



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Salud Internacional y Atención al Viajero

Actualización en enfermedad de Chagas



Israel Molina*, Fernando Salvador y Adrián Sánchez-Montalvá

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, PROSICS, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2015
Aceptado el 30 de diciembre de 2015
On-line el 28 de enero de 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Chagas
Trypanosoma cruzi
Tratamiento
Diagnóstico

R E S U M E N

Los constantes flujos migratorios han favorecido la presencia de personas con la enfermedad de Chagas en regiones clásicamente consideradas como no endémicas, como Estados Unidos, Europa, Asia y Oceanía. Este hecho ha obligado tanto a las autoridades sanitarias como a los profesionales a tener que actualizarse para poder dar respuesta a tal demanda asistencial. Los últimos años han supuesto un gran avance tanto en el campo del diagnóstico como del tratamiento de la enfermedad de Chagas, una de las enfermedades tropicales más olvidadas. Ensayos clínicos recientes están arrojando nuevas evidencias que hacen que el manejo de estos pacientes sea un desafío constante para los profesionales involucrados. Novedosas herramientas diagnósticas y esquemas terapéuticos hacen que veamos el futuro de la enfermedad de Chagas con optimismo.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Update Chagas disease

A B S T R A C T

The constant migration flows have favored the presence of people with Chagas disease in regions traditionally regarded as non-endemic, such as North America, Europe, Asia and Oceania. This has forced both health authorities and professionals to be updated in order to respond to such a demand for assistance. Recent years have led to significant progress in the field of diagnosis and treatment of Chagas disease, one of the most neglected tropical diseases. Recent clinical trials are providing new evidence that makes the management of these patients, a constant challenge for the professionals involved. Innovative diagnostic tools and therapeutic regimens, allow us to face the future of Chagas disease with optimism.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Chagas disease
Trypanosoma cruzi
Treatment
Diagnosis

Introducción

Enfermedad de Chagas, una enfermedad globalizada

Más de 100 años después de su descubrimiento, la enfermedad de Chagas continúa siendo un reto para los profesionales de la salud.

Los avances tecnológicos y los cambios sociodemográficos han supuesto un revulsivo sin precedentes tanto para la visibilidad de la enfermedad como para la generación de conocimiento sobre una de las enfermedades más olvidadas.

Causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, la enfermedad de Chagas implica a numerosos reservorios animales (domésticos y

selváticos). La enfermedad se transmite principalmente a través de un insecto vector (más de 150 especies de triatomíneos están implicadas), de madres a hijos, a través de transfusión de hemoderivados y de trasplante de tejidos no controlados y por ingesta de alimentos contaminados (zumos de frutas principalmente). Si a estos factores relativos a la biodiversidad de la enfermedad se le añaden los últimos flujos migratorios, las rutas comerciales de los actuales países emergentes y la modernización de los métodos de transporte, es fácil entender la dificultad en controlar esta enfermedad y el efecto de la globalización en su distribución.

Cambios en la epidemiología de la enfermedad. ¿Países endémicos y no endémicos?

Desde su establecimiento como antroponosis hace más de 8.000 años en el continente americano hasta la fecha actual, se han

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imolina@vhebron.net (I. Molina).

sucedido diversos eventos que finalmente han acabado de modular el panorama actual de la enfermedad de Chagas tanto a nivel clínico como su presencia fuera del continente latinoamericano¹. Inicialmente la enfermedad se consideraba circunscrita a la América continental, afectando a una población en la que, al igual que otras enfermedades tropicales desatendidas, se cebaba con los más desfavorecidos, encontrando en las áreas rurales su mayor prevalencia. Con el progresivo desarrollo económico y las mejoras paulatinas de las condiciones de vida, las personas afectadas por la enfermedad de Chagas han experimentado una mayor esperanza de vida, un mejor acceso a los sistemas de salud y una coexistencia con otras enfermedades crónicas y estados de inmunosupresión (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tratamientos citostáticos, etc.)². Estos factores acabarán modulando la expresividad clínica de la enfermedad.

Finalmente, en las últimas décadas los flujos migratorios han favorecido la presencia de pacientes con enfermedad de Chagas en todos los continentes, excepto en África, aunque posiblemente sea cuestión de tiempo ser testigo de la primera notificación en esta región.

Según las últimas estimaciones realizadas por la OMS, basadas en datos del 2010, casi 6 millones de personas están infectadas por *T. cruzi* en los 21 países de América Latina, de los cuales dos terceras partes son países pertenecientes al Cono Sur³. Los países con más casos estimados en valores absolutos serían Argentina, Brasil y México, seguido de Bolivia. Si tenemos en cuenta las vías de transmisión, Bolivia, Argentina y Paraguay (en concreto una amplia región conocida como el Gran Chaco) liderarían los países con mayor número de casos adquiridos por transmisión vectorial; en cambio, Argentina, México y Colombia serían los países con mayor número de casos estimados debidos a transmisión vertical.

