



Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas

Febrero 2011

Ministerio de Salud
Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades Transmisibles

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica “Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas”.

Santiago, Ministerio de Salud. Febrero 2011

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

Fecha de Publicación: Febrero 2011

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. ALCANCE DE LA GUÍA	9
3. OBJETIVOS.....	9
3.1. General	9
3.2. Específico	9
4. AGENTE CAUSAL Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	9
4.1 Mecanismos de transmisión.....	10
5. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN CHILE	10
Mortalidad	11
Morbilidad	12
a. Egresos hospitalarios	12
b. Definición de Casos	12
c. Notificaciones de casos	12
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	13
6.1. Generalidades.....	13
6.2 Fase Aguda.....	13
6.2.1. Enfermedad de Chagas congénita	14
6.3 Enfermedad de Chagas en Fase Crónica Indeterminada o Asintomática.....	15
6.4 Enfermedad de Chagas en Fase Crónica Determinada o Sintomática	15
6.4.1. Cardiopatía chagásica crónica (CCC).....	15
6.5. Megasíndromes	16
6.5.1. Esofagopatía chagásica	16
6.5.2. Colopatía chagásica	16
7. ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS	17
a. Momento de la adquisición de <i>T. cruzi</i>	17
b. Grado de inmunodeficiencia	17
c. Características clínicas de la primoinfección de <i>T. cruzi</i> en inmunodeprimidos	17
d. Reactivaciones de <i>T. cruzi</i> en personas con Enfermedad de Chagas crónica..	18
8. PESQUISA EN DONANTES DE SANGRE	18
9. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	19
9.1. Introducción	19
9.2. Período óptimo para la toma de muestra, según la etapa de evolución:.....	19
9.3. Diagnóstico de Laboratorio por Método Directo	19
a. Observación microscópica al fresco	19
b. Gota gruesa	19
c. Método de concentración Microstrout	19
9.4 Diagnóstico de Laboratorio por Método Molecular	20
a. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).....	20
9.5. Diagnóstico de Laboratorio Métodos Indirectos.....	20
a. Hemaglutinación Indirecta	20
b. Enzima Inmuno Ensayo (ELISA)	20
c. Inmunofluorescencia indirecta (IFI).....	20
d. Western blot (inmunoelectrotransferencia)	21
9.6. Algoritmos de Diagnóstico.....	21
a. Algoritmo Métodos Directos	21
b. Algoritmo Métodos Moleculares	21
c. Algoritmo Métodos Indirecto	21
10. TRATAMIENTO ETIOLÓGICO	22

10.1. Generalidades.....	22
10.2. Fármacos	23
10.2.1. Nifurtimox	23
10.2.2. Benznidazol (BNZ)	23
10.2.3. Alopurinol	24
10.2.4. Itraconazol.....	24
10.2.5. Posaconazol.....	24
10.3.1. Enfermedad de Chagas aguda	24
10.3.2. Enfermedad de Chagas congénita	24
10.3.3. Enfermedad de Chagas en pediatría	25
10.3.4. Enfermedad de Chagas adquirido en forma accidental o por vía parenteral	25
10.3.6. Enfermedad de Chagas en fase crónica determinada	25
a. Tratamiento de la CCC	25
b. Tratamiento esofagopatía chagásica.....	25
c. Tratamiento del megacolon	25
d. Tratamiento en Inmunodeprimidos	26
10.4. Control de la terapia	26
10.5. Criterios de cura.....	26
11. DIAGRAMAS	28
Figura N° 1.....	28
Algoritmo de Diagnóstico de Laboratorio de la Enfermedad de Chagas en Personas Inmunocompetentes.....	28
Figura N° 2.....	29
Algoritmo Diagnóstico del Recién Nacido o Lactante Hijo de Madre con Enfermedad de Chagas	29
12. ANEXO	30
Anexo 1. Requerimientos de Toma de Muestra para el Diagnóstico de Laboratorio de la Enfermedad de Chagas.....	30
13 AUTORES.....	33
14. BIBLIOGRAFÍA.....	34

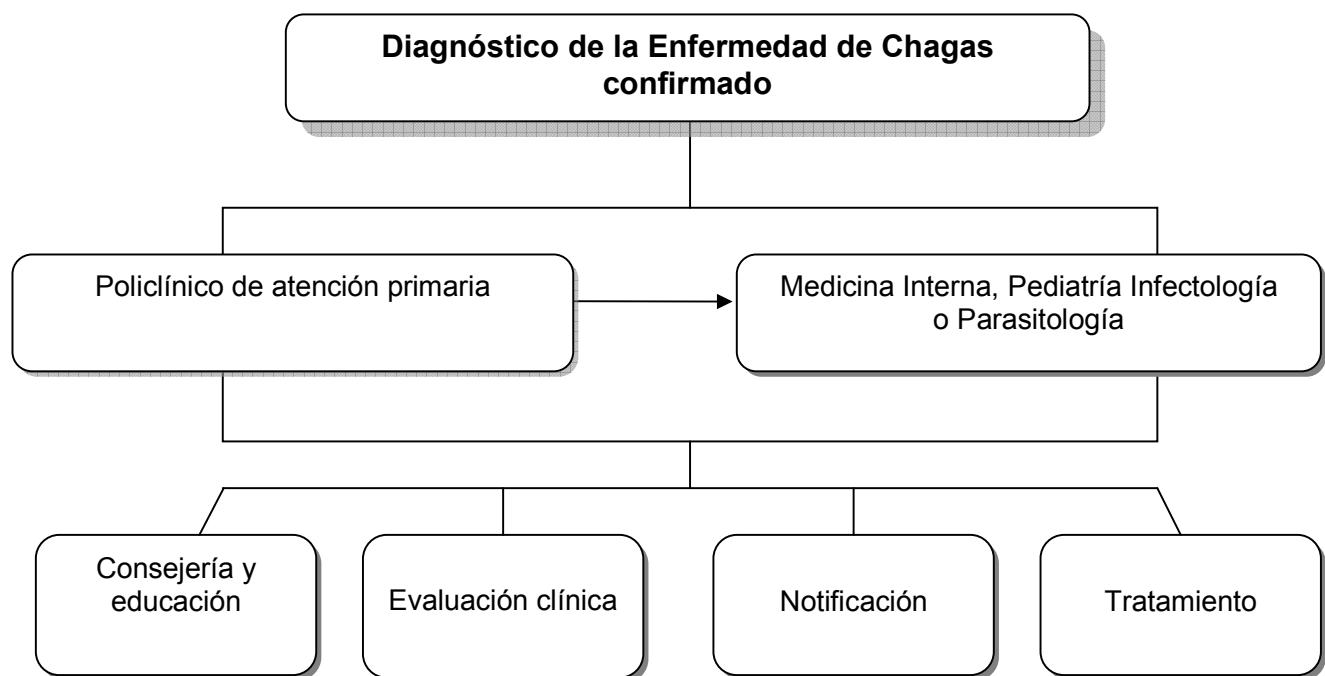
Términos utilizados en la búsqueda bibliográfica:

Enfermedad de Chagas. *Trypanosoma cruzi*, epidemiología, prevalencia, incidencia, morbilidad, mortalidad, formas clínicas, cardiopatía chagásica, megaformaciones, diagnóstico, tratamiento, prevención.

ABREVIACIONES UTILIZADAS

ACs	Anticuerpos
ADN	Acido Desoxirribonucleico
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVPP	Años de Vida potenciales Perdidos
Bloqueo AV	Bloqueo Aurículo-ventricular
BNZ	Benznidazol
CCC	Cardiopatía Chagásica crónica
CD4	Linfocitos CD
CD8	Linfocitos CD
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Acido etilendiaminotetraacético
EEG	Electroencefalograma
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
FK506	Fujimycin
IFI	Inmunofluorescencia Indirecta
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
ISP	Instituto de Salud Pública
LCR	Líquido Céfalo-raquídeo
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NFX	Nifurtimox
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
RN	Recién Nacido
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
TAC	Tomografía Axial computarizada
TDO	Tratamiento Directamente Observado
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Th 1	Células T ayudadoras tipo 1
TMO	Trasplante de médula ósea
TORCH	Síndrome debido a <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , Rubéola, <i>Citomegalovirus</i> , <i>Herpes simplex</i> y otros (virus Hepatitis B y C, retrovirus, enterovirus, adenovirus, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , etc.
VHS	Velocidad de Eritrosedimentación
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

FLUJOGRAMA ATENCIÓN DE LA PERSONA CON CHAGAS



1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas se presenta en forma natural en el continente americano, constituyendo un problema de Salud Pública que requiere de esfuerzos colaborativos de todos los sectores sociales, especialmente de salud en el área de las personas y del ambiente.

La tripanosomiasis americana, conocida como Enfermedad de Chagas fue descrita en Minas Gerais (Brasil) en 1909 por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas. Esta zoonosis parasitaria existe en el continente americano desde hace más de 9.000 años, ya que se ha documentado infección chagásica en comunidades prehistóricas que habitaban el norte de Chile^{1, 2, 3}.

La Enfermedad de Chagas es una zoonosis vectorial de carácter crónico en inmunocompetentes y oportunista en inmunodeprimidos. Dado su evolución, esta enfermedad cursa hacia la cronicidad en personas inmunocompetentes pasando por tres etapas aguda, indeterminada y crónica, pudiendo llegar a causar la muerte en cualquiera de ellas. Un 10% a 15% de los enfermos presentan discapacidad como consecuencia de los daños cardíacos o digestivos.

Actualmente ocupa el cuarto lugar de importancia como carga de enfermedad (AVAD) en América, después de las enfermedades respiratorias, diarreas y SIDA. Dado que no existe una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad, las estrategias de control están focalizadas a disminuir la transmisión, principalmente vectorial, por tratarse en algunas zonas endémicas, de la forma más importante de transmisión.

La Enfermedad de Chagas presenta características regionales. En algunas zonas de Argentina, son frecuentes los cuadros agudos con signo de Romaña, en tanto que en Chile, esto es excepcional. En el período crónico, dentro de los megasíndromes digestivos, el megacolon es el más frecuente en nuestro país; en Brasil, se encuentra con mayor frecuencia el compromiso esofágico (acalasia) y en Venezuela, se pensó que sólo existía la cardiopatía y no las megaformaciones digestivas, sin embargo hoy se reconocen ambas entidades⁴. Se estima que en América existen entre 80 a 100 millones de personas en riesgo de adquirir la infección⁵.

Actualmente la infección se encuentra en forma natural en el continente americano desde el sur de California paralelo 43 latitud norte, hasta la región central de Argentina paralelo 49 de latitud sur, zona donde habita el vector biológico. Afecta a 17 países, con no menos de 12 millones de personas infectadas procedentes de las áreas urbanas y peri-urbanas.

