tamaño y la función biventricular y el grado de fibrosis miocárdica²³.

Los hallazgos electrocardiográficos en pacientes con enfermedad aguda incluyen taquicardia sinusal, anomalías de la onda T, bloqueo auriculoventricular de primer grado y bajo voltaje de QRS. Los pacientes con enfermedad crónica pueden tener multitud de hallazgos electrocardiográficos, siendo los únicos específicos el bloqueo de rama derecha y las contracciones ventriculares multiformes. El monitoreo mediante Holter de 24 horas puede estar indicado en pacientes que presenten síntomas o anomalías en el ECG y puede mostrar latidos ventriculares prematuros complejos, incluyendo series de taquicardia ventricular no sostenida²³.

En cuanto a la afectación digestiva, los estudios baritados son el pilar básico para el diagnóstico tanto de afectaciones esofágicas como megacolon. La manometría

esofágica puede proporcionar información en casos dudosos y especialmente en investigación¹⁸.

1.6. TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la enfermedad de Chagas continúa siendo de dos medicamentos desarrollados hace ya más de 40 años: el benznidazol y el nifurtimox².

El tratamiento más frecuentemente utilizado es el benznidazol debido a sus menores efectos adversos y mayor experiencia respecto al nifurtimox. Sin embargo, resulta un tratamiento subóptimo y en muchos casos es mal tolerado³. Se estima que entre 7-30% de los pacientes abandonan el tratamiento debido a sus efectos adversos que incluyen²:

- Hipersensibilidad (los más frecuentes, 50%): dermatitis, prurito, linfadenopatías, edema, fiebre, anafilaxia. Aparecen a los 7-20 días y son el principal motivo de retirada del fármaco.
- Síntomas digestivos (20%): náuseas vómitos, epigastralgias.
- Síntomas neurológicos: parestesias, disgeusias. Aparecen en el segundo mes de tratamiento por lo que se valora la posibilidad de que se deban al efecto acumulativo del fármaco.
- Síntomas de carácter general (30%): cefalea, somnolencia, dolores musculares. Sin embargo, estos últimos no suelen condicionar la suspensión del tratamiento.

En cuanto al Nifurtimox, entre el 6 y el 40% de los pacientes abandonan el tratamiento debido a sus efectos adversos².

Las tasas de respuesta terapéutica de ambos fármacos varían en función de la fase de la enfermedad y la zona geográfica. En fase aguda el tratamiento logra la curación en 65-80% de los casos y hasta en el 95% de recién nacidos con infección por transmisión congénita tratados de manera precoz. Sin embargo, las tasas de curación estimadas en pacientes en fase crónica son menores (15-40%), además de que el grado de evidencia al respecto es muy bajo².

Las recomendaciones actuales abogan por dar tratamiento en los siguientes casos¹⁰:

- Tratar todos los casos de:

- Enfermedad de Chagas aguda.
 - Infección congénita temprana.
 - Enfermedad crónica en niños ≤ 18 años.
 - Enfermedad de Chagas reactivada.
- Muy recomendable en:
 - Mujeres en edad reproductiva. El tratamiento de mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas crónica tiene el beneficio adicional de prevenir la transmisión maternoinfantil de *T. cruzi*²⁴.
 - Adultos de 19 a 50 años en etapa crónica indeterminada o leve a moderada miocardiopatía.
 - Pacientes con inmunosupresión inminente (pacientes no tratados previamente con infección por VIH o aquellos que esperan un trasplante de órganos).
 - Considerar tratamiento en:
 - Adultos mayores de 50 años sin miocardiopatía avanzada. Se considera que el tratamiento de estos pacientes podría retrasar el desarrollo y la progresión de la miocardiopatía.
 - Pacientes con forma digestiva en fase crónica pero sin enfermedad avanzada miocardiopática.
 - Evitar el tratamiento en:
 - Pacientes con miocardiopatía chagásica avanzada con insuficiencia cardíaca.
 - Pacientes con megaesófago y deterioro significativo de la deglución.
 - No tratar en:
 - Pacientes durante el embarazo.
 - Pacientes con insuficiencia renal o hepática severa.

No obstante, nuevos estudios ponen en duda las actuales recomendaciones. El primer ensayo aleatorizado doble ciego que comparó benznidazol contra placebo en los pacientes afectados con miocardiopatía chagásica, el ensayo BENEFIT²⁵, no demostró diferencias significativas en cuanto al beneficio clínico entre los 2 grupos durante los 5 años de seguimiento realizados, aunque sí demostró una importante reducción de la carga parasitaria en sangre periférica^{2,25}. Además, una revisión

sistemática publicada en 2020 sobre estudios randomizados doble ciego que comparan benznidazol y nifurtimox con placebo ratifica los resultados del estudio BENEFIT y concluye que la evidencia actual es insuficiente para respaldar el tratamiento crónico de la enfermedad de Chagas con estos fármacos⁶.

Por último cabe destacar que hasta la fecha el único criterio aceptado para considerar a un paciente crónico como curado es negativización de sus serologías. En pacientes crónicos esto puede darse a los 20 años, haciendo muy complicada la evaluación de la curación de la enfermedad y dificultando el proceso de desarrollo de nuevos fármacos²⁶.

1.7. FUTURO Y NUEVAS TERAPIAS

Las escasas certezas del benznidazol en el actual tratamiento de la enfermedad indeterminada de Chagas abren una importante puerta a la investigación de nuevas terapias.

Unos de los nuevos fármacos que más terreno han ganado son los inhibidores de ergosterol. Habitualmente utilizados como antifúngicos, inhiben la síntesis de la membrana del tripanosoma. Posaconazol es el que por el momento ha demostrado mayor acción antiparasitaria *in vitro*². Sin embargo, estudios comparativos con el benznidazol han demostrado que a pesar de presentar actividad anti-tripanosoma no es capaz de erradicar el protozoo y presenta un fracaso terapéutico en la medida de detección del ADN de más del 80% en comparación con el tratamiento habitual. Por su parte, el tratamiento combinado de posaconazol con benznidazol tampoco ha obtenido mejores resultados que el benznidazol en monoterapia⁶.

El alopurinol, un medicamento comúnmente utilizado para tratar la gota, es un análogo de la hipoxantina que bloquea la síntesis de novo de purinas. Un estudio publicado en 2019 mostró que el alopurinol combinado con nifurtimox y benznidazol tuvo un efecto sinérgico *in vitro* y la administración combinada de alopurinol-benznidazol en ratones en la fase aguda fue más efectiva que cada fármaco por separado²⁷. No obstante, los estudios clínicos en humanos hasta la fecha han sido controvertidos. Aunque la administración de alopurinol en la fase crónica de la enfermedad de Chagas reduce efectivamente las tasas de parasitemia y disminuye o incluso previene la aparición de anomalías en el electrocardiograma, el medicamento

fue ineficaz para inducir una cura parasitológica en pacientes en las fases aguda y crónica de la enfermedad de Chagas^{24,26,27}.

Otros nuevos medicamentos como AN4169, un compuesto que contiene oxaborol, o GNF6702, un compuesto de azabenzoxazol han demostrado eficacia en ratones con infección crónica por *T. cruzi* y resultan prometedores. Actualmente se someten a pruebas toxicológicas preclínicas²⁶.

Otra estrategia ampliamente utilizada es estudiar la biología de *T. cruzi* para detectar genes esenciales y específicos como dianas terapéuticas²⁶. Sin embargo, muchas investigaciones no avanzan a los estudios clínicos debido a la falta de correlación entre los resultados in vitro e in vivo.

A día de hoy la posibilidad de desarrollar nuevas terapias continúa siendo incierta. Nuevos estudios acerca del comportamiento de la enfermedad tanto en países endémicos como no endémicos podrían resultar de gran utilidad de cara a futuras investigaciones.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio es de tipo descriptivo y unicéntrico, dirigido a pacientes con enfermedad de Chagas que han sido atendidos en la Consulta de Enfermedades Tropicales del Hospital Universitario de Cruces desde la creación de la consulta en 2011 hasta diciembre de 2021. El estudio consta de una muestra de 295 pacientes.