De manera global, el 13% de toda la población latinoamericana está en condiciones de riesgo de adquirir la enfermedad de Chagas.

Si se comparan estas cifras con las estimaciones realizadas por la OMS en base a los datos de 2005, se observa una importante reducción de los casos estimados: de 8 a 6 millones de personas infectadas⁴. Al margen de las posibles diferencias metodológicas entre los 2 informes, destaca la notable reducción observada en ese periodo de 5 años. Sería difícil identificar un único motivo que explique esa reducción; la mejora de las condiciones de vida, un mejor acceso a los sistemas de salud y la implementación de programas de control vectorial y de seguridad transfusional han contribuido sin duda alguna a evitar nuevas infecciones.

De manera concomitante, uno de los hechos más destacables de los últimos años es la presencia de pacientes infectados por *T. cruzi* en países clásicamente considerados como no endémicos, y por tanto el riesgo añadido de transmisión en estas regiones, independientemente de la presencia del vector transmisor. Europa y Estados Unidos son las zonas con mayor número de casos estimados, aunque también se han documentado casos en Asia y en Oceanía⁵⁻⁸ (fig. 1).

A pesar de contar con la presencia de personas infectadas en diferentes regiones del planeta, los esfuerzos por parte de gobiernos y agencias de salud pública son heterogéneos y en muchas ocasiones insuficientes para prevenir nuevos casos en estas áreas. Posiblemente España sea uno de los países donde exista un mejor escenario en cuanto a estrategias de prevención. Las donaciones de sangre y tejidos son sometidas a un cribado regulado por un decreto ley; en cambio, los programas de prevención de la transmisión vertical recaen sobre regulaciones regionales, garantizando un adecuado manejo de los casos en el territorio, como es el caso de Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia, o sobre iniciativas locales de centros hospitalarios⁹.