El desarrollo desde 1991, de iniciativas sub-regionales (América del Sur) de control de la Enfermedad de Chagas y los avances en materia de diagnóstico y manejo de la infección-enfermedad, conducen a la toma de decisiones éticas y operativas con el fin de estructurar intervenciones programáticas para el diagnóstico, atención y tratamiento de esta enfermedad⁶.

Las personas con Enfermedad de Chagas se distribuyen a lo largo del país, por lo cual es necesario organizar la accesibilidad de éstas a la atención de salud en los diversos niveles de complejidad, dando prioridad a las prestaciones materno-infantiles, pediátricas, de donantes de órganos, personas que han recibido transfusiones y personas con manifestaciones clínicas⁷.

Es importante abordar este problema ya que es una infección prevalente en Chile que se mantendrá por muchos años.

Existen evidencias que la terapia antiparasitaria es efectiva en casos agudos y crónicos. En etapa indeterminada la prevención secundaria con fármacos antiparasitarios sería recomendada de acuerdo a los antecedentes clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.

La intervención terapéutica antiparasitaria precoz disminuye los costos socioeconómicos. La terapia integral de la persona con Enfermedad de Chagas aumenta su calidad de vida y la de su familia.

2. ALCANCE DE LA GUÍA

Esta Guía es una referencia para la atención de personas con Enfermedad de Chagas, dirigida a los médicos de atención abierta y cerrada de baja, mediana y alta complejidad, médicos especialistas y otros profesionales de la salud.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Este documento tiene como objetivo actualizar los conocimientos del equipo de salud sobre el tema, en base a la opinión de expertos e información científica disponible que pueda apoyar las directrices y toma de decisiones para la prevención y control de la Enfermedad de Chagas, de acuerdo al contexto nacional.

3.2. Específico

Mejorar la calidad de los procesos preventivos, diagnósticos y terapéuticos de las personas susceptibles a adquirir el parásito, así como de quienes ya lo han adquirido.

4. AGENTE CAUSAL Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El parásito se ha encontrado en al menos 155 especies de mamíferos silvestres y sinantrópicos (animales que viven en cercanía con el hombre). La persona infectada también es considerada reservorio de la infección⁸.

El *T.cruzi* es un protozoo flagelado, altamente heterogéneo, que morfológicamente presenta cuatro formas evolutivas: amastigote (intracelular), epimastigote, tripomastigote, tripomastigote-metacíclico. Mediante técnicas de electroforesis isoenzimáticas se ha podido identificar varios zimodemias con características biológicas y patológicas particulares, que le dan un carácter propio a la Enfermedad de Chagas en las diferentes regiones donde es prevalente. De igual forma, el análisis de ADN ha podido revelar la existencia de esquizodemias, que al igual que los zimodemias se pueden asociar con comportamientos biológicos particulares de los parásitos.

Actualmente se diferencian seis linajes de *T. cruzi*, TcI a TcVI. Esta clasificación se basa en los DTU (Discrete Unit of Typification)⁹.

Esta heterogeneidad biológica ha sido observada a nivel de cepas. Algunos trabajos han abierto la posibilidad de considerar un comportamiento diferenciado entre los clones constitutivos con respecto a su cepa parenteral¹⁰.

4.1 Mecanismos de transmisión.

- **Vectorial:** clásica en áreas endémicas cuya interrupción fue certificada en Chile en el año 1999. Corresponde a la contaminación con deyecciones de triatómicos infectados en sitios de picadura o mucosas de un hospedero susceptible.
- **Transplacentaria:** De importancia actualmente en Chile. Se presenta cuando el parásito es capaz de atravesar la placenta infectando al feto en formación.
- **Transfusional:** Corresponde a la transmisión del *T. cruzi* a través de la sangre o sus derivados de una persona infectada. No hay casos notificados en Chile desde 1985.
- **Alimentaria:** Se presenta cuando deyecciones del vector infectado con *T. cruzi* contaminan alimentos. Esta forma de transmisión por vía oral ha producido brotes importantes desde el año 2005, reportados en Brasil y Venezuela.
- **Otras:**
Lactancia materna: aunque en la literatura se conoce un sólo caso descrito, se menciona en este documento pues su rol como mecanismo de transmisión es muy discutido hoy día.
Accidentes de laboratorio.

5. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN CHILE

En Chile, se describe la presencia de tres especies de triatomíos, vectores de la Enfermedad de Chagas. La primera corresponde al vector doméstico: *Triatoma infestans*, y la segunda a una especie silvestre: *Mepraia spinolai* (ex *Triatoma spinolai*). En los últimos años, se ha pesquisado a *Mepraia gajardoi* que habita en la región costera del Norte Grande y se ha encontrado infectada con *T. cruzi*. Sin embargo, no hay certeza que se trate de una nueva especie¹¹.

Producto del control realizado sobre el *T. infestans* (vinchuca), el país, alcanzó la interrupción de la transmisión vectorial del *T. cruzi* en el año 1999., Este logro lo convierte en el segundo país de la región en alcanzar la meta, luego de que Uruguay y lo hiciera en el año 1997.

Hasta hace poco se consideraba como zonas endémicas, solo a las zonas donde existía transmisión vectorial, desde la región de Arica-Parinacota hasta la Región del Libertador Bernardo O Higgins, incluida la Región Metropolitana. Sin embargo, en la actualidad se enfrenta un cambio de paradigma, dado que hay registro de prevalencia de la enfermedad (casos humanos) a lo largo del territorio nacional¹².

5.1 Vigilancia epidemiológica nacional

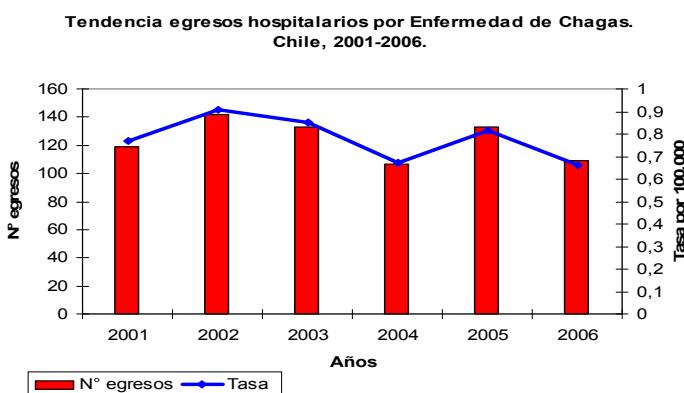
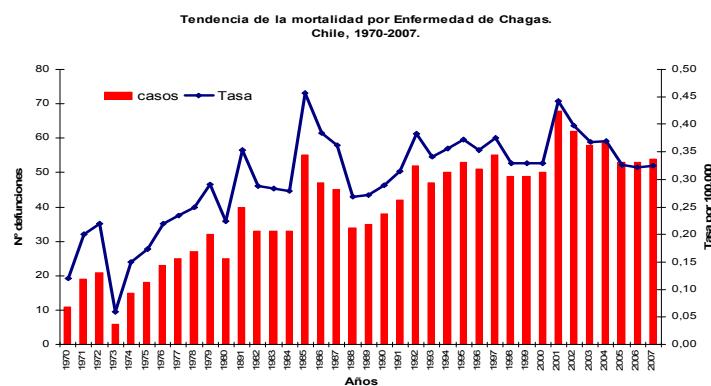
La vigilancia epidemiológica de la Enfermedad de Chagas¹ es necesaria para conocer la magnitud del problema, interrumpir la transmisión, estudiar la existencia de casos en la familia del caso índice y realizar tratamiento adecuado a los infectados. Si bien deben notificarse tanto los pacientes con Enfermedad de Chagas crónica como los casos agudos, son estos últimos los que dan cuenta de la efectiva interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad.

Mortalidad

La mortalidad se ha mantenido relativamente estable con una discreta tendencia a la disminución en los últimos años, con tasas entre 0,44 y 0,33 por cien mil habitantes en el año 2001 y 2007, respectivamente².

En el año 2007, las muertes por Enfermedad de Chagas representan el 0,06% de las muertes totales anuales (53 muertes por esta causa en 80.000 muertes totales).

El 65% son hombres y el 97% corresponde a personas mayores de 40 años, con una mediana de edad de 71 años. Desde el año 1988, no se registran muertes en menores de 5 años.



¹ La infección debida a *T. cruzi*, tripanosomiasis americana, comprende a las presentaciones B 57 de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE10).

² Último año con datos disponibles. DEIS. MINSAL.

Morbilidad

a. Egresos hospitalarios

Los egresos hospitalarios entre el año 2001 y 2006³ se han mantenido en 0,7-0,8 por cien mil habitantes, lo que equivale al 0,008% del total de egresos anuales. En la década de los ochenta, ascendían a aproximadamente 2 por cien mil y en los noventa a 1,2 por cien mil. Las principales causas corresponden a Enfermedad de Chagas crónica que afecta al corazón (51,7%) y Enfermedad de Chagas crónica que afecta al sistema digestivo (44,8%).

La Enfermedad de Chagas aguda no supera el 2% y corresponde a lactantes.

b. Definición de Casos

b.1 Etapa aguda

- **Caso sospechoso:** toda persona con fiebre prolongada (> 7 días) y que presente cardiopatía aguda, hepatomegalia, esplenomegalia, signo de Romaña o chagoma de inoculación; o manifestaciones digestivas (diarreas, vómitos y epigastralgia intensa) y que cumpla con uno o más de los siguientes criterios:
Que haya estado en área endémica de transmisión vectorial en los últimos 6 meses, o
Que haya sido transfundido o transplantado, o
Que haya ingerido alimentos sospechosos de contaminación por *T. cruzi*
- **Caso Confirmado:** Todo caso sospechoso confirmado por laboratorio. *En el curso de un brote por alimento, se puede confirmar también por nexo epidemiológico, si se ha expuesto a la misma fuente de contaminación de un caso confirmado por laboratorio.*

b.2 Etapa indeterminada o crónica

Serología positiva confirmada para los anticuerpos contra *T. cruzi*.

b.3 Chagas congénito

- **Caso Sospechoso:** Es todo recién nacido hijo de madre infectada con *T. cruzi*.
- **Caso Confirmado:** Es todo caso sospechoso confirmado por laboratorio mediante métodos directos y/o con dos resultados positivos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en muestras diferentes.

c. Notificaciones de casos

El registro de casos notificados proviene de los boletines de Enfermedad de Notificación Obligatoria (ENO), que habitualmente, corresponde a casos detectados en los bancos de sangre y no a casos sintomáticos.