La localización de los pacientes ha sido facilitada por el servicio de Enfermedades Infecciosas del HUCruces. Se revisó retrospectivamente y de manera anonimizada datos de la historia clínica recogidos de la plataforma digital Osabide Global para generar una base de datos registrada en formato electrónico utilizando el programa Microsoft® Excel® 365. Los datos recogidos incluyen edad, sexo, país de procedencia, tiempo de residencia fuera de zona endémica, características clínicas, pruebas serológicas y PCR y si ha recibido tratamiento o no. Posteriormente se emplearon estos datos el análisis estadístico.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas que acudieron a la Consulta de Enfermedades Tropicales en el periodo comprendido entre 2011 y diciembre de 2021.

2.2. VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables de filiación recogidas han sido la edad actual del paciente en el momento del estudio, así como la edad de realización del diagnóstico el sexo del paciente y su país de procedencia. Se ha considerado si el diagnóstico inicial se realizó en el país de procedencia o ya en España y el tiempo de residencia fuera del país endémico. También se han registrado la fase de la enfermedad en la que se encontraba cada paciente (fase aguda y crónica, y de entro de esta indeterminada o sintomática), así como los resultados de las pruebas diagnósticas y de seguimiento realizadas (serología y PCR). Se ha analizado si los pacientes recibieron tratamiento o no y, en los casos de pacientes tratados, si tuvieron algún efecto adverso asociado al fármaco en cuestión. Por último, se ha registrado si aquellos pacientes tratados y con PCR positiva previa experimentaron una negativización de esta tras el tratamiento.

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio estadístico descriptivo se ha empleado el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics 26 para la evaluación de los datos. Las variables categóricas se han descrito mediante recuento (n) y porcentajes (%). Las variables cualitativas se han descrito mediante media, desviación estándar (DE), rango intercuartílico (RIC), mediana y moda. Para la asociación de variables cualitativas dicotómicas se realizó el estudio de chi cuadrado de Perason y el test exacto de Fisher-Freeman-Halton asumiendo el nivel de significación estadística con un valor $p < 0,05$.

2.4. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda de material bibliográfico fue realizada por el autor del trabajo través de la plataforma de búsqueda PubMed y tutelado por la directora del trabajo la Dra. Josune Goikoetxea Agirre en los meses de septiembre y octubre del 2020.

La búsqueda inicial consistió en la revisión de la enfermedad de Chagas en fuentes primarias entre las cuales destaca el libro *Mandell, Douglas y Bennett*, uno de los libros más importantes en materia de enfermedades infecciosas. También se consultaron otros libros como el *Harrison, Principios de Medicina Interna* para un enfoque más global. Posteriormente, para una mayor profundidad en el tema se acudió a guías clínicas de constante actualización como son el *UpToDate* o el *Dynamed*. Por último, se realizó una extensa búsqueda de artículos y se seleccionaron aquellos más relevantes.

Con el fin de utilizar términos adecuados para la elaboración de una búsqueda acotada, se ha empleado una combinación de términos MeSH con el siguiente cajón de búsqueda ("Chagas Disease/analysis"[Mesh] OR "Chagas Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Chagas Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Chagas Disease/etiology"[Mesh] OR "Chagas Disease/microbiology"[Mesh] OR "Chagas Disease/parasitology"[Mesh] OR "Chagas Disease/therapy"[Mesh] OR "Chagas Disease/transmission"[Mesh] OR "Chagas Disease/PCR"[Mesh]) obteniendo 1,239 resultados. Posteriormente, se depuró la búsqueda bibliográfica con los siguientes filtros: "Full text", "Meta-Analysis", "Randomized Controlled Trial", "Review", "Systematic Review", "Humans", "from 2019–2022". Con ello, los resultados obtenidos se redujeron a 59. Posteriormente se seleccionaron tan solo los más relevantes teniendo en cuenta también el factor de impacto de las revistas de las que provienen los artículos seleccionados.

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha realizado cumpliendo los principios enunciados en el articulado de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Igualmente, cumple con lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y en la Orden SSI/81/2017, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos.

Dado que este es un estudio retrospectivo en el que no se entrevista a pacientes, no se ha solicitado el consentimiento informado. Se ha establecido un procedimiento de disociación de datos personales y asistenciales mediante numeración ordinal. El estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEI) del HUC.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación del estudio por organismos públicos o privados.

3. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en una tabla general en el **anexo 1**.

3.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN MUESTRAL

La muestra está constituida por la totalidad de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas que han acudido en algún momento de un periodo comprendido de 10 años a la Consulta de Medicina Tropical del Hospital Universitario de Cruces desde la apertura de la consulta en 2011 hasta diciembre de 2022.

En total se estudiaron 295 pacientes con enfermedad de Chagas de los cuales 236 eran mujeres (80%) y 59 hombres (20%).

La edad poblacional al momento del estudio varía entre los 18 y los 74 años (rango de 56), con una edad media de 45,69 años y una desviación estándar de 9,74, una mediana de 44 (RIC 39-53) y una moda de 41 y 45 años. Estratificándolo según sexos, la población femenina tiene una edad comprendida entre 20 y 71 años (rango de 51), con una edad media de 45,56 años y una desviación estándar de 9,36, una mediana de 44 (RIC 39-52) y una moda de 45 años. La edad de la población masculina oscila entre los 18 y los 74 años (rango de 56), con una edad media de 46,2 años y una desviación estándar de 11,21, una mediana de 44 (RIC 40-54) y una moda de 41 años.

A continuación en las **figuras 3 a 5** y **la tabla 1** quedan representados las características epidemiológicas básicas de la muestra.

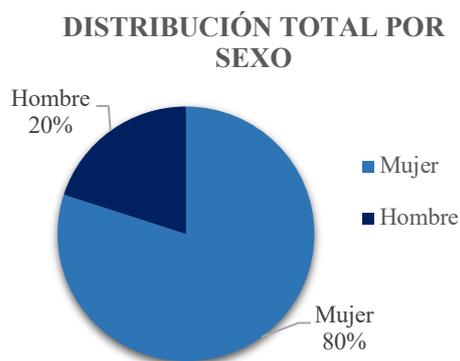


Figura 3. Distribución por género. De los 295 pacientes estudiados 236 eran mujeres (80%) y 59 hombres (20%).

Distribución de la edad al momento del estudio según género

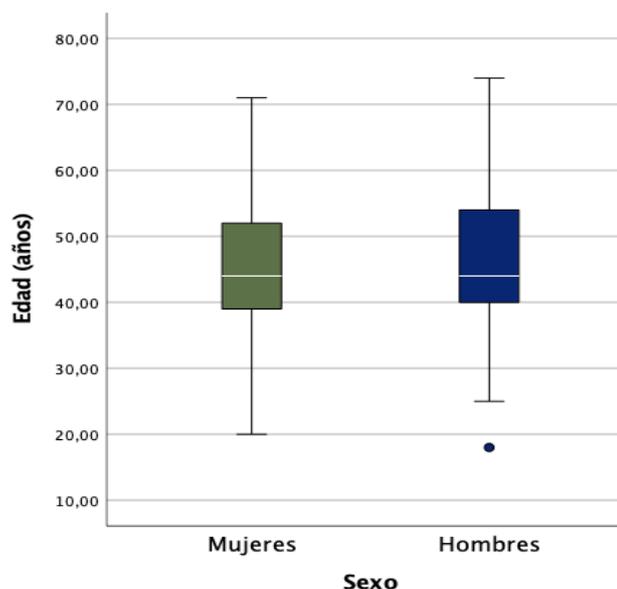


Figura 4. Distribución muestral respecto a la media poblacional. La población femenina tiene una edad comprendida entre 20 y 71 años (rango de 51) con una edad media de 45,56 años y una desviación estándar de 9,36.

La edad de la población masculina oscila entre los 18 y los 74 años (rango de 56), con una edad media de 46,2 años y una desviación estándar de 11,21.