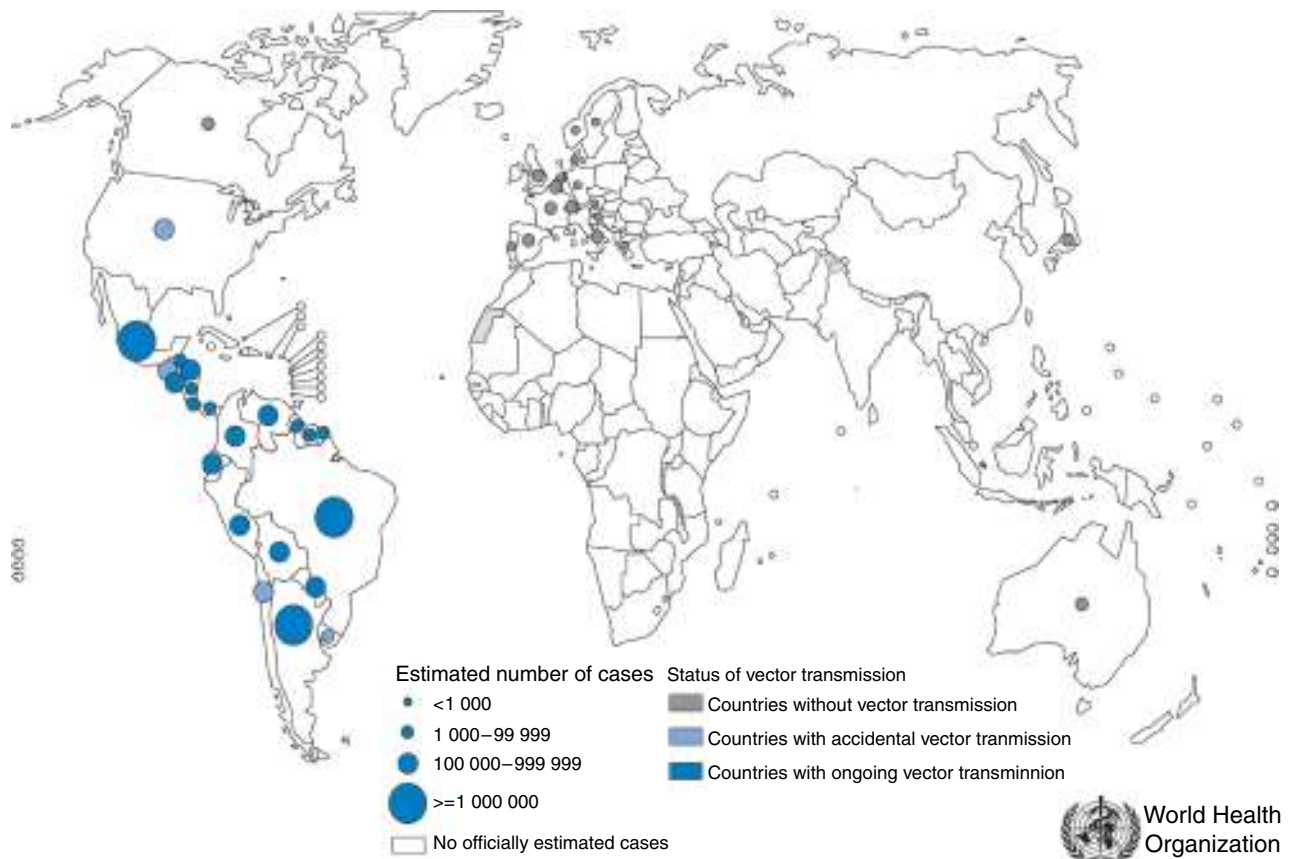


Figura 1. Distribución de la enfermedad de Chagas.

Fuente: imagen obtenida de: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.

De manera paralela a los flujos migratorios de las personas afectadas por la enfermedad de Chagas, los vectores susceptibles de transmitir la enfermedad también se han distribuido por todo el mundo aprovechando las cada vez más frecuentes rutas comerciales, sobre todo marítimas¹⁰.

Ante esta situación en que existen regiones donde se pueden dar nuevos casos de enfermedad de Chagas sin intervención vectorial (transmisión vertical, transfusional, por trasplante), cabe preguntarse hasta cuándo debemos seguir hablando de regiones endémicas y no endémicas.

Clínica

La enfermedad de Chagas se divide en fase aguda y fase crónica. Se considera fase aguda desde la infección hasta que la parasitemia detectada microscópicamente es negativa. La clínica se inicia entre 7 y 10 días tras la infección por *T. cruzi*, y consiste normalmente en síntomas leves e inespecíficos que se asemejan a un cuadro gripal (fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia¹¹). En la mayor parte de los casos la fase aguda pasa desapercibida. En contadas ocasiones pueden aparecer lesiones cutáneas que indican el lugar de la inoculación, tales como nódulos cutáneos, conocidos como chagoma de inoculación, o un edema bpalpebral unilateral con conjuntivitis, que se denomina signo de Romana. La muerte en la fase aguda es extremadamente rara y ocurre principalmente por miocarditis o meningoencefalitis, siendo más frecuente en pacientes inmunodeprimidos o en etapas tempranas de la vida. En la transmisión vertical la clínica no difiere de la que se observa si la infección se produce por vía vectorial; sin embargo, en los casos de transmisión oral, que normalmente ocurren en forma de brote, se han descrito cifras algo superiores de complicaciones agudas graves¹².

La fase crónica se inicia cuando la parasitemia detectada microscópicamente es negativa y las pruebas serológicas son positivas, lo que ocurre aproximadamente 1-2 meses después de la infección. Durante la fase crónica la mayor parte de los pacientes están asintomáticos, lo que se conoce como forma indeterminada. Sin embargo, un porcentaje variable de pacientes desarrollan complicaciones décadas después de la infección, predominantemente con afectación cardíaca, digestiva o mixta⁵ (fig. 2).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad van a estar condicionadas por varios aspectos, pero posiblemente la variabilidad genética del parásito va a ser uno de los principales moduladores de la expresión clínica¹³. Se calcula que alrededor del 40 al 60% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollarán cardiopatía chagásica¹⁴. En los países endémicos se ha descrito mayor

porcentaje de cardiopatía que en países no endémicos con inmigrantes de zonas endémicas. Numerosos factores pueden intervenir en este hecho (edad de los pacientes, reinfecciones, variabilidad de los países de origen de los pacientes, etc.).

La patogenia de la cardiopatía todavía no está bien esclarecida. Una respuesta inmunológica descontrolada y el constante daño directo del parásito producen un daño microvascular, en los miocardiocitos y en el tejido nervioso que terminan causando trastornos del ritmo, zonas de fibrosis y dilataciones cardíacas.

El principal hallazgo de la cardiopatía chagásica son los trastornos electrocardiográficos tales como hemibloqueo anterior o posterior, bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, bloqueos auriculoventriculares, alteraciones del ST, presencia de ondas Q anómalas, bradicardia, bajo voltaje del QRS, arritmias auriculares. Otras alteraciones eléctricas, aunque menos frecuentes, son mucho más graves, entre ellas las taquicardias ventriculares (sostenidas y no sostenidas), la fibrilación auricular y la muerte súbita de origen cardíaco.