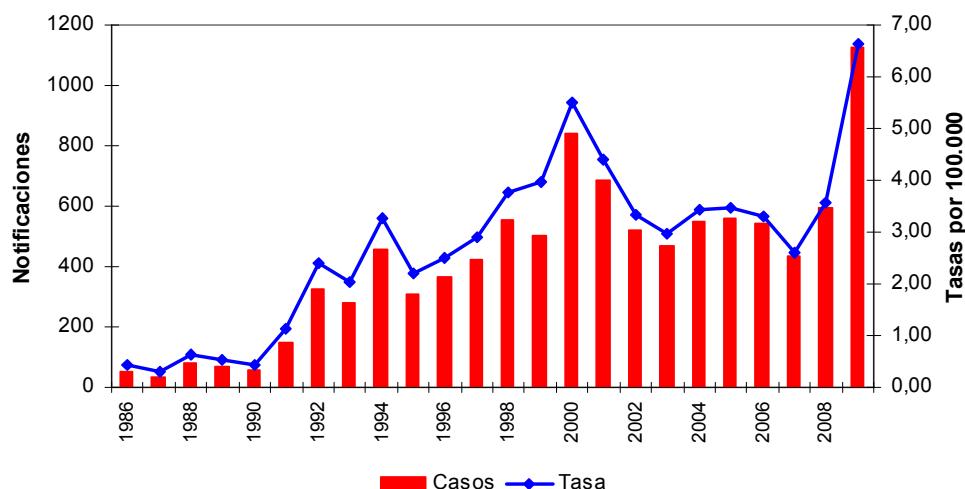
La Enfermedad de Chagas fue declarada de notificación obligatoria en 1986 y en 1991 partió la iniciativa del Cono Sur por la eliminación de la transmisión vectorial de la enfermedad, lo que estimuló la notificación. A contar del año 1996, el tamizaje de donantes

³ Último año con datos disponibles. DEIS: MINSAL

en Chile se hizo obligatorio entre la Región de Arica y Parinacota hasta la Región de O'Higgins, incluyendo la Región Metropolitana, incrementando de manera considerable las notificaciones y, a contar del año 2008, se extendió a todo el territorio nacional.

La tasa de notificaciones se había mantenido en 3,5 por cien mil habitantes desde 1998 al 2008, sin embargo, en el año 2009 se duplicó debido a la búsqueda activa de casos diagnosticados, instruida desde el Nivel Central.

**Número y tasa de notificaciones por enfermedad de Chagas.
Chile, 1986-2009.**



6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

6.1. Generalidades

La Enfermedad de Chagas presenta tres períodos bien definidos: fase aguda, fase crónica indeterminada y fase crónica determinada o sintomática.

6.2 Fase Aguda

Generalmente este período es asintomático y más frecuente en personas jóvenes. Se evidencia una alta parasitemia, con síntomas y signos transitorios.

El período de incubación es de 4 a 10 días y de menor duración cuando la vía de transmisión es transfusional y por trasplante de órganos. Este período se extiende por 2 a 4 meses. Alrededor del 1 a 2% de las personas infectadas se pesquisan en esta etapa.

Los pacientes sintomáticos presentan: fiebre, signos clínicos de puerta de entrada, edema, adenopatías satélites, compromiso cardíaco, hepatomegalia y esplenomegalia. La fiebre es frecuente e irregular, pero puede ser continua y alta. Se acompaña de anorexia, astenia, mialgias, cefalea y ocasionalmente artralgias. El cuadro febril suele persistir por un período de 2 a 4 semanas^{13, 14, 15, 16}.

Los signos de puerta de entrada o chagoma de inoculación son lesiones cutáneas más frecuentes en la cara y extremidades; característico, aunque infrecuente, es el chagoma de la región ocular llamado signo de Romaña, que se presenta como edema bi palpebral, unilateral, de color rosado violáceo claro, indoloro y duro. Hay aumento de tamaño de la glándula lagrimal accesoria (daciocistitis) y adenopatía satélite, los ganglios más comprometidos son los pre auriculares, que no se adhieren a planos, algo sensibles y duros. Los chagomas pueden presentarse en cualquier parte de la piel, son lesiones de aspecto furunculoideo de color rosado violáceo e indurado, de duración variable, que pueden durar hasta 15 días.

En este período, el compromiso cardíaco se presenta como una miocarditis que se expresa con taquicardia e hipotensión y a veces existe ritmo de galope. Algunos casos pueden llegar a la insuficiencia cardiaca congestiva. El electrocardiograma puede evidenciar taquicardia sinusal y alteraciones de la onda T. Se presenta hepatomegalia en el 40% de los casos y compromiso meningoencefálico, que es más frecuente en niños menores, siendo éste un índice de gravedad¹⁷.

La Enfermedad de Chagas aguda es de curso habitualmente benigno en inmunocompetentes. La tasa de letalidad es de 2% a 7%.

6.2.1. Enfermedad de Chagas congénita

Esta presentación es producto de la transmisión del parásito durante el embarazo ya sea en etapa aguda o crónica de la enfermedad (transmisión vertical).

La OMS estima que en Latinoamérica existen 2 millones de mujeres en edad fértil infectadas por *T. cruzi*, lo que representa el 25% de la población infectada. La incidencia de transmisión congénita es del 0.133%, lo que representa por lo menos 14.385 casos/año⁵.

La mujer se puede encontrar en cualquier etapa de la infección al momento de embarazarse. En las etapas crónica indeterminada y determinada se producen parasitemias oscilantes, existiendo por lo tanto riesgo de transmisión. En Chile, la frecuencia de transmisión del *T. cruzi* de madre a hijo se estima que varía entre 2,1% a 9,8%^{7, 14, 18}.

No existe una correlación directa entre el grado de parasitismo placentario y la infección fetal. Puede existir infección congénita en embarazos sucesivos, como así también en gemelos, incluso se ha descrito infección congénita de segunda y tercera generación.

En general, la mayoría de los recién nacidos (RN) infectados nacen asintomáticos (70% a 80%). El RN sintomático presenta manifestaciones clínicas similares a otras patologías por lo que se debe considerar el diagnóstico diferencial del síndrome de TORCH. El RN puede ser prematuro o de término, pequeño para la edad gestacional (PEG), destacando en la signología: hepatosplenomegalia, ictericia, anemia, neumonía intersticial, compromiso variable del SNC (que puede manifestarse incluso sólo por alteraciones citoquímicas en el LCR, miocarditis, compromiso del fondo de ojo y de piel). La ausencia de síntomas al nacer, no implica ausencia de infección y de enfermedad a futuro, por el contrario, ese niño puede presentar, al igual que en la

forma adquirida vectorialmente, meses o años después, manifestaciones de la etapa crónica de la enfermedad.

La posibilidad de una infección concomitante de *T. cruzi* y VIH en RN hijos de madres portadoras de ambas infecciones, agrava la evolución de estos pacientes, como ya se ha descrito en Argentina y otros países^{19, 20, 21}.

Los niños que nacen infectados tienen una curación cercana al 100%, si el tratamiento se establece dentro del primer año de vida. Esta intervención va a depender de la oportunidad del diagnóstico en la gestante que al igual que en la transmisión por vía transfusional, no sólo se debería estudiar en zonas endémicas, sino a lo largo del país y en todas las gestantes, teniendo en cuenta que es posible la infección de segunda generación.

6.3 Enfermedad de Chagas en Fase Crónica Indeterminada o Asintomática

Representa un 50% a 70% de todas las personas con Enfermedad de Chagas. Se caracteriza por la ausencia de síntomas cardíacos, digestivos y otros. Sin embargo, están infectadas (serología y/o parasitemia positiva), aunque los exámenes de laboratorio rutinarios son normales. Un 30% de estos pacientes mantiene esta forma durante toda su vida. El resto puede evolucionar a una forma crónica determinada en un lapso de 10 a 30 años.

En Chile, anualmente un 2% de los pacientes podría evolucionar de la forma crónica indeterminada a cardiopatía crónica⁸.

6.4 Enfermedad de Chagas en Fase Crónica Determinada o Sintomática

Se manifiesta principalmente como cardiopatía, colopatía y esofagopatía. El compromiso de otros órganos tales como estómago, duodeno, vejiga, uréteres y otros, es infrecuente. Estas formas de presentación pueden ocurrir separadamente o coexistir en un mismo enfermo. En esta etapa existe una parasitemia baja y fluctuante, con títulos detectables de anticuerpos en pacientes inmunocompetentes²². Se estima que alrededor de un 30% de las personas con Enfermedad de Chagas tendrían manifestaciones de la etapa crónica, lo que podría aumentar al emplear métodos diagnósticos más sensibles^{8, 23}.

6.4.1. Cardiopatía chagásica crónica (CCC)

Se presenta en un 10% a un 30% de las personas con Enfermedad de Chagas en Chile y Brasil. Se caracteriza por su gravedad y representa la principal causa de muerte de estos enfermos. Los síntomas más frecuentes son palpitaciones y disnea de esfuerzo. La evolución de la cardiopatía es a la insuficiencia cardiaca. Las arritmias son frecuentes y variadas, todos signos de mal pronóstico. El bloqueo A-V, más el bloqueo completo de rama derecha, con o sin hemibloqueo anterior izquierdo, son sugerentes de esta patología. Puede haber bloqueo AV completo, fibrilación auricular, bloqueo completo de rama izquierda y extrasístoles ventriculares. En personas con dilatación cardiaca, se presentan fenómenos tromboembólicos que pueden ocasionar infartos pulmonares y cerebrales. Existe fibrosis cardiaca que origina microaneurismas de la punta del ventrículo izquierdo. La progresión de la cardiopatía chagásica a la insuficiencia cardiaca es de alrededor de un 24,8% y de las complicaciones es de un 3,5% en pacientes tratados y de 16,9% en los no tratados^{24, 25, 26}.

En el diagnóstico de la CCC, se utiliza:

- Radiografía de tórax: evidencia la presencia de cardiomegalia con o sin derrame.
- Electrocardiograma: de reposo, holter y ECG de esfuerzo, demuestran el bloqueo completo de rama derecha, que es la alteración más frecuente de la CCC; el 40% se asocia a hemibloqueo anterior izquierdo.
- Ecocardiografía: Confirma la existencia de microaneurisma de la punta, zonas de fibrosis, disminución de la contractilidad ventricular y alteración de la fracción de eyección.
- Resonancia nuclear magnética: permite identificar daños estructurales en la pared miocárdica.
- Cintigrafía: permite observar la pared ventricular y las cavidades cardíacas.

6.5. Megasíndromes

6.5.1. Esofagopatía chagásica

Conocida como megaesófago o acalasia del esófago. Se diagnostica frecuentemente, antes de los 40 años de edad. El esófago se presenta dilatado en diferentes grados y más tarde elongado (dolicomegaesófago). Tiende a la hipertrofia de las capas musculares y en la mucosa se producen paraqueratosis. Microscópicamente existe destrucción de las neuronas parasimpáticas con áreas de inflamación crónica, lo que ocasiona la pérdida progresiva de la coordinación motora y de la capacidad contrátil en la manometría esofágica. Luego aparece disfagia, dolor y regurgitación. La disfagia es el síntoma principal, que puede ser alternada entre lógica e ilógica. El paciente presenta odinofagia, regurgitación, eructos y pirosis. Es posible que se asocie con megacolon o cardiopatía⁸.