Edad al momento del estudio

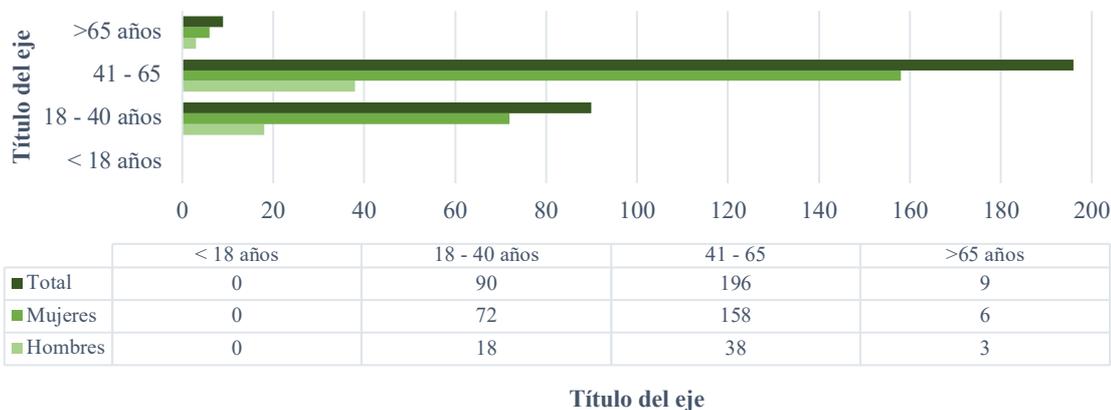


Figura 5 y tabla 1. Estratificación de la edad poblacional. De los 295 pacientes ninguno era menor de 18 años al momento del estudio. 90 pacientes tenían una edad comprendida entre 18 y 40 (72 mujeres y 18 hombres), 196 pacientes tenían una edad entre 41 y 65 años (158 mujeres y 38 hombres) y 9 de los pacientes eran mayores de 65 años (6 mujeres y 3 hombres)

3.2. LUGAR DE PROCEDENCIA

Se analizaron las características demográficas de la población de estudio y su país de procedencia.

Ninguno de los pacientes con enfermedad de Chagas era de nacionalidad española. 255 personas eran procedentes de Bolivia (201 mujeres y 54 hombres) lo que supone un 86,44% del total. La segunda nacionalidad más frecuente fue la de Paraguay con 10 pacientes (9 mujeres y 1 hombre) y suponiendo el 3,39% de la muestra. Argentina (1 hombre y 1 mujer), Colombia (2 mujeres) y Nicaragua (2 mujeres) fueron las siguientes nacionalidades de la lista con 2 pacientes y un 0,68% del total de la muestra cada uno. El último país de procedencia fue Brasil con tan solo un paciente (1 hombre) lo que supone un 0,34% del total. De los 23 pacientes restantes (21 mujeres y 2 hombres) no está registrado su país de procedencia por lo que supone un 7,79% del total de la muestra. Este último porcentaje se corresponde en gran medida con pacientes que acuden a una primera consulta o son diagnosticados por screening y luego abandonan el seguimiento.

En las **figuras 6 a 8** se representa de manera gráfica la distribución poblacional según las diferentes nacionalidades.



Figura 6. Mapa de distribución de los países de procedencia de la población muestral. Se representan los países de procedencia de los pacientes según una escala de colores. Se omiten los pacientes cuya nacionalidad no ha sido reportada.

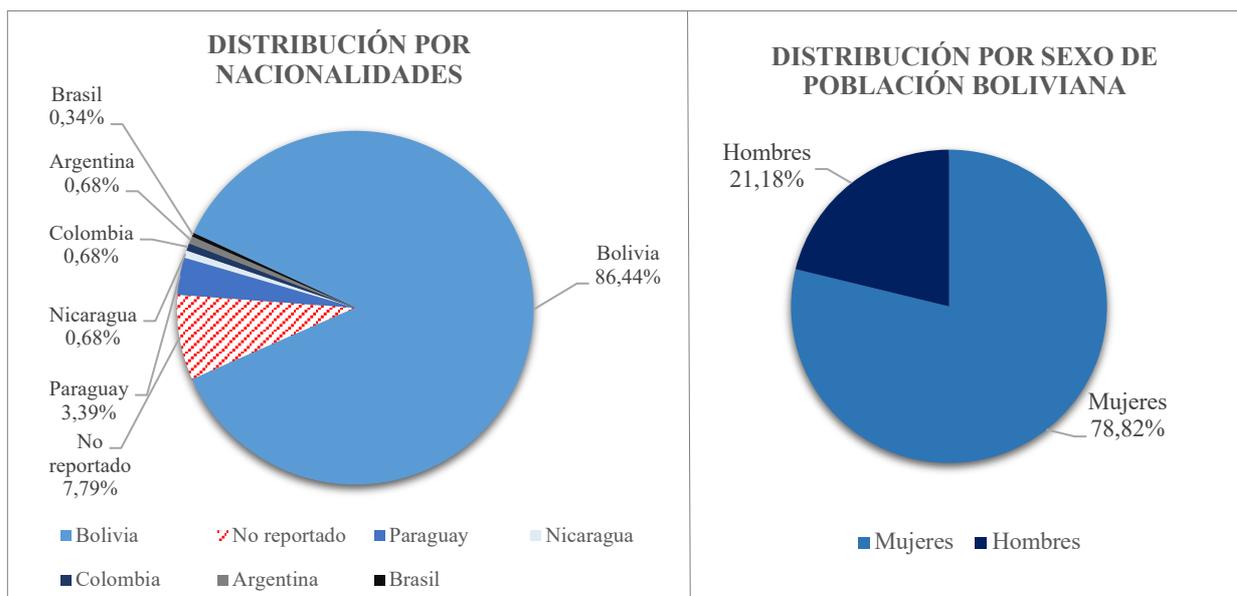


Figura 7 Diagrama de distribución de nacionalidades. De los 295 pacientes 255 fueron bolivianos (86,44%), 10 paraguayos (3,39%), 2 nicaragüenses (0,68%), 2 argentinos (0,68%), 2 colombianos (0,68%) y 1 brasileño (0,34%). 23 pacientes no tienen nacionalidad reportada (7,79%) y ninguno de los pacientes era de procedencia española.

Figura 8. Distribución de la población de origen boliviano según sexo. Del total de pacientes de origen boliviano (población predominante) el 78,72% fueron mujeres (201 pacientes), lo cual significa que un 68,14% del total de la muestra eran mujeres procedentes de Bolivia.

3.3. AÑOS FUERA DE ZONA ENDÉMICA

Se analizó el tiempo que transcurrió desde que los pacientes migraron a España hasta que acudieron a la consulta de Medicina Tropical. Este tiempo transcurrido varía los 0 años desde la llegada hasta los 18 años (rango de 18). La media fue de 9,45 años con una desviación estándar de 4,21, la mediana fue de 10 años (RIC 7-12) y la moda de 9. No hay datos reportados para 32 pacientes.

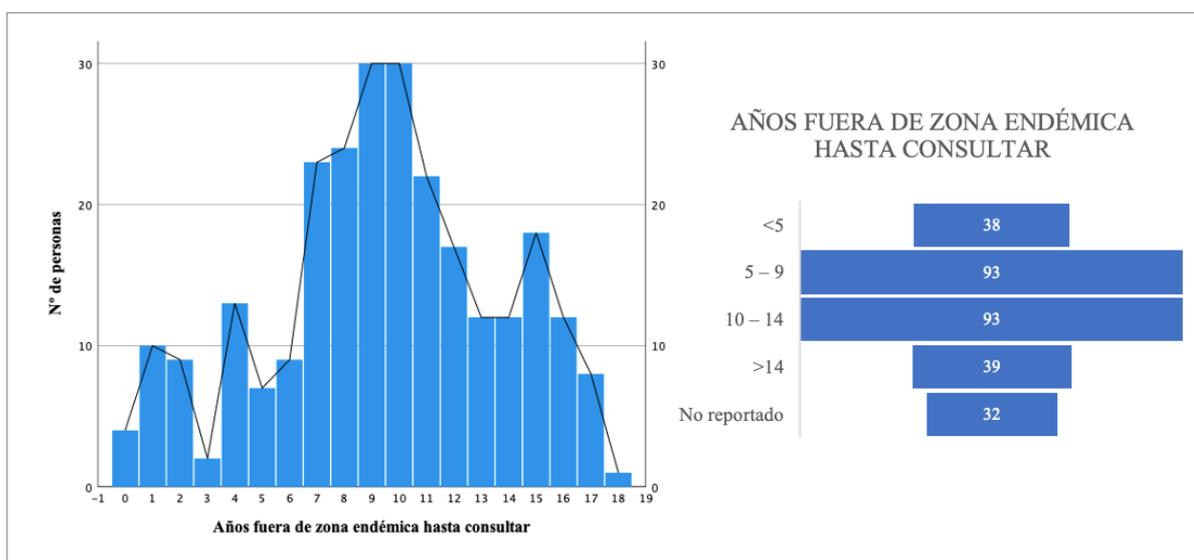


Figura 9. Histograma de número de pacientes según tiempo transcurrido desde que migran fuera de la zona endémica hasta que consultan en HUCruces (en años)