Por otro lado, la enfermedad de Chagas puede producir una miocardiopatía dilatada que desencadenará una insuficiencia cardíaca progresiva. El tratamiento de la miocardiopatía dilatada es similar al de otras cardiopatías, y consiste por un lado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y, por otro, en evitar las arritmias ventriculares malignas mediante fármacos antiarrítmicos y desfibriladores implantables¹⁵. Habitualmente, cuando los pacientes presentan una miocardiopatía dilatada las alteraciones electrocardiográficas están establecidas, por lo que el electrocardiograma es una buena herramienta de cribado de cardiopatía chagásica¹⁶. Las principales alteraciones ecocardiográficas que se encuentran en los pacientes con cardiopatía chagásica son una fracción de eyección deprimida, alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica y aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. Un hallazgo muy sugestivo de cardiopatía chagásica en el ecocardiograma es la presencia de aneurismas apicales.

La mortalidad asociada a la cardiopatía chagásica es de aproximadamente el 3,9% al año, pero depende de la severidad de la cardiopatía. Por regla general, la mortalidad de la miocardiopatía dilatada de origen chagásico es mayor que la de la miocardiopatía dilatada de otra etiología¹⁷.

A nivel gastrointestinal, la enfermedad de Chagas puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, siendo las localizaciones más afectadas el colon y el esófago. La frecuencia con la que produce afectación digestiva varía entre el 5 y el 35%, y al igual que la afectación cardíaca, la proporción observada en países no endémicos es menor que en los países de origen⁵.

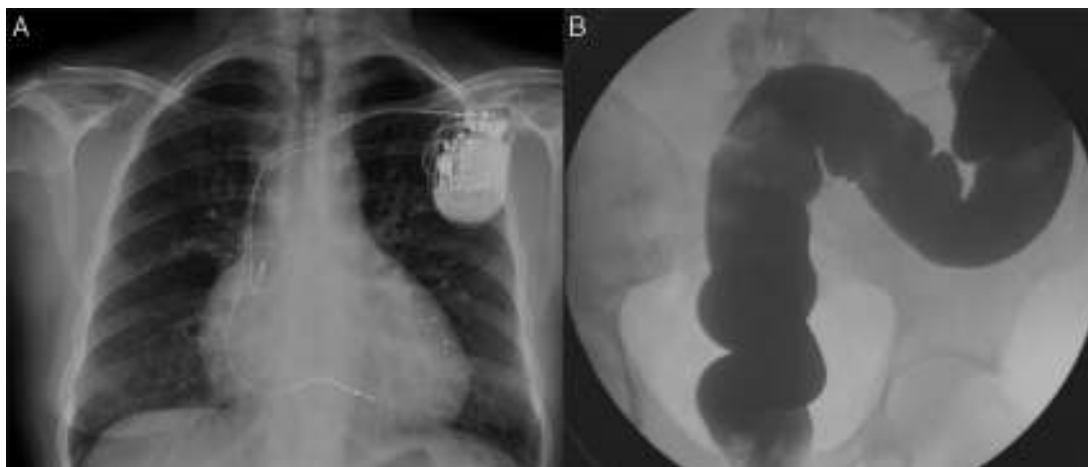


Figura 2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas. A) Paciente con miocardiopatía chagásica y portador de marcapasos (radiografía de tórax). B) Paciente con megacolon chagásico (enema opaco).

La patogenia detrás de la afectación digestiva es una pérdida del sistema nervioso entérico (tanto del sistema excitatorio como del inhibitorio), lo que da lugar a trastornos motores y dilataciones localizadas.

La disfagia es el principal síntoma de la afectación esofágica y suele aparecer cuando existe una dilatación esofágica evidente¹⁸. Estructuralmente la dilatación esofágica de origen chagásico es similar a la acalasia idiopática, pero a diferencia de esta, la presión del esfínter esofágico inferior no se encuentra alterada¹⁹. La exploración más utilizada para valorar la afectación esofágica es el tránsito esofagogástrico. Otras exploraciones, como la manometría esofágica, se utilizan en casos dudosos o con fines de investigación.

Los pacientes con afectación colónica por la enfermedad de Chagas presentan estreñimiento progresivo, y en el estudio baritado se observa dilatación colónica o megacolon. Tanto el recto como el sigma están afectados en la mayor parte de los pacientes con afectación colónica. La afectación de áreas colónicas más proximales es infrecuente²⁰.

Otra complicación asociada con la enfermedad de Chagas es el aumento del riesgo de padecer eventos tromboembólicos que ocurre principalmente por la formación de trombos en los pacientes con miocardiopatía dilatada, aneurismas o fibrilación auricular. En algunas ocasiones el ictus es la primera manifestación de la enfermedad de Chagas, por lo que siempre se tiene que descartar la enfermedad de Chagas en un paciente de zona endémica que padezca un accidente cerebrovascular²¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas depende en gran medida de la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente. En la fase aguda de la enfermedad, en la forma congénita y en la reactivación durante la fase crónica (fundamentalmente en situaciones de inmunosupresión), la parasitemia es elevada, por lo que el diagnóstico se basa en la detección del parásito por métodos directos en sangre periférica y, de manera excepcional, en otros fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo²². La microscopía directa de sangre periférica en fresco permite visualizar al tripomastigote en movimiento. También se pueden realizar diferentes tinciones (Giemsa) sobre extensión periférica o gota gruesa de sangre periférica. La sensibilidad se puede incrementar mediante técnicas de concentración, como son el microhematocrito o el método de Strout. Otras técnicas cada vez más en desuso incluyen el hemocultivo y el xenodiagnóstico, técnicas que están solo disponibles en laboratorios especializados y que se emplean para investigación²³.