Para el diagnóstico, los antecedentes epidemiológicos son importantes. La evaluación clínica, la radiología y manometría esofágica permiten efectuar el diagnóstico. Es conveniente realizar endoscopía digestiva alta para descartar la presencia de cáncer y otras patologías.

6.5.2. Colopatía chagásica

La colopatía se presenta entre los 40 a 50 años de edad. Se produce una disfunción motora de los segmentos del colon por denervación parasimpática intramural. La alteración toma preferentemente sigmoídes y recto, originando una dilatación de esa zona. La expresión clínica básica del megacolon es la constipación progresiva con dificultad para la evacuación. El enfermo suele utilizar laxantes, y enemas y consultar tardeamente.

En estos cuadros clínicos se producen períodos de distensión abdominal y secundariamente abdomen prominente. Se puede palpar un fecalomma en la fosa ilíaca izquierda o directamente al realizar un tacto rectal. Las complicaciones del megacolon chagásico son el volvulo y la obstrucción intestinal por fecalomma. Son importantes los antecedentes epidemiológicos, la sintomatología, el estudio con radiografía de abdomen simple, enema baritado y colonoscopía. Para el diagnóstico etiológico, los exámenes parasitológicos son fundamentales.

7. ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS

La Enfermedad de Chagas en personas inmunodeprimidas constituye una complicación importante, dado que en su estado fisiopatológico la inmunidad del hospedero se encuentra disminuida. La persona a lo largo de su ciclo vital puede presentar inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Las personas inmunodeprimidas que adquieren o presentan infección por *T. cruzi* deben ser monitorizados para establecer el nivel de su inmunodepresión y sus variaciones. Se sugiere establecer y si corresponde, monitorizar niveles de leucocitos y la relación de linfocitos (CD4/ CD8).

Algunos aspectos relevantes de la relación hospedero inmunodeprimido - *T. cruzi* son:

a. Momento de la adquisición de *T. cruzi*

Las manifestaciones en inmunosuprimidos son más graves en una primoinfección y las reactivaciones de una persona que presenta inmunodepresión con Enfermedad de Chagas, en fase crónica indeterminada y crónica determinada, son también de mayor gravedad. Ambas formas de presentación clínica son prevenibles, si se realiza tamizaje de *T. cruzi* a los pacientes que van a requerir inmunosupresión, al binomio donante-receptor y se educa a los inmunodeprimidos sobre potenciales mecanismos de transmisión: vectorial, transfusional, parenteral (jeringas, fomites), oral, etc.

b. Grado de inmunodeficiencia

El grado de inmunodeficiencia es diferente, de acuerdo al motivo que la origina. En personas trasplantadas, el grado de inmunodeficiencia requerida es diferente según el órgano a trasplantar. Los grados de inmunosupresión son en orden decreciente: SIDA, trasplante de médula ósea (TMO), trasplante corazón pulmón, hepático y renal.

La inmunodepresión también varía según la droga inmunosupresora empleada como micofenolato, FK506, ciclosporina, timoglobulina, linfoglobulina, metilprednisolona y en menor magnitud prednisona.

En personas que viven con VIH/SIDA se ha observado que las infecciones agudas son más graves, las reactivaciones llegan a ser fatales cuando se trata de infecciones crónicas, destacando el gran compromiso del sistema neurológico en estos casos²⁷.

c. Características clínicas de la primoinfección de *T. cruzi* en inmunodeprimidos

El cuadro agudo en inmunodeprimidos es grave. Se presenta con fiebre, mialgias, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, meningoencefalitis, miocarditis y parasitemias persistentes. La letalidad es alta y el mejor pronóstico se asocia a la precocidad del tratamiento. Las manifestaciones neurológicas van a depender del tamaño y ubicación de las lesiones. Clínicamente puede haber cefalea, cambios de conducta, convulsiones, temblores, y hemiparesia²⁸.

En personas que viven con VIH/SIDA es frecuente observar afasia y aún cuando reciban terapia antiparasitaria, pueden evolucionar hacia el coma y la muerte. El compromiso anatomico patológico que se observa en SNC es: edema cerebral con áreas de necrosis y hemorragias fundamentalmente en la sustancia blanca, que tiende a comprometer la sustancia gris (a diferencia de toxoplasmosis). En el estudio histológico se demuestran amastigotes en macrófagos y células gliales, y en el estudio con técnicas diagnósticas por imagen se observan lesiones pseudotumorales^{29, 30, 31, 32, 33}.

En trasplantados renales puede producir rechazo del injerto con infiltrado mononuclear, fibrosis intersticial y atrofia tubular. En una serie de 41 personas trasplantadas con serología positiva, se demostró reactivación de la enfermedad en 27% y primoinfección en 18,7% de los casos. Las manifestaciones fueron fiebre, lesiones cutáneas y presencia de parasitemia a los 3 meses post trasplante, siendo de utilidad en el diagnóstico la biopsia de las lesiones^{34, 35, 36}.

Los inmunodeprimidos infectados por transfusión de pacientes en etapa de seroconversión, pueden presentar un cuadro clínico caracterizado por hipertermia, hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, chagomas, miocarditis aguda y/o encefalitis. La evolución va a depender de la precocidad de la sospecha diagnóstica, la cepa infectante y el estado inmunológico del individuo.

El período de incubación de la Enfermedad de Chagas transfusional varía entre 28 y 116 días. Luego aparece fiebre moderada y persistente que oscila entre 37,5°C y 38,5°C, acompañada de adenopatías palpables en la región cervical, inguinal y axilar de características indoloras, blandas y desplazables. Puede haber esplenomegalia moderada.

Otro grupo de personas en riesgo son los dializados. Si bien la tecnología actual de las máquinas de diálisis garantiza la calidad de la filtración, debe realizarse una vigilancia activa en las personas con esta enfermedad.

En todos estos casos la tardanza en la sospecha diagnóstica y la confusión con otras parasitosis como la toxoplasmosis cerebral, retarda el tratamiento y por lo tanto el pronóstico.

d. Reactivaciones de *T. cruzi* en personas con Enfermedad de Chagas crónica

La reactivación en estos casos puede ocurrir por diversos motivos. La persona con Enfermedad de Chagas en fase crónica indeterminada y/o crónica determinada puede sufrir inmunodepresión secundaria a infecciones, neoplasias, uso de inmunosupresores o quimioterápicos. Se reportan reactivaciones en casos de TMO en especial, en pacientes receptores haploidénticos y de cordón umbilical (40% de recidivas), trasplantados de corazón, pulmón, hígado, riñón. La reactivación ocurre en el 21% de los receptores con Enfermedad de Chagas y la transmisión a través de un injerto positivo en 18,7% de los receptores negativos. Se ha asociado a rechazo del injerto en pacientes trasplantados renales y hepáticos.

8. PESQUISA EN DONANTES DE SANGRE

Actualmente en Chile el tamizaje para *T. cruzi* en los Servicios de Banco de Sangre es la mayor fuente de identificación de infectados por *T. cruzi*. Estos donantes pueden estar cursando la etapa crónica indeterminada o crónica determinada de la infección y no presentan o no reconocen signos o síntomas secundarios a ella, por lo que no son identificados en las encuestas de autoexclusión realizadas por norma en estos centros. Este donante con Enfermedad de Chagas, en general es por reposición y desconoce su situación de infectado con *T. cruzi*. También debe tomarse en consideración que la población infectada migrante puede donar sangre desde zonas chagásicas dentro del país y de países americanos con endemia chagásica³⁷.

Es importante destacar que todo donante con un tamizaje positivo debe ser confirmado en el Laboratorio de Referencia de Parasitología del Instituto de Salud Pública o los centros reconocidos por éste y sólo si esta confirmación es positiva el resultado debe ser comunicado siguiendo los flujogramas establecidos por cada establecimiento de salud^{38, 39, 40}.

9. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

9.1. Introducción

El diagnóstico de laboratorio de la infección por *T. cruzi*, puede realizarse por:

- a. **Métodos Directos** en los cuales se comprueba la presencia del parásito en la muestra.
- b. **Métodos Moleculares** en los cuales se comprueba la presencia de material genético del parásito en la muestra.
- c. **Métodos Indirectos** que detectan la presencia de anticuerpos específicos contra el parásito en la muestra.

9.2. Período óptimo para la toma de muestra, según la etapa de evolución:

Etapa aguda. Los métodos directos deben realizarse precozmente después de ocurrida la primoinfección, en cambio el estudio indirecto debe realizarse después de 15 días. En recién nacidos con sospecha de infección congénita, las muestras del binomio madre - hijo deben ser tomadas simultáneamente.

Etapa crónica indeterminada y crónica determinada: los métodos indirectos o serológicos se pueden tomar en cualquier momento de la etapa crónica. También, pueden ser útiles los exámenes directos o moleculares, aunque presentan una menor sensibilidad debido a las fluctuaciones en la carga parasitaria.

9.3. Diagnóstico de Laboratorio por Método Directo

a. Observación microscópica al fresco

Identifica la presencia de tripomastigotes de *T. cruzi*, por observación directa, en una muestra de sangre periférica fresca u otro fluido.

b. Gota gruesa

Permite la concentración de la muestra de sangre. Se colocan 3 a 4 gotas de sangre sin anticoagulante en un portaobjeto, las que luego se desfibrinan para posteriormente teñirse y ser observadas al microscopio, en busca de tripomastigotes de *T. cruzi*.

c. Método de concentración Microstrout

Examen microscópico de la fracción leucoplaquetaria de la sangre total a partir de un capilar de microhematocrito cargado con sangre del paciente, en búsqueda de las formas tripomastigotes de *T. cruzi*.

d. Xenodiagnóstico

El objetivo del xenodiagnóstico es detectar formas tripomastigotes de *T. cruzi* en las deyecciones de triatominos post succión de sangre infectada, utilizándose para ello

ninfas de insectos libres de infección. No obstante, actualmente en la práctica no se le emplea, sino sólo para fines de investigación, cabe mencionar que tiene una sensibilidad aproximada del 98% a 100 % en la etapa aguda, y de 50% a 70% en crónica en condiciones óptimas.