Figura 10. Número de pacientes según tiempo transcurrido desde que migran fuera de la zona endémica hasta que consultan en HUCruces estratificado por años. 38 pacientes (12,88%) acudieron a la consulta antes de transcurrir 5 años fuera de la zona endémica, 93 pacientes (31,53%) lo hicieron entre 5 y 9 años después de su llegada a España, 93 pacientes (31,53%) acudieron transcurridos de 10 a 14 años y 39 acudieron más de 14 años después de migrar fuera de la zona endémica (13,22%). Se desconocen datos para 32 de los pacientes (el 10,84% de la muestra)

3.4. TRANSMISIÓN

Se analizó si los pacientes habían tenido contacto con *Trypanosoma Cruzi* durante su estancia en el país de procedencia y por tanto una probable transmisión de tipo vectorial. 209 pacientes (70,85% del total) refirieron haber tenido contacto con vinchucas durante su infancia y por tanto una transmisión vectorial muy probable. 41 de los pacientes (13,90%) no recordaban contacto alguno con el triatomino y se antoja posible una transmisión vertical. Muchos de estos pacientes contaban con numerosos familiares afectados incluida su madre, aunque no se ha ahondado más en las historias familiares a la hora realizar este estudio. Tampoco es descartable la transmisión vectorial de estos casos al proceder de zonas endémicas con transmisión activa por triatomino. No existen datos respecto al mecanismo de transmisión de 45 pacientes (15,25%).

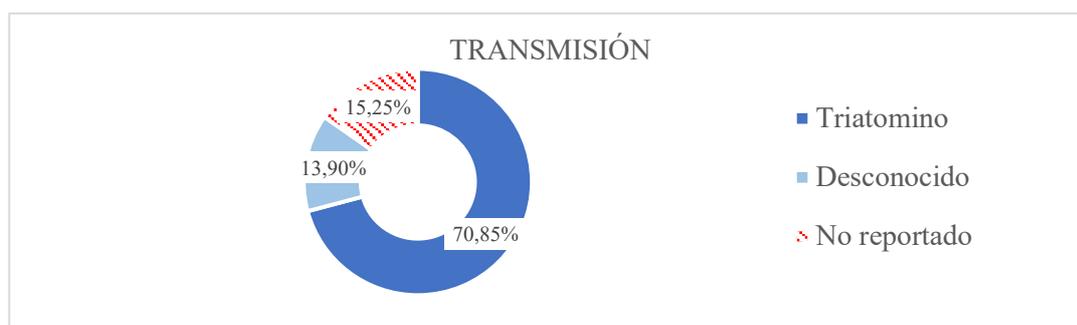


Figura 11. Representación de los casos según el mecanismo de transmisión. El 70,85% de los pacientes refirieron contacto con triatominos en contraposición del 13,90% que no refirió contacto. El 15,25% de los pacientes no tienen registros del mecanismo de transmisión.

Aunque no pertenecen a la muestra de pacientes que acudieron a la consulta de Enfermedades Tropicales del HUCruces, se han registrado el número de nacimientos de niños con enfermedad de Chagas congénito en el hospital durante los últimos años. Se trata de un dato de interés para el estudio ya que se trata de hijos de pacientes que acuden la consulta y son diagnosticados de Chagas congénito fuera de

área endémica. Desde 2011 cuatro niños con Chagas congénito han nacido en el hospital Universitario de Cruces y se registra uno más en 2009. De los 5 niños 4 fueron tratados con benznidazol y 1 con nifurtimox (por desabastecimiento de benznidazol en 2009) y todos ellos respondieron bien al tratamiento alcanzando la curación.

3.5. CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO

En cuanto a las características diagnósticas de los distintos casos se analizaron principalmente dos condiciones: se estudió si los pacientes fueron diagnosticados en su país de procedencia o en España y si el diagnóstico se realizó en programas de cribado de embarazo o por otras causas.

Del total de la muestra, tan solo 68 pacientes (el 23,05% del total) fueron diagnosticados en su país de procedencia. 218 pacientes (73,90%) fueron diagnosticados ya tras su llegada a España. No existen datos acerca del lugar de diagnóstico para 9 de los pacientes (3,05%). Las **figuras 10 y 11** así como la **tabla 2** reflejan las características de los pacientes en función de si fueron diagnosticados en su país de procedencia o en España y su estratificación según su nacionalidad.

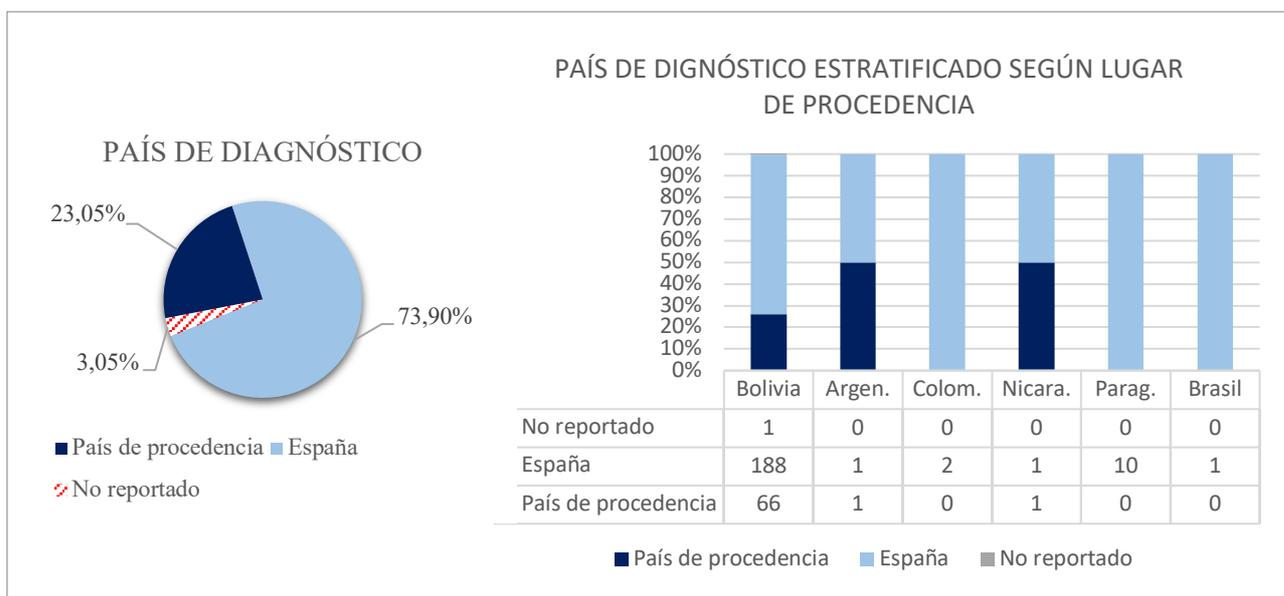


Figura 12. Comparación gráfica de los diagnósticos realizados en España con los realizados en el país de origen. El 73,90% de los pacientes (218) fueron diagnosticados tras su migración a España y el 23,05% (68) traían el diagnóstico realizado en su país. No hay registros para el 3,05% (9 pacientes) restante.

Figura 13 y tabla 2. Comparación desglosada de los diagnósticos realizados en España con los realizados en los países de origen. 73,76% bolivianos (188 casos) fueron diagnosticados de Chagas en España en contraposición del 25,88% (66) que se diagnosticaron en Bolivia y un único caso no reportado. El 50% de argentinos y nicaragüenses fueron diagnosticados en España y el 50% restante en su país originario. El 100% de los colombianos, paraguayos y brasileños se diagnosticaron a su llegada a España. Existen 8 casos más cuya nacionalidad no fue reportada y de los cuales tampoco hay recogidos datos del país en el que fueron diagnosticados.