En la fase crónica de la enfermedad la parasitemia disminuye drásticamente, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* (diagnóstico serológico), ya que los métodos parasitológicos directos suelen ser negativos en un 30 a 60% de los pacientes. Las técnicas serológicas utilizan como antígenos tanto el parásito completo o extractos purificados (pruebas convencionales), como antígenos recombinantes o péptidos sintéticos (pruebas no convencionales). Las técnicas más empleadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la hemoaglutinación indirecta (HAI) y el ensayo inmunoanálisis (ELISA), siendo esta última la que alcanza valores más óptimos de sensibilidad y especificidad²⁴. Sin embargo, dado que ninguna de las pruebas alcanza un 100% de sensibilidad y especificidad, la OMS define el diagnóstico de enfermedad de Chagas en su fase crónica mediante la positividad de 2 pruebas serológicas realizadas por métodos diferentes²². En caso de discordancia, se deberá realizar una tercera prueba para confirmar o descartar la infección, como puede ser la técnica de Western blot. Estas discordancias pueden deberse a reacciones cruzadas con otros protozoos hemoflagelados, como *Leishmania*

spp. o *Trypanosoma rangeli*²⁵. Se han desarrollado algunos test de diagnóstico rápido basados en técnicas inmunocromatográficas que pueden ser de utilidad en áreas con difícil acceso al sistema sanitario o en situaciones de cribado masivo²⁶.

En las últimas décadas, la detección de ADN de *T. cruzi* en sangre periférica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado cada vez más. Las dianas más utilizadas son la región variable del ADN del minicírculo del kinetoplasto, secuencias repetidas en el ADN satélite o genes del ARN ribosomal²⁷. En la fase aguda de la enfermedad o en la reactivación durante la fase crónica ha resultado ser de gran utilidad, ya que tiene una sensibilidad mayor que las técnicas parasitológicas clásicas²⁸. El papel de la PCR en la fase crónica de la enfermedad de Chagas está más discutido, ya que resulta positiva en el 40-70% de los pacientes dependiendo de los estudios, con una gran variabilidad dependiendo de diferentes factores: el grado de parasitemia del paciente, el volumen y procesamiento de la muestra, la diana de la técnica, las características de la población en la que se realiza. Por otro lado, un resultado negativo no excluye la infección²⁹. La PCR está siendo cada vez más utilizada para monitorizar la eficacia del tratamiento y para la evaluación de nuevos tratamientos en ensayos clínicos, ya que la positividad de la técnica tras la finalización del tratamiento indicaría un fracaso terapéutico³⁰⁻³².

Tratamiento actual y futuro escenario terapéutico

El tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas se sigue basando en 2 medicamentos desarrollados hace más de 40 años: el benznidazol y el nifurtimox³³.

Las tasas de respuesta terapéutica están en función sobre todo de la fase de la enfermedad y de la zona geográfica. En la fase aguda de la enfermedad ambos medicamentos presentan una aceptable tasa de curación, entre el 65 y el 80% de los pacientes, llegando a tasas por encima del 95% en casos de transmisión congénita tratados de manera precoz^{34,35}.

En los casos de infección crónica se consiguen tasas de curación entre el 15 y el 40%, aunque con un grado de evidencia mucho menor³⁶.

Además de esas pobres tasas de curación, una de las principales limitaciones que presentan estos medicamentos es la importante tasa de efectos adversos que experimentan los pacientes. La gravedad de estos lleva a la retirada permanente del tratamiento en el 6 al 40% de los pacientes que reciben nifurtimox y en el 7 al 30% de los que recibieron benznidazol. En base a su relativo mejor perfil tóxico y experiencia acumulada, el benznidazol se considera el estándar de tratamiento actual³⁶.

El espectro de toxicidad del benznidazol es muy variado. En función de sus manifestaciones clínicas se podrían clasificar en reacciones de hipersensibilidad, digestivas, neurológicas y de carácter general³⁷.

Las reacciones de hipersensibilidad como la dermatitis, el prurito, las linfadenopatías, el edema, la fiebre y, en algunos casos, la anafilaxia son las más frecuentes (alrededor del 50% de los pacientes las van a padecer); suelen aparecer entre los 7 y 20 días de tratamiento y son las que motivan la gran mayoría de retiradas del tratamiento.