9.4 Diagnóstico de Laboratorio por Método Molecular

a. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Es una técnica de biología molecular que utiliza partidores específicos para amplificar un segmento del DNA de *T. cruzi* en muestras clínicas de pacientes. Es útil para ser usada en diferentes tipos de muestras y tejidos en fase aguda, crónica indeterminada y crónica determinada. La PCR *T. cruzi* utilizada principalmente en nuestro medio es de tipo cualitativa, es el examen confirmatorio en inmunodeprimidos y en menores de 9 meses y requiere de dos resultados positivos consecutivos para descartar falsos positivos de la técnica. En el caso de pacientes inmunocompetentes o mayores de 9 meses el resultado de PCR positivo debe ir acompañado de un resultado de búsqueda de anticuerpos positiva, lo que da por confirmado el resultado.

La PCR cuantitativa permite medir la carga parasitaria circulante y es útil especialmente en los pacientes inmunodeprimidos y donantes de órganos en los cuales la serología no resulta útil por bajos niveles de CD4. Con ella también se puede realizar el seguimiento posterior al tratamiento.

En caso de **pacientes con inmunosupresión severa** debe contemplarse la posibilidad de efectuar biopsia y visualizar el parásito en tejidos.

9.5. Diagnóstico de Laboratorio Métodos Indirectos

Estas técnicas permiten cuantificar la concentración de inmunoglobulinas específicas contra antígenos de *T. cruzi* y son las siguientes:

a. Hemaglutinación Indirecta

Este método se basa en la reacción de glóbulos rojos sensibilizados con *T. cruzi* que entran en contacto con anticuerpos específicos del parásito produciéndose aglutinación (reacción positiva).

b. Enzima Inmuno Ensayo (ELISA)

Placas de poliestireno son sensibilizadas con antígeno soluble de *T. cruzi*, los que se unirán a anticuerpos específicos contra el parásito si están presentes en la muestra. Se agrega conjugado formado por un anti anticuerpo humano unido a una enzima y se podrá evidenciar una reacción positiva si al adicionar sustrato específico se desarrolla una reacción de color, que indicaría la presencia de anticuerpos en la muestra del paciente.

c. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Técnica que permite determinar la presencia de anticuerpos anti *T. cruzi* en diferentes muestras biológicas. Para estos efectos, se preparan placas de vidrio con pocillos a las que se le adhieren epimastigotes de *T. cruzi* (parásito completo) obtenidas de cultivo. Si el suero del paciente tiene anticuerpos, se produce una reacción antígeno-anticuerpo, la que se detecta con la adición de un segundo anticuerpo marcado con

sustancias fluorescentes. Esta reacción se observa posteriormente en un microscopio de fluorescencia.

d. Western blot (inmunoelectrotransferencia)

Permite detectar la presencia de anticuerpos anti *T. cruzi* que han sido separados mediante electroforesis y luego transferidos a una membrana sobre la cual se realiza una reacción enzimática, que según sea el conjugado empleado, detecta la presencia de anticuerpos IgA, IgG o IgM por separado o simultáneamente. Las reacciones positivas se observan como bandas de precipitación en tiras de membranas sensibilizadas.

9.6. Algoritmos de Diagnóstico

a. Algoritmo Métodos Directos

En los exámenes en los cuales se compruebe la presencia del parásito podrán ser informados sin necesidad de la confirmación de este resultado por otro método.

En caso de duda en el diagnóstico directo, la muestra deberá ser enviada al Laboratorio de Referencia de Parasitología del Instituto de Salud Pública.

b. Algoritmo Métodos Moleculares

En los exámenes en los cuales se compruebe la presencia del parásito mediante la detección de su material genético podrán ser informados sin necesidad de la confirmación de este resultado por otro método, pero sí requiere tener en cuenta las siguientes consideraciones, según el tipo de paciente estudiar.

b.1. Menores de 9 meses y pacientes inmunocomprometidos, requieren de a lo menos **dos resultados positivos** en muestras diferentes para dar el caso como positivo.

b. 2. Mayores de 9 meses, requieren de un **resultado positivo** y de la detección de anticuerpos confirmada para dar el caso como positivo.

En caso de duda en el diagnóstico, la muestra deberá ser enviada al Laboratorio de Referencia de Parasitología del Instituto de Salud Pública.

c. Algoritmo Métodos Indirecto

En el caso del diagnóstico indirecto, los Servicios de Banco de Sangre y los laboratorios clínicos deberán seguir el algoritmo siguiente que corresponda.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por *T. cruzi* sólo podrá ser informado al paciente después de realizada la confirmación.

Toda primera muestra que en el tamizaje tenga un resultado positivo para anticuerpos contra *T. cruzi* deberá ser sometida nuevamente a una determinación en duplicado, utilizando el mismo test.

En caso de obtenerse un resultado positivo en dos o más de las tres determinaciones, referidas en el punto anterior, la misma muestra deberá ser enviada al Laboratorio de Referencia de Parasitología del Instituto de Salud Pública o a los centros reconocidos por éste para realizar los exámenes confirmatorios.

En caso de obtenerse un resultado negativo en dos de las repeticiones señaladas, la muestra deberá ser informada con resultado final negativo.

Ver algoritmos páginas 24, 25 y anexo 1. Requerimientos de toma de muestra para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas.

10. TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

10.1. Generalidades

Toda persona con Enfermedad de Chagas podría ser tratada, a excepción de los enfermos crónicos terminales. Cada caso debe ser evaluado con relación al costo beneficio de la terapia antiparasitaria específica. Los fármacos tripanomicidas clásicos aprobados hasta ahora para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas son: Nifurtimox (NFX) y Benznidazol (BNZ), aunque se han incorporado otras alternativas, como Itraconazol y Alopurinol, en especial en adultos en fase crónica indeterminada y determinada que continúan en evaluación. En el país sólo se encuentra disponible NFX^{41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50}.

Se debe administrar bajo la modalidad de tratamiento directamente observado (TDO) y monitorizar sus efectos secundarios y su acción parasiticida (parasitemia).

Con respecto a donación de tejidos y órganos, en base a la experiencia publicada, no es una contraindicación formal de rechazo del injerto si el donante es positivo, pero debe evitarse en lo posible.

El trasplante hepático y corazón de donante positivo está contraindicado. Si esto ha ocurrido, **debe iniciarse el tratamiento apenas se conozca la condición de positivo**. El seguimiento de los inmunocomprometidos debe realizarse con PCR *T. cruzi* semanal.

En los casos de reactivación parasitaria, se debe iniciar terapia con Nifurtimox en dosis habituales. El tratamiento se mantiene mientras dure la inmunosupresión o se reconstituya el sistema inmune, o de por vida en el caso de trasplantes renales y hepáticos.

Se recomienda iniciar terapia antichagásica según número de CD4 en los pacientes inmunosuprimidos⁵¹ (Tabla1).

Tabla 1. Valor límite de linfocitos CD4 para iniciar tratamiento antichagásico según grupo etáreo

Valor límite de linfocitos CD4 para iniciar tratamiento antichagásico	
Grupo etario	Células/mm³
0 - 3 meses	1600
3 m - 6 meses	1800
6 m - 12 meses	1400
12 m - 24 meses	1300
24 m - 6 años	700
6 a - 12 años	650
12 a - 18 años	530
> 18 años	200

10.2. Fármacos

10.2.1. Nifurtimox

NFX, es un análogo de nitrofurano que actúa contra las formas amastigotes y tripamastigotes de *T. cruzi*. Ha demostrado ser efectivo en las fases aguda crónica indeterminada y crónica determinada de la enfermedad. En la fase aguda presenta una cura parasitológica de 76%, la que en los RN hijos de madres chagásica puede alcanzar entre el 80% y 100% y en la etapa crónica, un porcentaje variable, habiendo resultados contradictorios en algunas series^{52, 53, 54}.

NFX origina radicales libres y produce daño por reducción de componentes celulares parasitarios como proteínas y ácidos nucleicos. Los efectos secundarios se presentan en el 30% de los casos y son más manifiestos en adultos. Puede producir anorexia, pérdida de peso, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dermatitis y compromiso del SNC con insomnio, alucinaciones y psicosis. La polineuropatía periférica está descrita en adultos en 20% de los casos y es dosis dependiente. Se ha descrito efecto antabús en adultos.

Está contraindicado su uso en embarazadas, en pacientes con insuficiencia renal y hepática. La OMS/OPS no recomienda su uso durante la lactancia^{55, 56}.

NFX se expende en frascos que contienen 100 comprimidos ranurados de 120 mg, lo que permite una mejor dosificación.

La dosis recomendada es de 8-10 mg/kg/día durante 60 a 90 días, los niños lo toleran mejor que los adultos. La dosis puede variar entre 5-25 mg/k/día, esta última es usada en formas graves como meningoencefalitis o miocarditis aguda, casos en que el tratamiento debe ser supervisado por el especialista en el hospital base correspondiente. La dosis máxima es 700 mg al día.

De preferencia, el NFX se administra cada 8 horas, después de una ingesta de alimentos. La administración se inicia en forma escalonada iniciando 1/4 de la dosis el primer día, la mitad los días 2 y 3 y la dosis total al 4º día, contándose los 60 días desde el momento que inicia la dosis total.

En caso de efectos adversos, se debe disminuir la dosis o suspender transitoriamente la farmacoterapia, además tratar los síntomas hasta la desaparición de éstos. Luego reiniciar la dosis óptima en 3 días, asociando siempre el tratamiento sintomático. En caso de reaparecer los efectos indeseados y habiendo compromiso del estado general, se debe suspender inmediatamente la administración del fármaco.

10.2.2. Benznidazol (BNZ)

Es también un fármaco tripanomicida. Actúa uniéndose en forma covalente a los intermedios de la nitrorreducción con los componentes del parásito, ADN, lípidos y proteínas. Es eficaz en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica indeterminada, y en la crónica determinada, como se ha demostrado en estudios realizados en niños en Argentina y Brasil. La dosis es de 5-7 mg/k dividido en 3 dosis diarias por 60 días.

Los efectos adversos se dividen en 3 tipos:

- a. Dermatológicos con erupción cutánea que aparece entre los 7-10 días de tratamiento, edema generalizado, fiebre, adenopatías, mialgia y artralgia.
- b. Depresión de la médula ósea con trombocitopenia, púrpura y agranulocitosis, que es la manifestación más grave.
- c. Compromiso neurológico con polineuropatía, parestesia y polineuritis periférica.

Está contraindicado en embarazadas y en personas con insuficiencia hepática y renal. No se encuentra disponible en el país.

10.2.3. Alopurinol

Inhibidor de la síntesis de purinas. No es eficaz en el tratamiento de la fase aguda. Se ha utilizado en pacientes trasplantados cardíacos con buena tolerancia. No se ha empleado en niños. Dosis 8,5 mg/kg/día por 60 días repartido en 2 tomas^{57, 58, 59}.