La edad media a la que se realizó el diagnóstico fue de 36,6 años, con una desviación estándar de 10,27. La mediana fue de 36 años (RIC 30-42) y la moda 33. Se desconoce la edad a la que fueron diagnosticados 14 pacientes.

En cuanto al motivo del diagnóstico, 202 pacientes (68,47%) fueron diagnosticados por solicitud de serología por parte del paciente tras procedencia de área endémica y/o tras diagnóstico de algún familiar o conocido afectado o por búsqueda activa desde la consulta a contactos o familiares de pacientes diagnosticados. 93 de los diagnósticos (31,53%) se realizaron en programas de cribado de embarazo. Acotando el grupo al género femenino los 93 diagnósticos de cribado suponen un 39,40% del total de 236 mujeres que se incluyeron en el estudio. Estos datos quedan desglosados a continuación en la **tabla 3**.

TABLA 3. MOTIVO DEL DIAGNÓSTICO			
	Dx en cribado de embarazo	Solicitud del paciente/búsqueda activa tras diagnóstico de familiares	Total
Dx en país de origen	13	55	68
Dx en España	79	139	218
País de dx no reportado	1	8	9
Total	93	202	295

MOTIVO DEL DIAGNÓSTICO ACOTADO A LA POBLACIÓN FEMENINA			
	Dx en cribado de embarazo	Solicitud del paciente/búsqueda activa tras diagnóstico de familiares	Total
Dx en país de origen	13	36	49
Dx en España	79	101	178
País de dx no reportado	1	6	7
Total	93	143	236

Tabla 3. Distribución de la población total y acotado a la población femenina en función de si el diagnóstico fue por solicitud del paciente/búsqueda activa de la consulta tras diagnóstico de algún paciente y el país de origen.

Con estos datos se estudió en la población femenina la posibilidad de una asociación entre los diagnósticos realizados mediante los programas de cribado de embarazo y si este se realizó en España o en el país de procedencia. Se analizó través de la chi cuadrado de Pearson la hipótesis nula de que el diagnóstico a través de screening no está relacionado al país en el que se realiza el diagnóstico obteniendo un resultado de 4,82 y una p de 0,028 ($p < 0,05$), lo que permite rechazar la hipótesis nula y aceptar la alternativa de que ambas variables están asociadas.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,828 ^a	1	,028

Tabla 4. Prueba chi-cuadrado de Pearson. Se rechaza la hipótesis nula de que el diagnóstico a través de screening no está relacionado al país en el que se realiza el diagnóstico y se acepta la hipótesis alternativa de que ambas variables están asociadas

En la cohorte de 202 pacientes que no fueron diagnosticados en programas de cribado 143 fueron mujeres (70,79%) y 59 hombres (29,21%).

3.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Durante los 10 años de seguimiento el 100% de los pacientes de la muestra se encontraban en fase crónica de la enfermedad y ninguno de los pacientes presentó síntomas de fase aguda de la enfermedad de Chagas.

De los 295 pacientes 286 (96,62% del total) se encontraban en fase crónica asintomática. Tan solo 10 pacientes (3,38%) habían desarrollado afectación orgánica achacable a la enfermedad de Chagas. Dentro de este grupo, 2 pacientes tenían afectación exclusivamente digestiva y 8 padecían principalmente de cardiopatía chagásica. 1 de los cardiopatas también padecía de síntomas digestivos evidentes.

Del total de la muestra la prevalencia de cardiopatía chagásica fue del 2,71%. La prevalencia de afectación exclusivamente digestiva de Chagas fue del 0,68%.

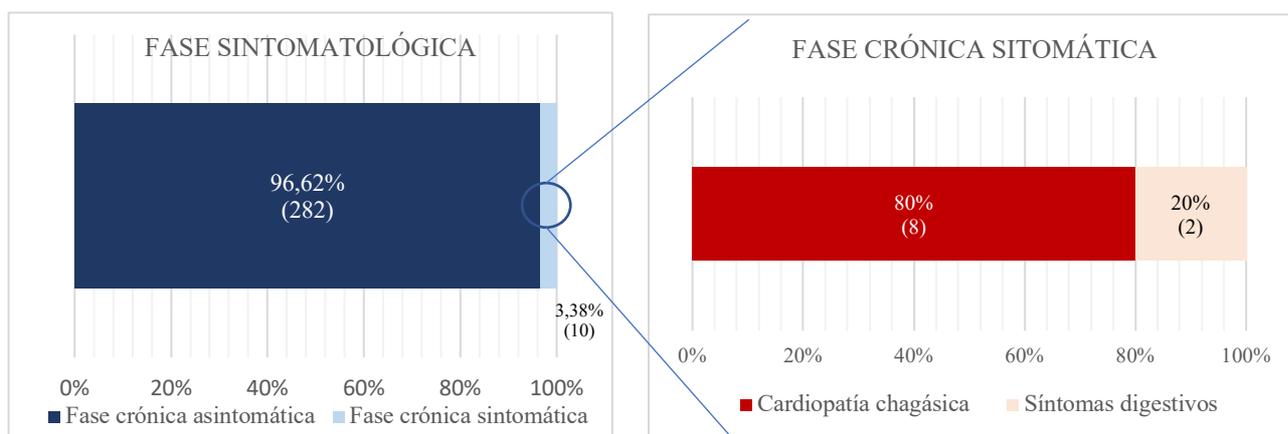


Figura 14. Distribución de la muestra poblacional según la fase sintomatológica. El 96,62% de los pacientes se encontraban sin síntomas de Chagas en contraposición del 3,38% en fase crónica sintomática.

Figura 15. Ampliación de grupo de pacientes en fase crónica sintomática. La afección principal de la población con sintomatología fue la cardiopatía chagásica con un 80% de pacientes afectados.

3 casos no fueron clasificados según la fase de la enfermedad. Estos casos no reportados son pacientes que acudieron a una única consulta y no regresaron por lo que no se les pudo realizar un diagnóstico y seguimiento correcto.

En cuanto a los pacientes con afectación digestiva un caso padecía de afección esofágica con regurgitación alimentaria y el otro de afección colónica con diagnóstico de megasigma chagásico con estreñimiento y hernia esofágica asociada.

3.7. PRUEBA PCR Y TRATAMIENTO

La prueba PCR juega un papel en el seguimiento de la enfermedad por lo que se analizaron los resultados obtenidos en las pruebas. La PCR fue negativa para 213 (72,2% de la muestra) y positiva para 36 (12,2%). A 8 pacientes (2,7%) no se les realizó la prueba. No hay datos reportados para 38 de ellos (12,9%).

En cuanto al tratamiento, se ofertó la posibilidad tratamiento con benznidazol casi a la totalidad de los pacientes explicando a cada caso la evidencia disponible en la actualidad. 155 pacientes (52,54%) aceptaron ser tratados con benznidazol y 126 no quisieron recibir tratamiento (42,71%). No hay datos para 14 de los pacientes.

De los 10 pacientes en fase crónica sintomática 7 recibieron tratamiento específico para *T. Cruzi*, pero posteriormente al desarrollo de los síntomas. De ellos 2 contaban con PCR positiva previa al tratamiento y su PCR se control se negativizó tras el mismo. Los otros 3 pacientes se negaron a ser tratados. Uno de ellos tenía PCR positiva que negativizó sin administrársele de tratamiento.

Todos estos datos quedan desglosados en las **tablas 5 y 6**.