Las manifestaciones digestivas comprenden principalmente náuseas, vómitos y epigastralgia, y pueden llegar a aparecer en hasta el 20% de los pacientes.

Los síntomas de carácter general son también frecuentes: aparecen en el 30% de los casos, y los más habituales son cefalea, somnolencia y dolores musculares, que no suelen condicionar la suspensión del tratamiento.

Los eventos adversos dentro de la esfera neurológica se manifiestan principalmente en forma de parestesias y disgeusia. A pesar

de no conocerse bien la etiopatogenia de esta toxicidad, se asume que es por un efecto acumulativo de dosis y, por tanto, suelen aparecer durante el segundo mes de tratamiento.

El objetivo del tratamiento, al igual que en otras infecciones, es la eliminación del parásito y la resolución de los síntomas. Precisamente una de las grandes dificultades es evaluar la curación de los pacientes tratados. El único criterio aceptado es la negativización de las serologías. En pacientes afectados de la enfermedad de Chagas en su fase crónica, el tiempo necesario hasta la negativización puede ser de hasta 20 años, haciendo muy complicado el seguimiento de los pacientes y dificultando la evaluación de nuevos fármacos en ensayos clínicos²².

A pesar de las tasas de curación tan discretas en fase crónica y del perfil tóxico de los medicamentos, las recomendaciones actuales abogan por ofrecer tratamiento a todos los pacientes en fase crónica³⁸. Esta recomendación se basa fundamentalmente en la mejor evolución clínica a largo plazo observada en los pacientes tratados con benznidazol tras un seguimiento promedio de unos 10 años y en la prevención de la miocardiopatía chagásica³⁹. Sin embargo, un estudio recientemente publicado arroja nuevas dudas sobre el beneficio clínico de tratar a los pacientes. El ensayo clínico BENEFIT, primer ensayo aleatorizado, doble ciego que compara benznidazol contra placebo para el tratamiento de los pacientes afectados con miocardiopatía chagásica no ha demostrado diferencias significativas en cuanto al beneficio clínico entre los 2 grupos durante los 5 años de seguimiento de los pacientes³². Por otro lado, se ha observado que los pacientes que fueron tratados con benznidazol presentaron una importante reducción de la carga parasitaria en sangre periférica.

Por tanto, a pesar del beneficio demostrado en reducir la carga parasitaria, teniendo en cuenta el posible poco impacto sobre la progresión de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía instaurada, se hace urgente la búsqueda de nuevos compuestos o nuevas estrategias que aporten un mejor pronóstico a estos pacientes.

Dentro de los compuestos que se están evaluando actualmente, los que han presentado una mejor actividad en el modelo in vivo e in vitro son los inhibidores de la síntesis del ergosterol. Este grupo de medicamentos, utilizados ampliamente en la práctica clínica habitual como antifúngicos, actúan interfiriendo en la síntesis de la membrana del protozoo. De este grupo, el posaconazol es el medicamento que ha logrado un mayor desarrollo como antiparasitario y una mejor evidencia de su actividad. Tras haber demostrado una excelente actividad en el modelo murino y una excelente tolerancia en el ser humano, se evaluó en un ensayo clínico, comparando su eficacia con benznidazol, en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, independientemente de su forma clínica. Después de 2 meses de tratamiento y con 2 esquemas terapéuticos diferentes (800 mg/día y 200 mg/día) y tras 10 meses de seguimiento, se obtuvo una tasa de fracaso terapéutico medida mediante la detección de ADN parasitario en sangre periférica de más del 80%, muy por encima de la obtenida con benznidazol³¹. A pesar de estos resultados, durante el periodo de tratamiento prácticamente todos los pacientes mostraron una supresión mantenida de la carga parasitaria, lo que sí evidencia que efectivamente el posaconazol presenta actividad anti-tripanosoma pero no es capaz de erradicar el parásito.

Nuevos ensayos clínicos se han llevado a cabo con compuestos de esta familia, como el pro-ravuconazol, con resultados similares⁴⁰.

Durante los próximos meses saldrán a la luz los resultados de nuevos ensayos clínicos que ya han acabado su periodo de seguimiento, como es el caso del estudio TRAENA, donde se compara benznidazol versus placebo de manera aleatorizada y doblemente ciega en pacientes con enfermedad de Chagas en su fase crónica⁴¹.

Del resto de compuestos que están en fase de desarrollo y que están siendo evaluados como tripanocidas, hay un derivado nitroheterocíclico, el fexinidazol, que se está valorando casi al mismo tiempo contra la tripanosomiasis africana como contra la enfermedad de Chagas. Lamentablemente, la inclusión de pacientes en este último estudio se ha interrumpido por problemas de seguridad⁴².