10.2.4. Itraconazol

Es un derivado sintético del Imidazol. Estudios realizados en adultos demostraron la curación parasitológica en 20% de los casos, con 50% de mejoría de las alteraciones electrocardiográficas. Puede originar reacciones adversas de tipo idiopáticas, como la insuficiencia hepática, las que deben ser monitorizadas. Dosis 6 mg/kg/día por 120 días, repartido en dos tomas⁵².

10.2.5. Posaconazol

Es un agente antifúngico triazólico al igual que el itraconazol. Su mecanismo de acción es la inhibición del metabolismo del ergosterol, su efecto se ha estudiado en modelos murinos inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Actúa en tripanosomas resistentes NFX, BNZ y Ketoconozol y tiene acción sinérgica con amiodarona contra *T. cruzi*, por lo que se plantea como una alternativa de tratamiento. Hasta la fecha no se ha utilizado en la Enfermedad de Chagas humana⁶⁰.

10.3. Indicación de tratamiento en las diferentes etapas de la Enfermedad de Chagas

10.3.1. Enfermedad de Chagas aguda

Debe tratarse siempre para prevenir complicaciones y la evolución a la fase crónica. Es en esta fase donde se ha demostrado la mayor eficacia de NFX. Se indica en dosis de 8 mg/k/día dividido cada 8 horas por 60 días.

10.3.2. Enfermedad de Chagas congénita

Se deben tratar todos los casos, porque se ha visto una negativización de un 80% a un 100% de la serología y la parasitemia, lográndose una mejor respuesta mientras más precoz se inicie el tratamiento. Se indica NFX en dosis de 8 - 10 mg/k/día durante 60 días, fraccionado cada 8 horas.

En prematuros o niños de bajo peso iniciar el tratamiento con dosis baja, que puede administrarse en una toma diaria. Luego aumentar la dosis cada 48 a 72 horas, realizando control con hemograma, perfil hepático y función renal hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Para evitar efectos adversos en el SNC se recomienda asociar fenobarbital por vía oral en dosis de 3-5 mg/k/día, durante todo el tratamiento.

En caso de reacciones dermatológicas secundarias, se sugiere asociar antihistamínicos al tratamiento específico. Las reacciones adversas en el RN, son de menor cuantía comparadas con la de los adultos.

Es importante hacer el diagnóstico precoz de los casos congénitos para tratarlos oportunamente, por lo cual se sugiere realizar en la embarazada estudio serológico y en el RN estudio molecular con PCR *T. cruzi*.

10.3.3. Enfermedad de Chagas en pediatría

El éxito del tratamiento va a depender de la precocidad de su inicio. En esta situación se comunica éxito terapéutico de 70% en escolares tratados con NFX, seguidos por PCR *T. cruzi* por un período de 3 años. La tolerancia es buena, los efectos adversos más frecuentes son náuseas, anorexia, cefalea, molestias digestivas y artralgias. Un rash maculopapular y prurito son relativamente frecuentes. Reacciones severas como reacción cutánea grave, polineuropatía periférica y granulocitopenia son más frecuentes en adultos que en niños.

10.3.4. Enfermedad de Chagas adquirido en forma accidental o por vía parenteral

En personas que trabajan en laboratorios y que accidentalmente presentan un accidente cortopunzante por muestras contaminadas con formas infectantes de *T. cruzi*, se debe confirmar la contaminación del objeto con el parásito y la infección posterior de la persona (serología y PCR *T. cruzi*). Si los exámenes son positivos debe iniciarse tratamiento en forma inmediata con NFX 10 mg/k día, al menos por 15 días dependiendo de su estado inmunológico.

10.3.5. Enfermedad de Chagas en fase crónica indeterminada

NFX y Alopurinol, son eficaces para negativizar parcialmente las parasitemias en aproximadamente el 70% de los casos, con ello se previene la incidencia de cardiopatía o de alteraciones electrocardiográficas.

10.3.6. Enfermedad de Chagas en fase crónica determinada

a. Tratamiento de la CCC

La CCC especialmente en los estados más avanzados, es resistente a los tratamientos habituales. Las extrasístoles ventriculares pueden responder a antiarrítmicos como la amiodarona. El tromboembolismo requiere de tratamiento anticoagulante. En los casos de bloqueo A-V de tercer grado, es necesario la instalación de marcapaso. En pacientes con cardiomegalia importante, e insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a las terapias habituales, se ha indicado como una solución el trasplante cardíaco. Ayuda en esta condición el tratamiento etiológico. Un meta-análisis de Cochrane no encontró evidencia suficiente a favor del uso de NFX y BNZ en el tratamiento de la cardiopatía chagásica grave⁶¹.

b. Tratamiento esofagopatía chagásica

Medidas para facilitar el vaciamiento del esófago: dilataciones neumáticas, toxina botulínica, cardiomiomíía clásica o por laparoscopia.

Tratamiento etiológico con NFX.

c. Tratamiento del megacolon

Quirúrgico: recto y sigmoidectomía.

Tratamiento etiológico con NFX.

d. Tratamiento en Inmunodeprimidos

En trasplantados de órganos sólidos o de médula ósea, puede haber una primoinfección o una reactivación, por lo que es importante hacer un buen tamizaje donante receptor, previo al trasplante.

Se debe iniciar tratamiento antiparasitario en forma inmediata, ya sea en la fase aguda o reactivación, a fin de detener la multiplicación parasitaria y la diseminación tisular del parásito. Está indicado el seguimiento seriado del paciente con PCR *T. cruzi*.

El tratamiento es con NFX en dosis habituales hasta que se logre reconstituir la respuesta inmune del hospedero (en algunos casos 60 días o más). Una vez normalizada la alteración del sistema inmune, entre ellos la relación CD4/CD8, se cambia el esquema antiparasitario de dosis terapéuticas a día por medio, balanceando los efectos parasiticidas con los efectos adversos.

En el caso de pacientes trasplantados de médula ósea portadores de infección por *T. cruzi*, que recidivan en 40%, el tratamiento se mantiene por 2 años.

En caso de trasplantes, es necesario que se realice tamizaje para *T. cruzi* a todo binomio donante receptor.

La persona con Enfermedad de Chagas que cursa cualquier situación de inmunosupresión debe ser rigurosamente evaluada en forma periódica. Este seguimiento no sólo deberá ser clínico, sino por métodos directos por Strout ogota gruesa, o moleculares como la PCR *T. cruzi*. Los exámenes serológicos pueden resultar en ocasiones negativos debido al cuadro de inmunodepresión que cursan estos pacientes. Debe complementarse la monitorización de los efectos adversos de los fármacos antiparasitarios con hemograma, perfil bioquímico, con pruebas de función hepática y renal, estudio de inmunoglobulinas e imágenes.

10.4. Control de la terapia

Se recomienda realizar controles de laboratorio con hemograma, función renal y hepática, antes del tratamiento y a los 30 y 60 días post-terapia. Para la evaluación de la eficacia del tratamiento se recomienda el control clínico, electrocardiográfico y serológico del paciente por lo menos una vez al año, considerando que la serología puede disminuir sus títulos y aún volverse negativa después de 20 años o más.

10.5. Criterios de cura

Algunos autores consideran necesaria la conversión serológica, pero esto puede suceder excepcionalmente, o bien después de 20 ó más años de finalizada en los casos crónicos.

Otros autores consideran como criterio de curación durante la etapa crónica los siguientes parámetros^{62, 63, 64}:

- La conversión del xenodiagnóstico de positivo a negativo.
- Conversión persistente de la PCR *T. cruzi* de positivo a negativo.
- Disminución mantenida en el tiempo de los títulos de anticuerpos.

- En cardiópatas, la desaparición de las alteraciones electrocardiográficas, siempre y cuando estos cambios sean permanentes y al menos persistan por doce o más años, independientemente de los resultados de la serología convencional.

11. DIAGRAMAS

Figura N° 1.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERSONAS INMUNOCOMPETENTES