	N	Fase crónica sintomática	Reciben tratamiento	No reciben tratamiento
Negativo	213 (72,2%)	7	120	93
Positivo	36 (12,2%)	3	30	6
No realizado	8 (2,7%)	0	4	4
No reportado	38(12,9%)	0	1	37
Total	295	10	155	140

Tabla 5. Relación entre el resultado de la prueba PCR realizada, la sintomatología y si recibieron tratamiento o no

TABLA 6

	N	Negativización PCR de control antes/sin tratamiento	Negativización PCR de control post-tratamiento	Prueba exacta de Fisher
Tto	30	3	20	
No tto	6	3		
TOTAL	36	6	20	<0,01

Tabla 6. Negativización de PCR de control en pacientes con PCR positiva previa. Se analizó través de la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton la hipótesis nula de que la negativización del resultado de la PCR en pacientes crónicos es independiente al recibir tratamiento obteniendo un resultado de 151,418 y una p menor de 0,001 ($p < 0,05$), lo que permite rechazar la hipótesis nula y aceptar la alternativa del tratamiento favorece la negativización de la PCR.

También se registraron las personas que padecieron efectos al tratamiento con benznidazol como queda registrado en la **tabla 7**.

TABLA 7. EFECTOS ADVERSOS

	N (%)	Stop tratamiento	No necesidad de stop tratamiento
Sí	55 (35,48%)	22	33
No	83 (53,55%)		
No reportado	17 (10,97%)		

Tabla 7. Casos de efectos adversos asociados al tratamiento.

4. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra características epidemiológicas particulares que conviene analizar. Tratándose de una enfermedad infecciosa, llama considerablemente la atención como el porcentaje de población afectada de sexo femenino es notablemente mayor siendo 8 de cada 10 personas de la muestra mujeres. Podríamos considerar que esta diferencia tan importante pueda deberse al sesgo que supone el diagnóstico a través del cribado de enfermedad de Chagas que se realiza durante el embarazo, sin embargo si eliminamos este factor de confusión y acotamos la cohorte a los 202 pacientes observamos que 143 son mujeres (70,79%) por 59 hombres (29,21%), es decir, la proporción entre ambos géneros sigue siendo de 2,6:1.

Uno de los condicionantes para esta estadística tan dispar es, sin duda, la diferencia entre la población femenina y masculina migrante de países latinoamericanos. Según el censo actualizado el 01/01/2021 por el Instituto Vasco de Estadística (Eustat) de la población inmigrante procedente de América del Sur residente en el País Vasco

26.104 son mujeres por 19.967 hombres²⁸. No obstante, esta proporción es de 1,3:1 y parece insuficiente para explicar por sí sola la diferencia entre sexos.

Otros estudios realizados en España muestran una mayor proporción de mujeres que hombres, aunque de manera mucho menos marcada^{29,30,31}. Dos estudios publicados recientemente en España muestran una distribución por sexos muy similar a la de este estudio. El primero de ellos, realizado por *Ramos-Rincon et al.*, analizó las hospitalizaciones por enfermedad de Chagas en España entre 1997 y 2018 y contó con una muestra de 5022 pacientes que requirieron de hospitalización y que se distribuyó por sexos con una proporción de 77,1% de mujeres por 22,9% de hombres³². El segundo, publicado por *Navarro M et al.* analizó una muestra de 5872 pacientes que recibieron tratamiento para la enfermedad de Chagas con un 71,1% de mujeres y 28,3% de hombres³³.

Otra particularidad de la muestra es la distribución en relación al país de procedencia de la población. La enfermedad de Chagas en España tiene una asociación manifiesta con la inmigración, pues ninguno de los afectados en este estudio era nacido en España y el total de la muestra era proveniente de algún país de America Latina. Una evidente mayoría de los pacientes era procedente de Bolivia suponiendo un 86,44% del total, seguido muy de lejos por Paraguay con el 3,36%. El resto de países (Argentina, Nicaragua, Colombia, Brasil) aportaron menos del 3% del total. El total de estos 6 países pertenecen al grupo de países latinoamericanos en los que la enfermedad de Chagas es endémica^{2,4,6,10}.

A pesar de que la mayoría de los inmigrantes latinoamericanos que llegan a España son de Argentina o Colombia, otros estudios realizados en el país muestran una distribución muy similar al realizado en el HUCruces con una clara dominancia de bolivianos respecto a otras nacionalidades^{29,30,32,33}. Incluso estudios publicados en otras zonas de Europa muestran una amplia mayoría de pacientes bolivianos infectados de Chagas como son algunos realizados en Italia (2018)³⁴, Suiza (2019)³⁵, Reino Unido (2020)³⁶ o Alemania (2017)³⁷. Esta peculiaridad podría explicarse por la prevalencia de la enfermedad en Bolivia que llega al 25% de la población, notablemente mayor respecto al resto de países.

En cuanto al tiempo que transcurre desde que migra fuera de la zona endémica hasta que llega a la consulta la media de 9,45 años es menor a la de otros estudios³¹. No obstante, más del 50% de la muestra tardó 10 años o más en consultar por lo que el tiempo fuera de zona endémica sin seguimiento de su enfermedad sigue siendo muy prolongado y favorece la progresión de la enfermedad sin tratamiento específico para combatirla.

La principal vía de transmisión de la enfermedad es con diferencia la transmisión vectorial en territorio endémico. Estos resultados también son respaldados por otros artículos de actualidad^{30,31,33}. La transmisión vertical en el Hospital de Cruces es muy escasa y se ajusta a los resultados de otros estudios como el publicado en 2021 por *Valeria Colombo MD et al.* que sitúa la tasa de transmisión vertical de enfermedad de Chagas en mujeres latinoamericanas residentes en territorios no endémicos menor del 4%³⁸.

El 68,47% de los pacientes fueron diagnosticados por solicitud de serología por parte del paciente tras procedencia de área endémica y/o tras diagnóstico de algún familiar o conocido afectado de enfermedad de Chagas o por búsqueda activa desde la consulta a contactos o familiares de pacientes diagnosticados. Sin embargo, el índice de diagnósticos en programas de cribado de embarazo fue muy alto, llegando al 31,53% del total de la muestra y 39,49% del grupo de mujeres. El diagnóstico por cribado en España respecto al país de origen fue estadísticamente significativo, lo que puede indicar una mejor utilización de programas de screening. Por cada 10 mujeres diagnosticadas 4 son diagnosticadas en el cribado.

Este dato, aunque pueda parecer anecdótico refleja una realidad subyacente: la enfermedad de Chagas es una enfermedad infradiagnosticada. El estudio publicado el 2 de Marzo de 2022 por el *Travel Medicine and Infectious Disease* titulado *Estimating chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain* sitúa la tasa de infradiagnóstico en el País Vasco en torno al 81,9% entre 2010 y 2018³³. Una cifra que, aunque menor que la mayoría del resto de comunidades de España, sigue siendo muy alta. Los programas de cribado para la población latinoamericana inmigrante han resultado ser costo-efectivas dada la alta mortalidad asociada a la miocardiopatía chagásica³⁹ y, aunque

en España han mejorado en los últimos 10 años, el índice tan alto de infradiagnóstico indica que mayores recursos y tiempo deberían ser invertidos en dichos programas.

En cuanto a la clínica, resulta llamativa la proporción de enfermedad crónica asintomática (96,62%) respecto a la enfermedad crónica sintomática. La prevalencia de cardiopatía chagásica resultó ser de tan solo el 2,71%. Este dato difiere mucho de las prevalencias de afectación orgánica entre 30-40% asociadas a territorios endémicos^{2,3,5,12-14} e incluso a otros estudios realizados en España que la sitúan en torno al 15-30%^{30,31,33}. Esto podría explicarse por la falta de uniformidad en los criterios para considerar a un paciente con enfermedad de Chagas en fase crónica sintomática y, por ejemplo, ciertas alteraciones electrocardiográficas podrían considerarse como cardiopatía chagásica en ciertos centros y en otros no por no ser específicos del Chagas. Nuevos estudios y protocolos para estandarizar estos diagnósticos serían interesantes de cara a optimizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

No obstante, el dato es de relevancia pues avala la teoría de que la prevalencia de Chagas sintomático en territorios no endémicos podría ser sustancialmente menor que en territorios endémicos por el posible mecanismo etiopatogénico de reinfección a través del vector que provoque un estado proinflamatorio en el organismo que favorezca la aparición de lesiones orgánicas^{16,33,40}.