Ante este panorama terapéutico, las futuras líneas de investigación se encaminan hacia estrategias de combinaciones de fármacos, hacia reformulaciones de las antiguas moléculas y hacia la optimización de los actuales regímenes de benznidazol. El estudio STOP CHAGAS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01377480) pretende evaluar la combinación de posaconazol con benznidazol frente a los 2 medicamentos por separado y a placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas sin evidencia de afectación cardíaca.

Si bien la evidencia actual parece demostrar que el benznidazol no tiene el beneficio deseado en la evolución clínica de la enfermedad de Chagas en los pacientes con afectación cardíaca, sí sabemos que el tratamiento en mujeres en edad fértil tiene un gran impacto en la transmisión vertical de la infección, ya que reduce de manera drástica el riesgo de infección congénita⁴³.

Con independencia de estos resultados, hay motivos sobrados para afrontar el futuro próximo del tratamiento contra la enfermedad de Chagas con optimismo. Las iniciativas para buscar nuevos compuestos se han incrementado en los últimos años, así como el diseño y la ejecución de nuevos ensayos clínicos. Lo que también parece claro es que durante los próximos años el benznidazol seguirá siendo la primera opción terapéutica. Tendremos que acabar de definir cuáles van a ser los pacientes que más se beneficien de este tratamiento.

Situaciones especiales

Enfermedad de Chagas e inmunosupresión

La reactivación de la enfermedad de Chagas durante la fase crónica (definida por la detección de tripomastigotes en sangre periférica o en otros fluidos corporales) puede ocurrir en situaciones de inmunosupresión. Esta situación suele cursar con una elevada parasitemia y con cuadros clínicos graves, como son la afectación del sistema nervioso central (en forma de meningoencefalitis o absceso cerebral) o miocarditis, y con menor frecuencia lesiones cutáneas (paniculitis y nódulos subcutáneos), peritonitis o cervicitis⁴⁴. Estos cuadros graves se han descrito fundamentalmente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en los receptores de trasplante, tanto hematológico como de órgano sólido⁴⁵.

En países endémicos para la enfermedad de Chagas la tasa de coinfección con el VIH es del 1,3 al 7,1%, dependiendo de los diferentes estudios^{46,47}. La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con infección por el VIH es considerada una condición definitoria de SIDA en algunos países (como Brasil), y el riesgo de reactivación se incrementa de una manera significativa cuando el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/mm³. Estudios realizados en zonas endémicas estiman que el riesgo de reactivación en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral es del 15 al 20%^{46,48}. La reactivación de la enfermedad de Chagas también se ha descrito ampliamente en receptores de trasplante de órganos, fundamentalmente de corazón y riñón^{49,50}. Debido al envejecimiento de la población, un mejor acceso al sistema sanitario y el empleo de nuevos tratamientos, los pacientes con enfermedad de Chagas presentan con más frecuencia otras situaciones que condicionan inmunosupresión, como las enfermedades neoplásicas y enfermedades autoinmunes o reumatológicas que requieren tratamiento inmunosupresor, como son la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico⁵¹.

Los recientes flujos migratorios de países endémicos para enfermedad de Chagas hacia nuestro país ha hecho que se observen cada vez más casos de coinfección VIH-Chagas, o que pacientes con enfermedad de Chagas entren en programas de trasplante, lo que ha llevado a los profesionales implicados a crear protocolos de actuación en estos casos^{52,53}.

Enfermedad de Chagas y embarazo

La mayor parte de las embarazadas con enfermedad de Chagas se encuentran en la fase crónica de la enfermedad y suelen estar asintomáticas, pero pueden presentar mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer o muerte fetal. La tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas es del 1 al 12%, dependiendo de los estudios⁵⁴. La transmisión vertical es el principal mecanismo de contagio en los países no endémicos, lo que ha llevado a algunas comunidades autónomas de España (Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia) a implementar programas de prevención de transmisión vertical en las mujeres embarazadas procedentes de áreas endémicas. Dado que el embarazo es una contraindicación para el tratamiento antiparasitario (benznidazol o nifurtimox) debido al posible efecto teratogénico, el cribado en los recién nacidos de madres con enfermedad de Chagas y su tratamiento temprano es la mejor estrategia⁵⁵. Por otra parte, es fundamental el cribado de la infección en las mujeres en edad fértil procedentes de áreas endémicas, ya que el tratamiento antiparasitario disminuye el riesgo de transmisión vertical en posteriores embarazos⁴³.