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

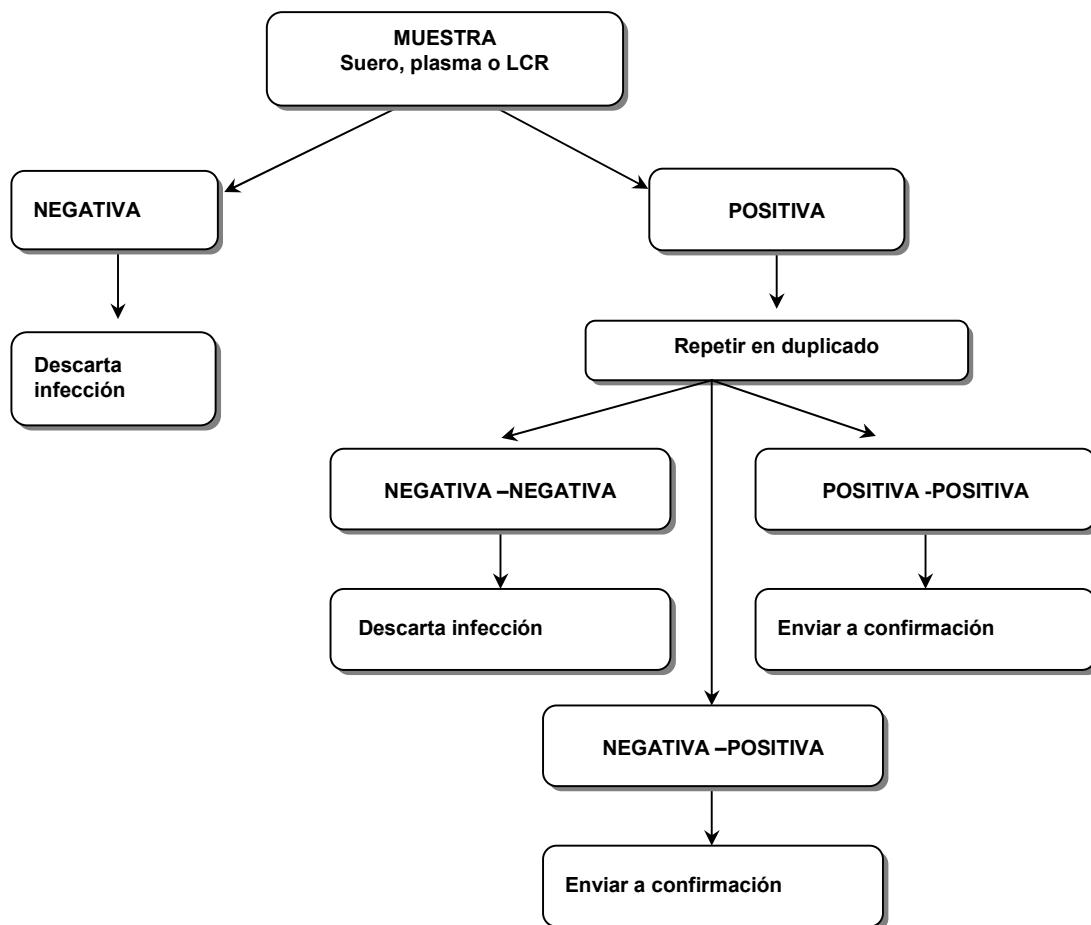
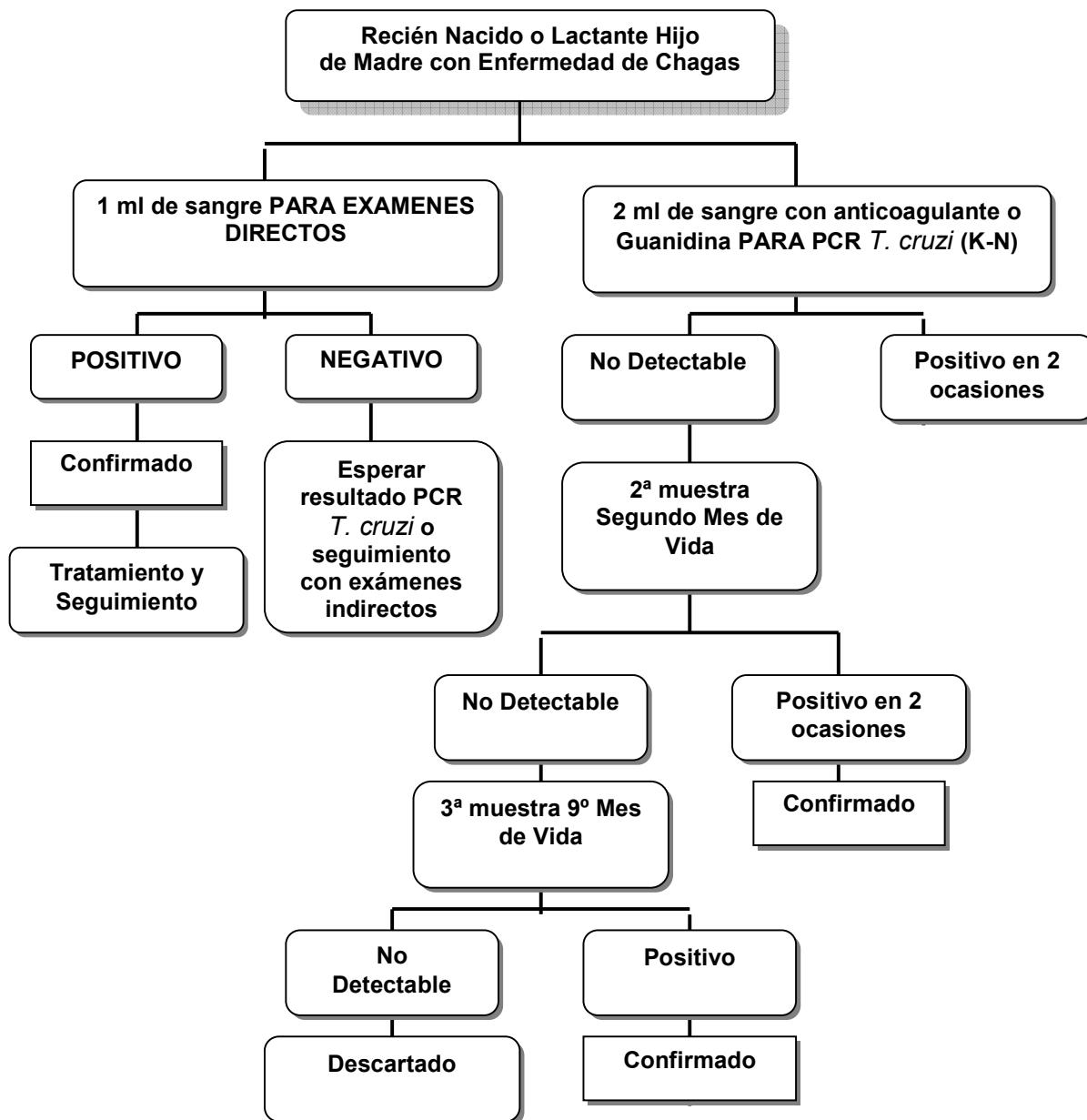


Figura N° 2.
ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL RECIÉN NACIDO O LACTANTE HIJO DE MADRE CON ENFERMEDAD DE CHAGAS



Si el seguimiento se realiza con exámenes serológicos, idealmente IFI IgG, se debe controlar a los 9 meses. Si persiste positiva la serología en este control se debe tratar como infección congénita.

12. ANEXO

ANEXO 1. REQUERIMIENTOS DE TOMA DE MUESTRA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

1. 1. Diagnóstico parasitológico directo

- a. **Observación microscópica al fresco**
2 ml de sangre total con anticoagulante.
- b. **Gota gruesa**
Sangre sin anticoagulante tomada por punción venosa o digital. 3 a 4 gotas por preparación. Se deben realizar a lo menos 4 preparaciones por paciente.
- c. **Método de concentración de Microstrout**
Muestra de sangre recogida por punción digital en a lo menos 6 capilares heparinizados o sangre venosa tomada con anticoagulante.
- d. **Xenodiagnóstico**
Los triatomos libres de la infección se alimentan de sangre a examinar por aproximadamente 20 minutos. En niños y personas inmunodeprimidas, este examen ha sido reemplazado por la PCR *T. cruzi* y en inmunocompetentes se limita a fines de investigación.

1. 2. Diagnóstico parasitológico molecular

- a. **Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)**
Sangre total con anticoagulante, se recomienda el uso de EDTA.
 - Recién nacido 3 ml (min. 2 ml).
 - Menor de 10 años 5 ml.
 - Adulto 10 ml (min. 7 ml).Se excluye el uso de heparina. También, se puede recolectar sangre total con Guanidina/EDTA (1:1) o sangre en papel filtro.

1. 3. Diagnóstico parasitológico indirecto

Para todas estas técnicas se requiere suero, plasma o LCR en cantidad mínima de 2 ml.

2. Conservación y transporte de las muestras

2.1. Sangre total para métodos directos y moleculares

- **Conservación**
4° C por un máximo de 3 días
- **Transporte**
En tubo plástico con tapa hermética, con las medidas necesarias de bioseguridad y mantención de temperatura a 4° C.

2.2. Suero o plasma para métodos indirectos

- **Conservación**
4° C por un máximo de 5 días o congelada a -20° C.
- **Transporte**
En tubo plástico estéril con tapa hermética con las medidas necesarias de bioseguridad y cadena de frío a 4° C.

3. Informe de resultados

Se recomienda usar el siguiente criterio para informar los resultados de los exámenes:

3.1. Diagnóstico parasitológico directo

a. Observación microscópica al fresco

b. Gota gruesa

c. Método de concentración de Microstrout

Negativo: No se observan triatomastigotes de *T. cruzi*
Positivo: Presencia de triatomastigotes de *T. cruzi*

a. Xenodiagnóstico

Negativo: No se observan triatomastigotes de *T. cruzi*
Positivo: Presencia de triatomastigotes de *T. cruzi*

3.2 Diagnóstico parasitológico molecular

Reacción en cadena de la polimerasa *T. cruzi*

No detectable: No se observa la banda específica de *T. cruzi*
Positivo: Se observa la banda específica de *T. cruzi*

3.3 Diagnóstico parasitológico indirecto

a. Aglutinación Indirecta

Negativa: No se evidencian anticuerpos específicos anti – *T.cruzi*
Positiva: Se evidencian anticuerpos específicos contra *T. cruzi*.

b. ELISA

Negativa: No se evidencian anticuerpos específicos anti – *T. cruzi*
Positiva: Se evidencian anticuerpos específicos contra *T. cruzi*.

c. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Negativo: Título < 1/20
Positivo: Titulo > 1/20

d. Western blot

Negativa: Cero bandas
Positiva: Presencia de bandas del patrón diagnóstico

4. Interpretación de resultados

4.1. Diagnóstico Directo- Molecular

a. Resultado positivo

La observación microscópica de formas de *T. cruzi*, o alguno de sus elementos amplificados, con cualquiera de los elementos parasitológicos descritos, deberá considerarse diagnóstico de certeza de infección por este protozoo. Salvo en el caso de los pacientes inmunocomprometidos o menores de 9 meses que requieren de dos resultados para PCR *T. cruzi* positivos consecutivos para confirmar la infección.

b. Resultado negativo

No descarta la presencia del parásito en la muestra, ya que estos métodos tienen diferentes niveles de sensibilidad analítica. Además, existen otras variables que intervienen en la sensibilidad biológica, como por ejemplo: carga parasitaria, etapa de la infección e inmunocompetencia del paciente. En personas con Enfermedad de Chagas crónico, los métodos directos en general tienen baja sensibilidad, no obstante, la técnica de PCR ha mostrado una mayor sensibilidad que el resto de los exámenes directos.

4.2. Diagnóstico Indirecto

a. Resultado positivo

Los métodos serológicos mencionados, tienen alta sensibilidad y especificidad en inmunocompetentes. Las muestras que resulten positivas, deben ser enviadas al Laboratorio de Referencia de Parasitología del ISP o a los centros reconocidos por éste para la confirmación. La nómina de laboratorios reconocidos se actualiza anualmente y puede ser revisada en <http://www.ispch.cl/vigilancia-parasitologia>.

b. Resultado negativo

Debido a las características de sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas, en la etapa crónica el resultado negativo en un paciente inmunocompetente, tiene alta probabilidad de descartar la infección. En la etapa aguda es necesario repetir un examen serológico negativo, puesto que es posible que no se detecten los anticuerpos específicos IgG antes de los 15 días de producido el ingreso de *T. cruzi* al organismo.