La PCR fue negativa para 213 (72,2% de la muestra) y positiva para 36 (12,2%). El papel de la PCR a la hora de ser un marcador de sintomatología tiene muy poca evidencia y, de hecho, ciertos estudios reflejan que no es un buen predictor de afectación orgánica⁴¹. Lo que sí parece claro es que es una buena herramienta para monitorizar la parasitemia^{41,42} y la eficacia del tratamiento^{41,43,44}, aunque está condicionada por la parasitemia intermitente propia de la enfermedad y una PCR negativa no es indicador de curación. Por tanto, estas limitaciones de la PCR hacen que se antoje interesante avanzar en la búsqueda de nuevos marcadores predictores de afectación orgánica más fiables como área de mejora en el seguimiento de los pacientes.

Siguiendo las actuales indicaciones, se ofertó tratamiento con benznidazol casi a la totalidad de los pacientes explicando a cada caso la evidencia disponible en la

actualidad. 155 pacientes (52,54%) aceptaron ser tratados con benznidazol y 126 no quisieron recibir tratamiento (42,71%). Los datos actuales al respecto son muy controvertidos y la evidencia de que el tratamiento con benznidazol para el Chagas crónico sea realmente eficaz es escasa, especialmente para los casos asintomáticos^{2,25,30,45}. Nuevos estudios y ensayos clínicos son necesarios para llegar a resultados más concluyentes y la investigación en la búsqueda de nuevas terapias debe continuar para mejorar la calidad asistencial de estos pacientes.

El principal problema del tratamiento de la enfermedad de Chagas es el gran número de pacientes que padecen efectos adversos al tratamiento. 55 de los pacientes que recibieron tratamiento con benznidazol (el 35,48%) sufrieron efectos adversos asociados al fármaco. De ellos, el 40% tuvo que suspender el tratamiento con el fármaco y el 60% pudo continuar con el tratamiento asociando antihistamínicos y corticoides o tras terapias de desensibilización al fármaco.

Esta tasa de efectos adversos es similar a las tasas clásicas de efectos adversos por benznidazol^{2,8,13,24} y resulta incluso menor que las tasas de ciertos estudios realizados con anterioridad a este como el estudio llamado *Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease* publicado en 2019 por Jackson Yves *et al.* en el que las tasas de efectos adversos al benznidazol llegan al 89,9%⁴⁶ o el estudio publicado en 2018 por Aldasoro E *et al.* titulado *What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment* con una tasa de 85,9%⁴⁷.

Estas altas tasas de efectos adversos y suspensiones de tratamiento unidas a la falta de evidencia del benznidazol y el nifurtimox como tratamientos eficaces de la enfermedad de Chagas crónica, ponen en duda el balance de riesgo-beneficio en la utilización de estos fármacos para las actuales indicaciones. Se requieren de más estudios que analicen la verdadera eficacia de estos tratamientos en pacientes enfermos de fase crónica así como nuevas investigaciones en busca de terapias alternativas que provoquen menores eventos adversos o logren mejores resultados terapéuticos y desequilibren la balanza riesgo-beneficio en favor del beneficio de los pacientes.

5. CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedad de Chagas que acuden a la Consulta de Enfermedades Tropicales en el Hospital Universitario de Cruces son pacientes afectados de Chagas crónico. Esta población es de perfil inmigrante, venidos de países endémicos y principalmente contagiados por transmisión vectorial. Además, la población femenina es considerablemente mayor que la masculina, en parte debido a los cribados de embarazo realizados.

La nacionalidad de los pacientes con Chagas que acuden al Hospital de Cruces con enfermedad de Chagas es predominantemente boliviana y parece ser un patrón que se repite en el resto de Europa.

Dada la alta mortalidad de la cardiopatía chagásica, los programas de cribado juegan un papel fundamental en la detección de casos asintomáticos, especialmente en pacientes de riesgo como mujeres embarazadas que pueden transmitir la enfermedad por vía vertical.

El tiempo que los pacientes infectados transcurren fuera de su zona endémica hasta que consultan sigue siendo muy prolongado y favorece la progresión de la enfermedad sin tratamiento específico para combatirla. Además, las tasas de infradiagnóstico de la enfermedad de Chagas son muy altas. Los programas de cribado para la población latinoamericana inmigrante ya han demostrado ser costo-efectivos por lo que mayores recursos y tiempo deberían ser invertidos en la optimización y desarrollo de dichos programas.

La prevalencia de enfermedad de Chagas crónica sintomática y miocardiopatía chagásica es menor que las prevalencias obtenidas en otros estudios realizados en España y es mucho menor que las prevalencias reportadas en países endémicos. Este dato apoya la teoría de que la prevalencia de Chagas sintomático en territorios no endémicos podría ser sustancialmente menor que en territorios endémicos ya que el mecanismo de reinfección a través del vector podría provocar un estado proinflamatorio en el organismo que favorezca la aparición de lesiones orgánicas. No obstante, nuevos protocolos para estandarizar los diagnósticos de afectación orgánica

serían importantes de cara a optimizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

La PCR parece ser una buena herramienta para monitorizar la parasitemia y la eficacia del tratamiento, aunque su relación con el desarrollo de sintomatología es discutible y está condicionada por la parasitemia intermitente por lo que una PCR negativa no indica curación. Un área de mejora en el seguimiento de los pacientes sería la búsqueda de nuevos marcadores predictores de afectación orgánica más fiables.

La evidencia respecto al tratamiento con benznidazol en pacientes con enfermedad de Chagas crónica es muy pobre y se requiere de más estudios y ensayos clínicos que profundicen en este tema. Además, las altas tasas de efectos adversos unidas a la falta de evidencia respecto a la eficacia del tratamiento suponen que el beneficio de tratar a los pacientes con Chagas crónico respecto al posible riesgo de la aparición de eventos adversos no esté totalmente claro, especialmente en los casos asintomáticos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. Organización mundial de la Salud: 1 de abril del 2021 Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2016; 34:132-8.
3. Pérez Molina JA, Norman F, López-Vélez R. Chagas disease in Non- Endemic Countries: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14:263-274.
4. Kirchhoff, Louis V. Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas. En: Mandell, Douglas, Bennett *Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. p. 276, 3340-8.
5. Anis Rassi Jr, Anis Rassi, Marin-Neto JA. Chagas' disease. *Lancet*. 2010; 375: 1388-402.

6. Vallejo M, Reyes PP, Martinez Garcia M, Gonzalez Garay AG. Trypanocidal drugs for late-stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane Heart Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004102.pub3>
7. Kirchhoff LV, Anis Rassi Jr. Enfermedad de Chagas y tripanosomosis. En: Larry Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19a edizi3n. p.1394-98.
8. Kratz JM. Drug discovery for chagas disease: A viewpoint. Acta Trop. 2019; 198:105107.
9. Basile L, Jans3a JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Eurosurveillance [Internet]. 2011;16. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.37.19968-en>
10. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T113930, Chagas Disease; [actualizado en 2018 Nov 30]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113930>.
11. Alarc3n de Noya B, D3az-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large Urban Outbreak of Orally Acquired Acute Chagas Disease at a School in Caracas, Venezuela. J Infect Dis. 2010;201:1308-15.
12. Bern C. Chagas' Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2015;373:456-66.
13. Echavarr3a NG, Echeverr3a LE, Stewart M, Gallego C, Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 2021;46:100507.
14. Santos 3E, Menezes Falc3o L. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. Rev Port Cardiol. 2020; 39:279-89.
15. Bustamante JM, Rivarola HW, Fern3andez AR, Enders JE, Fretes R, Palma JA, et al. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. Int J Parasitol. 2002; 32:889-96.
16. Lopez-Velez R, MD, DTMH, PhD. Chagas gastrointestinal disease. UpToDate: Weller PF, MD, MACP, Talley NJ, MD, PhD [actualizado el 21 de septiembre de

2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/chagas-gastrointestinal-disease?topicRef=114192&source=see_link

17. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Monge-Maillo B, Faro MV, López-Vélez R. Gastro-intestinal Chagas disease in migrants to Spain: prevalence and methods for early diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011;105:25-9.
18. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33:e00023- 19.
19. Weltgesundheitsorganisation, editor. Control of chagas disease: second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 2002. 109 p.
20. Pan American Health Organization. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, D.C.: PAHO; 2019.
21. Lescure F-X, Loup GL, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. 2010; 10:556-70.
22. Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with Chagas Disease: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology (DIC-SBC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31:3-25.
23. Pérez-Molina JA, Crespillo-Andújar C, Bosch-Nicolau P, Molina I. Trypanocidal treatment of Chagas disease. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed*. 2021; 39:458-70.
24. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373:1295-306.
25. García-Huertas P, Cardona-Castro N. Advances in the treatment of Chagas disease: Promising new drugs, plants and targets. *Biomed Pharmacother*. 2021; 142:112020.