Financiación

Este estudio no ha tenido ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Cárdenas A-Arroyo F, Aufderheide A. Chagas disease and human migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000;95:553–5.
- WHO. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Crompton DWT, editor. 2013.
- Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33–43.
- Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. TDR/GTC/09. 2007 [consultado 1 Dic 2015]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/hq/2007/TDR_SWG_09_spa.pdf.
- Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezas J, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: Epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:706–12.
- Hotez PJ, Dumonteil E, Betancourt Cravioto M, Bottazzi ME, Tapia-Conyer R, Meymandi S, et al. An Unfolding Tragedy of Chagas Disease in North America. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 31 de octubre de 2013;7(10) [consultado 1 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814410/>
- Pinto A, Pett S, Jackson Y. Identifying Chagas disease in Australia: An emerging challenge for general practitioners. *Aust Fam Physician.* 2014;43:440–2.
- Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010;115:14–21.
- Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J, et al. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e23245.
- Schofield C, Grijalva M, Diotaiuti L. Distribución de los vectores de la enfermedad de Chagas en países «no endémicos»: la posibilidad de transmisión vectorial fuera de América Latina. *Enf Emerg.* 2009;11:20–7.
- Pérez-Molina JA, Pérez AM, Norman FF, Monge-Maillou B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1347–56.
- Alarcón de Noya B, Díaz-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.
- Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol.* 2012;12:240–53.
- Coura JR, de Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, de Arruda Júnior E, Willcox HP, et al. Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1984;79:101–24.
- Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: Comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace.* 2014;16:674–80.
- Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:2375–80.
- Rassi A Jr, Rassi WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799–808.
- Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989;22:211–5.
- Dantas RO. Hypocontraction of the esophagus in patients with Chagas' disease and with primary achalasia. *Arq Gastroenterol.* 2000;37:35–41.
- Lescure F-X, le Loup G, Freilij H, Deloux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: Changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:556–70.
- Nunes MCP, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart.* 2015;10:151–7.
- World Health Organization (WHO) Expert Committee. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;905:1–109.
- Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol.* 2011;75:19–47.
- Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, et al. Comparison of conventional and non-conventional serological tests for the diagnosis of imported Chagas disease in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:284–93.
- Riera C, Verges M, Iniesta L, Fisa R, Gállego M, Tebar S, et al. Identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in human sera. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:412–6.
- Chappuis F, Mauris A, Holst M, Albajar-Vinas P, Jannin J, Luquetti AO, et al. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2948–52.
- Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejía Jaramillo AM, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e931.
- Gomes ML, Galvao LM, Macedo AM, Pena SD, Chiari E. Chagas' disease diagnosis: Comparative analysis of parasitologic, molecular, and serologic methods. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:205–10.
- Brasil PEAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LHC, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:337.
- Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Burgos JM, Diez M, Levin MJ, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e419.
- Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899–908.
- 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.
- Grunberg E, Beskid G, Cleeland R, DeLorenzo WF, Titsworth E, Scholer HJ, et al. Antiprotozoan and antibacterial activity of 2-nitroimidazole derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 1967;7:513–9.
- Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010;115:55–68.
- Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97:3–24.
- Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2011;364:2527–34.
- Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Sao Avilés A, et al. Toxic profile of benznidazole in patients with chronic Chagas disease: Risk factors and comparison of the product from two different manufacturers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:6125–31.
- Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: Why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106:641–5.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:724–34.
- Torrico F. E1224 – results of proof of concept clinical trial in patients with chronic indeterminate Chagas disease. En: 62nd Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2013.
- Riarte A. Placebo-controlled evaluation of impact of benznidazole treatment on long-term disease progression in adults with chronic Chagas disease. En: 62nd Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2013.
- Fexinidazole (Chagas) [Internet; consultado 1 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/fexinidazole-chagas.html>

43. Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Davila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis.* 2013;**56**:496–502.
44. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;**25**:450–7.
45. Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect.* 2014;**20**:300–9.
46. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: Prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;**104**:447–52.
47. Diez MS, Nocito I, de Frade AR, Cappello SG, Guillén SM, Montero A. Serological evidence of cytomegalovirus, hepatitis B and C, Epstein-Barr virus, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* and *Treponema pallidum* in HIV infected patients. *Medicina (Mex).* 2001;**61**:378–80.
48. Sartori AMC, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LMA, Oliveira OC, Gakiya E, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;**101**:31–50.
49. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, de Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis.* 1999;**29**:561–7.
50. Diez M, Favalaro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007;**7**:1633–40.
51. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Valerio L, Serre N, Roure S, Treviño B, et al. Immunosuppression and Chagas disease: Experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect.* 2015;**21**:854–60.
52. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, Molina I, Meije Y, Pahissa A, et al. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;**20** Suppl 7:10–8.
53. Pérez-Molina JA, Rodríguez-Guardado A, Soriano A, Pinazo M-J, Carrilero B, García-Rodríguez M, et al. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials.* 2011;**12**:287–98.
54. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014;**121**:22–33.
55. Otero S, Sulleiro E, Molina I, Espiau M, Suy A, Martín-Nalda A, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in non-endemic areas: Evaluation of a screening program in a tertiary care hospital in Barcelona, Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;**87**:832–6.