13. AUTORES

- Werner Apt Baruch
Parasitólogo Clínico
Laboratorio de Parasitología Básico - Clínico. Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina. Universidad de Chile
- Eugenia Hernández Collao
Departamento de Enfermedades Transmisibles
División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud
- María Isabel Jersic Lara
TM. PhD © Jefa Laboratorio de Referencia Parasitología.
Instituto de Salud Pública de Chile
- Patricia Muñoz Casas del Valle
Pediatra Parasitóloga
Facultad de Medicina. Universidad Diego Portales
- Isabel Noemi Hauck
Pediatra Parasitóloga
Unidad de Parasitología Hospital Luis Calvo Mackenna
- Andrea Olea Normandin
Departamento de Epidemiología
División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud.
- Marisol Rivera Sciaraffia
Departamento de Enfermedades Transmisibles
División de Prevención y Control de Enfermedades. Ministerio de Salud.
- Marisa Torres Hidalgo
Parasitóloga Clínica MSP.
Departamento de Salud Pública y Departamento de Laboratorios Clínicos. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Inés Zulantay Alfaro
TM. Doctor en Ciencias.
Laboratorio de Parasitología Básico-Clínico. Instituto de Ciencias Biomédicas
Facultad de Medicina. Universidad de Chile

14. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rothammer F., Allison M., Nuñez L. Chagas disease in Pre Columbian South America American. *J Physical Anthropol* 1985; 68: 495498.
- ² Umezawa E., Simonsen A.N., Corbett C. Chagas Disease. *Lancet* 2001; 357: 797-799.
- ³ Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE 10, Décima Revisión. Publicación Científica 2003; 554: 156-158.
- ⁴ Coura J.R., Pinto Dias J.C. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease-100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 31-40.
- ⁵ OPS/HDM/CD/425-2006. Estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en las Américas.
- ⁶ San Martín A.M., Jercic M.I., Jofré L., Muñoz P. Comentario Editorial. Enfermedad de Chagas: Renovados esfuerzos por traerla a escena. *Rev Chil Infectol* 2008; 25: 248.
- ⁷ OPS/MSF Montevideo Uruguay. 13-14 octubre. Consulta Técnica Regional OPS/MSF sobre organización y estructura de la atención médica del enfermo infectado por *Trypanosoma cruzi*/Enfermedad de Chagas. 2005.
- ⁸ Brener Z., Andrade Z., Barral-Neto M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2000.
- ⁹ Zingales B., Andrade S.G., Briones M.R., Campbell D.A., Chiari E., Fernandes O., Guhl F., Lages-Silva E., Macedo A.M., Machado C.R., Miles M.A., Romanha A.J., Sturm N.R., Tibayrenc M., Schijman A.G.; Second Satellite Meeting. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends Tcl to TcVI. Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. zingales@iq.usp.br
- ¹⁰ Tibayrenc M. et al. Natural populations of *Trypanosoma cruzi* of Chagas disease have a complex multiclonal structure. *Proc Nat Acad Science*. 1986; 83: 115-119.
- ¹¹ Calleros L., Panzera F., Bargues M.D., Monteiro F.A., Klisiowicz D.R., Zuriaga M.A., Mas-Coma S., Perez R. Systematics of Mepraia (Hemiptera-Reduviidae): Cytogenetic and molecular variation. *Infection Genet Evol* 2010; 2: 221-228.
- ¹² Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud. Chile 2009-2010.
- ¹³ Moretti E., Basso B., Castro I., Carrizo Paez M., Chaul M., Barbieri G. et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:53-55.
- ¹⁴ Muñoz P., Acevedo C. Enfermedad de Chagas congénita. En: Enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. Pub Cient 547, 1994. OPS. Buenos Aires, Argentina.
- ¹⁵ Muñoz P., Thierman E., Atías A., Acevedo C. Enfermedad de Chagas sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev Chil Pediat* 1992; 63: 192-202.
- ¹⁶ Schenone H., Iglesias J., Schenone S., Contreras MC. Congenital Chagas' infection of 2d generation. *Bol Chil Parasitol* 1987; 42: 71-73.
- ¹⁷ Freilij H., Altchen J. Congenital Chaga's disease diagnostic and clinics aspects. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 551-555.

- ¹⁸ Mercado R., Rodríguez S., Astete M., Contreras MC., Schenone, H. The modified Strout method used as a systematical diagnostic test of the congenital Chagas disease in Chile. Field trial at a high endemic zone. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55:291
- ¹⁹ Cordova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C, Corti M. Reactivation of Chagas' disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. International Journal of Infectious Disease 12:587-592, 2008.
- ²⁰ Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Manifestations of Chagas' disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. Annals of Tropical Medicine & Parasitology 101:31-50, 2007.
- ²¹ Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, Pedro RJ. 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 Jul;104(7):447-52. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20303560. PubMed - indexed for MEDLINE.
- ²² Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010 Jul-Aug; 115(1-2):5-13. Epub 2010 Apr 9.
- ²³ Muñoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev*. 2010 Dec 17. [Epub ahead of print].
- ²⁴ Gomez Y. and Virginia L. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies. *Mem Oswaldo Cruz* 104: 115-121. 2009.
- ²⁵ Schijman A.G., Vigliano C., Burgos J., Favoloro R., Perrone S., Laguens R., Levin J. Early diagnosis of recurrence of *T. cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of chronic Chagas 'heart disease patient. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1114-1117.
- ²⁶ Ianni BM, Mady C. Como era gostoso o meu caldo de cana. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85 (6): 379-381.
- ²⁷ Rivera J, David L, Levine B. Reactivation of cardiac Chagas disease in acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1102-1103.
- ²⁸ Ferreira MS, Nishioka S, Rocha A, Silva AM, Ferreira RG, Olivier W, et AL. Acute fatal *Typanosoma Cruzi* meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45:723-727.
- ²⁹ Auger S.R, Storino R, De la Rosa M, Caravello A, González MI. Chagas y SIDA. *Rev Arg Cardiol*. 2005;73: 439-445.
- ³⁰ Corti M, Yampolsky C. Prolonged survival and immune reconstitution after chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39: 85-88.
- ³¹ Da-Cruz AM, Igreja RP, Dantas W, Junqueira AC, Pacheco RS, Silva Goncalves AJ, Pirmez C. Long term follow-up of co-infected HIV and *Trypanosoma cruzi* Brazilian patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004; 98:728-733.

- ³² Schwint O, Turconi, P, Cazzulo A, Magagnin S, Grana D, Seminovich M, Matturri L. Compromiso cardiaco en el SIDA pediátrico. Rev Arg 2002; 70:101-107.
- ³³ Ferreira MS, Nishioska S., Silvestre MT, Vorges AS, Nunes Araujo FR, Rocha A. Reactivation of Chagas disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:1397-1400.
- ³⁴ Arias LF, Duque E, Ocampo C, Henao J, Zuluaga G, Varela G et al. Detection of amastigotes of *Trypanosoma Cruzi* in a kidney graft with acute dysfunction. *Transplant Proceedings.* 2006; 38: 885-887.
- ³⁵ Dictar M, Sinagra A, Vero MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transpl.* 1998; 21: 391-393.
- ³⁶ 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: 561-567.
- ³⁷ Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Unidad de Medicina Transfusional. Norma para la selección de donantes de Sangre, Marzo del 2000.
- ³⁸ Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Encuestas de situación de Bancos de Sangre y Medicina Transfusional. Año 2003.
- ³⁹ Torres M. Una mirada desde la Salud Pública al donante de sangre infectado con *T cruzi*. Tesis de Magíster en Salud Pública mención Epidemiología. Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, 2006.
- ⁴⁰ Ribeiro dos Santos AS, Ishiya N, Sabino EC, Chamone DF, Sáez-Alquezar A. An improved PCR – based strategy for the detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples. *Ann Trop Med Parasit.* 1999; 93:689-694.
- ⁴¹ Fragata A., Luquetti A., Prata A. et al. Etiological treatment of Chagas Disease. *Parasitol Today* 1997; 12: 127-130.
- ⁴² Garcia-Bournissen F., Altcheh J., Giglio N., Mastrandrea G., Della Védova CO., Koren G. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease. *Pediatr Drugs* 2009; 11: 33-37.
- ⁴³ Jannin J., Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (Suppl. I): 95-97.
- ⁴⁴ Reyes P.A., Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane Library 2005.
- ⁴⁵ Rodríguez Coura J., De Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 3-24.
- ⁴⁶ Sosa-Stani S., Viotti R., Segura E. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 2009; 104:167–180.
- ⁴⁷ Villar J.C., Villar L.A., Marin-Neto J.A., Ebrohims S., Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003463.

⁴⁸ Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Tratamiento Etiológico de la enfermedad de Chagas Conclusiones de una consulta Técnica Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro 23-25 de Abril 1998. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/chagas.pdf> a 5 de febrero del 2009.

⁴⁹ Bern C, Montgomery SP, Herwald BL, Evaluation and treatment of Chagas Disease in the United States: A systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 2171-2181.

⁵⁰ Castro JA, Montalto de Mecca M, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Human Exp Toxicol*. 2006; 25: 471-479.

⁵¹ González-Martin G, Thambo S, Paulos C, Vásquez I, Paredes J. The pharmacokinetics of nifurtimox in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(6):671-3. Department of Pharmacy, Pontifical Catholic University of Chile, Santiago de Chile.

⁵² Schenone H., Contreras M., Solari A., García A., Rojas A., Lorca M. Tratamiento con nifurtimox en niños con infección chagásica. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1089-1090.

⁵³ Solari A., Ortiz S., Arancibia C., Campillay R., Contreras M., Salinas P. et al. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infected children with nifurtimox: a 3 year follow up by PCR. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 515-519.

⁵⁴ Solari A., Saavedra H., Sepúlveda C., Oddo D., Acuña G., Labarca J. et al Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patients with hemophilia and AIDS *Clin Infect Dis*. 1993; 16:255-259.

⁵⁵ Abilio Augusto Fragata Filho et al Tratamiento Etiológico da Doença de Chagas". Brasilia: Fundação Nacional de Saúde, 1996. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/guiapara/chagas>.

⁵⁶ Facundo Garcia-Bournissen, Jaime Altcheh, Alice Panchaud, Shinya Ito. Drug therapy. Is use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis. *Arch Dis Child* 2010;95: 224-228.

⁵⁷ Apt W., Arribada A., Zulantay I., Solari I., Sánchez G., Mundaka K. et al. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic american trypanosomiasis, the results of clinical and parasitological examinations 11 years post treatment. *Ann Trop Med Parasitol* 2005; 99: 733-741.

⁵⁸ Apt W. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas. *Parasitol al Día*. 1999; 23: 100-112.

⁵⁹ Apt W., Zulantay I. Estado actual sobre el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. 2011. *Rev Med Chile*, en prensa.

⁶⁰ Benaim G., Sanders J.M., Garcia-Marchán Y., Colina C., Lira R., Caldera A.R. et al. Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazole. *J Med Chem* 2006; 49: 892-899.

⁶¹ Reyes PA, Vallejo M. Fármacos tripanocidas para la fase crónica de la enfermedad de Chagas sintomática (infección por *Tripanosoma cruzi*) La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.

⁶² Mitelman J., Enfermedad de Chagas: tratamiento parasitídico y criterios de curación Rev. argent. cardiol. v.76 n.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./ago. 2008, 253-254.

⁶³ Luquetti, A., Rassi,A., Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas.Conclusiones de una Consulta. Técnica. OPS/OMS. OPS/HCP/HCT/140/99.
<http://www.scc.org.co/libros/CHAGAS/paginas%20145-148.pdf>.

⁶⁴ Manzur R., Barbieri G . Enfermedad de Chagas: Controversia sobre Tratamiento Específico en Fases Latente y Crónica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002; 31: 274-279.