26. Mazzeti AL, Diniz L de F, Gonçalves KR, WonDollinger RS, Assíria T, Ribeiro I, et al. Synergic Effect of Allopurinol in Combination with Nitroheterocyclic Compounds against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother*. 63:e02264-18.
27. Eustat. Población de la C.A. de Euskadi por nacionalidad (grupos de países), según territorio histórico y sexo. [Internet]. [citado 14 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.eustat.eus/elementos/ele0013900/poblacion-de-la-ca-de-euskadi-por-nacionalidad-grupos-de-paises-segun-territorio-historico-y-sexo/tbl0013998_c.html
28. Romay-Barja M, Boquete T, Martínez O, González M, Álvarez-Del Arco D, Benito A, et al. Chagas screening and treatment among Bolivians living in Madrid, Spain: The need for an official protocol. *Samy AM*, editor. *PLOS ONE*. 2019;14 (3): e0213577.
29. Romay-Barja M, Iglesias-Rus L, Boquete T, Benito A, Blasco-Hernández T. Key Chagas disease missing knowledge among at-risk population in Spain affecting diagnosis and treatment. *Infect Dis Poverty*. 2021; 10:55.
30. Ramos-Sesma V, Navarro M, Llenas-García J, Gil-Anguita C, Torrus-Tendero D, Wikman-Jorgensen P, et al. Community-based screening of Chagas disease among Latin American migrants in a non-endemic country: an observational study. *Infect Dis Poverty*. 2021; 10:117.
31. Ramos-Rincon J-M, Llenas-García J, Pinargote-Celorio H, Sánchez-García V, Wikman-Jorgensen P, Navarro M, et al. Chagas Disease-Related Mortality in Spain, 1997 to 2018. *Microorganisms*. 2021; 9:1991.
32. Navarro M, Reguero L, Subirà C, Blázquez-Pérez A, Requena-Méndez A. Estimating chagas disease prevalence and number of underdiagnosed, and undertreated individuals in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102284.
33. Pane S, Giancola ML, Piselli P, Corpolongo A, Repetto E, Bellagamba R, et al. Serological evaluation for Chagas disease in migrants from Latin American countries resident in Rome, Italy. *BMC Infect Dis*. 2018;18:212.

34. Costa-Demaurex CD, Cárdenas MT, Aparicio H, Bodenmann P, Genton B, D'Acremont V. Screening strategy for Chagas disease in a non-endemic country (Switzerland): a prospective evaluation. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2019.20050>
35. González Sanz M, De Sario V, García-Mingo A, Nolder D, Dawood N, Álvarez-Martínez MJ, et al. Chagas disease in the United Kingdom: A review of cases at the Hospital for Tropical Diseases London 1995–2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101760.
36. Navarro M, Berens-Riha N, Hohnerlein S, Seiringer P, Saldern C von, Garcia S, et al. Cross-sectional, descriptive study of Chagas disease among citizens of Bolivian origin living in Munich, Germany. *BMJ Open*. 2017;7:e013960.
37. Colombo V, Giacomelli A, Casazza G, Galimberti L, Bonazzetti C, Sabaini F, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in Latin American pregnant women living outside endemic countries and frequency of congenital transmission: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2021;28:taaa170.
38. Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, Jackson Y, Angheben A, Moore D, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e439-47.
39. Requena-Méndez A, Aldasoro E, Lazzari E de, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003540.
40. D'Ávila DA, Galvão LMC, Sousa GR, Britto C, Moreira OC, Chiari E. Monitoring the parasite load in chronic Chagas disease patients: comparison between blood culture and quantitative real time PCR. *PLoS ONE*. 2018;13:e0208133.
41. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215:1452-8.

42. Zao C-L, Yang Y-C, Tomanek L, Cooke A, Berger R, Chien L-C, et al. PCR monitoring of parasitemia during drug treatment for canine Chagas disease. *J Vet Diagn Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagn Inc.* 2019;31:742-6.
43. Parrado R, Ramirez JC, de la Barra A, Alonso-Vega C, Juiz N, Ortiz L, et al. Usefulness of Serial Blood Sampling and PCR Replicates for Treatment Monitoring of Patients with Chronic Chagas Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01191-18.
44. Bern C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2011; 364:2527-34.
45. Jackson Y, Wyssa B, Chappuis F. Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:690-6.
46. Aldasoro E, Posada E, Requena-Méndez A, Calvo-Cano A, Serret N, Casellas A, et al. What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73:1060-7.
47. Aldasoro E, Posada E, Requena-Méndez A, Calvo-Cano A, Serret N, Casellas A, et al. What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73:1060-7.

ANEXO 1. TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

RESUMEN RESULTADOS

		N (%)					
Sexo	Femenino	236 (80%)					
	Masculino	59 (20%)					
		Media (Desvest.)	Mediana (RIC)	N (%)			
Edad al momento del estudio	45,69 (9,74)		44 (39-53)				
					<18 años	0 (0%)	
					18-40 años	90 (30,5%)	
					41-65 años	196 (6,44%)	
					>65 años	9 (3,05%)	
		N (%)	Fem.	Mas c.	Dx en España	Dx en País de procedenci a	No reportad o
Procedencia	Bolivia	255 (86,44%)	201	54	188	66	1
	Paraguay	10 (3,39%)	9	1	10	0	
	Argentina	2 (0,68%)	1	1	1	1	
	Nicaragua	2 (0,68%)	2	0	1	1	
	Colombia	2 (0,68%)	2	0	0	2	
	Brasil	1 (0,34%)	0	1	0	1	
	No reportado	23 (7,79%)	21	2	15	0	8
				218 (73,90%)	68 (23,05%)	9 (3,05%)	

RESUMEN RESULTADOS (2)

	Media (Desvest.)	Mediana (RIC)	N (%)		
Años fuera de zona endémica hasta consultar	9,45 (4,21)	10 (7-12)	<5 años	38 (12,88%)	
			5-9 años	93 (31,53%)	
			10-14 años	93 (31,53%)	
			>14 años	39 (13,22%)	
			No rep.	32 (10,84%)	
N (%)					
Transmisión	Traitomino	209 (70,85%)			
	Transmisión vertical	1			
	Desconocido	41 (13,90%)			
	No rep.	45 (15,25%)			
			Dx en cribado de embarazo	Sospecha o familiar afectado	Total
Motivo del dx.		Dx en país de origen	13	55	68
	Muestra total	Dx en España	79	139	218
		País de dx no reportado	1	8	9
		Total	93	202	295
			Dx en cribado de embarazo	Dx por sospecha o familiar afectado	Total
Población femenina		Dx en país de origen	13	36	49
	Dx en España	79	101	178	
	País de dx no reportado	1	6	7	
	Total	93	143	236	

RESUMEN RESULTADOS (3)

		Fase	N (%)	Cardiopatía chagásica	Sint. digestivos		
Clínica	Aguda		0 (0%)				
	Crónica	Asintomática	286 (96,62%)				
		Sintomática		10 (3,38%)	8	2	
			N	Fase crónica sintomática	Reciben tratamiento	No reciben tratamiento	
PCR	Resultados	Negativo	213 (72,2%)	7	120	93	
		Positivo	36 (12,2%)	3	30	6	
		No realizado	8 (2,7%)	0	4	4	
		No reportado	38 (12,9%)	0	1	37	
	Total		295	10	155	140	
			N	Antes/sin tratamiento	post- tratamiento	Prueba exacta de Fisher	
Negativización	Tratamiento		30	3	20		
	No tratamiento		6	3			
	TOTAL		36	6	20	<0,01	
		N (%)	Stop tratamiento	No necesidad de stop tratamiento			
Efectos adversos	Sí	55 (35,48%)	22	33			
	No	83 (53,55%)					
	No reportado	17 (10,97%)					