Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la *Enfermedad de Chagas* en Venezuela

Con Consenso 2011

Aprobada por Resolución en Gaceta Oficial
Nº 40335 del 16 de enero de 2014

Gobierno Bolivariano de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Salud
IAE Dr. Arnoldo Gabaldon
Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldon

Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela

República Bolivariana de Venezuela
Ministerio del Poder Popular para la Salud

Dr. Francisco Armada
Ministro del Poder Popular para la Salud

Dra. Tulia Hernández
Directora Ejecutiva del Servicio Autónomo
Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon"

Dr. Jesús Toro Landaeta
Director General de Salud Ambiental

Lcdo. Oswaldo A. Flores
Director (e) de la Dirección de Gestión e Información
del Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon"

Aprobado en Gaceta Oficial Nº 40335 del 16 de Enero de 2014.

Enero 2014
Todos los derechos reservados.
© Sobre la presente edición: SA IAE "Dr. Arnoldo Gabaldon"
Maracay, estado Aragua, Venezuela

Depósito Legal: IF90420146103480
ISBN: 978-980-6778-48-1

Diseño, Montaje y Diagramación: Yadira Salas G.
Diseño de Portada: Yadira Salas G., Daniel Montilla

Esta obra se puede reseñar, reproducir o traducir con fines de investigación o académico, pero no para la venta u otro uso comercial. En todo uso que se haga de esta información, se deberá indicar su fuente.

www.iaes.edu.ve
RIF: G-20006221-5

Gobierno Bolivariano de Venezuela

Ministerio del Poder Popular para la Salud

IAE "Dr. Arnoldo Gabaldon"

Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon"

Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la *Enfermedad de Chagas* en Venezuela

Mesa de Atención
Participantes:

Dócimo, Angelina (MPPS-Barinas); Dos Santos, María Lourdes (MPPS-Guárico); Feliciangeli, María Dora (BIOMED-UC); Lum, Washington (OPS): Magris, Magda (CAICET-Amazonas); Mosca, Walter (UCV); Rivera, Edgar (MPPS-Lara); Rodríguez-Bonfante, Claudina (UCLA); Rojas, Elina (ULA-Trujillo); Serrano, José Luis (MPPS-Barinas); Talavera, Lía (Programa Nacional de Bancos de Sangre); Aguilar, Cruz Manuel (CIET-UC).

Mesa de Diagnóstico
Participantes:

Añez Néstor (ULA), Alarcón de Noya Belkisyole (UCV), Berrizbeitia María Olga (UDO), Botto Carlos (CAICET-AMAZONAS), Carrasco Hernán (UCV), Crisante Gladys (ULA), Guevara Palmira (UCV), Herrera Leidi (UCV), Jorquera Alicia (UDO), León Graciela (Bco. Municipal Sangre), Medina Mehudy (DGSA), Quiñones Wilfredo (ULA), • Romero Maximiliano (Salud Ambiental Amazonas), Talavera Lía (Programa Nacional de Bancos de Sangre), Magdalena Pulido (IME-UCV), Elizabeth Ferrer (BIOMED-UC) (Coordinadora).

Mesa de Manejo Clínico y Tratamiento
Participantes:

Ache Alberto (IAE); Bonfante Rafael (UCLA); Catalioti Franco (Instituto José Francisco Torrealba-Guárico); Concepción Juan (ULA); Espinosa Raúl (IVSS-Dtto. Capital); Figuera Edmundo (UDO); González Néstor (UCLA, Portuguesa); Hernández Mayely (DGSA); Lazdins Janis (CIET, UC); León Luisa (DGSA); Marchan Edgar (UDO); Marques Juan (UCV); Noya Oscar (UCV); Pérez Rafael (MPPS, Guárico); Pérez Wilma (DGSA); Rojas Edna (DGSA); Uzcategui Gerardo (UC, Centro CV Cojedes); Parada Henry (ULA-Barinas) (Coordinador)

Compilación, revisión y corrección

Cruz Manuel Aguilar (CIET-UC) (Coordinador Mesa de atención)
Elizabeth Ferrer (BIOMED-UC) (Coordinadora Mesa de diagnostico)
Leidi Herrera (IZET-UCV) (Coordinadora General por la SPV)
Raúl Espinosa (Coordinador General por la SVC)
Letty González (Directora de Epidemiología Ambiental)
Leyda V. Celis (Coordinadora PPCECh- DGSA)
María Gisela Sanoja (Área Normativa de la Dirección de Riesgo Sanitario Ambiental-DGSA)
Mehudy Medina (Jefa del Laboratorio Nacional para el Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas DGSA)

PRÓLOGO

En el año 2019 Venezuela conmemoraría el centenario del descubrimiento de *Trypanosoma cruzi.* A lo largo de este período, el estudio de la Enfermedad de Chagas se ha constituido una pasión que ha permitido generar una legión de pioneros. No pocos años fueron consumidos en el estudio y combate de este flagelo, y a pesar de los éxitos logrados en su control, la Enfermedad de Chagas sigue siendo endémica en el país.

Hoy día, esa misma pasión aún perdura. Ha permitido agrupar un nutrido grupo de sanitaristas, académicos, investigadores, así como miembros de la Sociedad Parasitológica de Venezuela, de la Sociedad Venezolana de Cardiología y la Dirección General de Salud Ambiental, bajo los auspicios de la Organización Panamericana de Salud y el Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon", quienes elaboraron esta **Guía de Diagnostico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela**.

En hora buena ha llegado este texto para uniformar criterios y brindar pautas básicas para el abordaje de la Enfermedad de Chagas en Venezuela.

No obstante, quedan áreas de contingencia que ameritarían una dedicación a las investigaciones de las ciencias básicas y epidemiológicas, a saber: la búsqueda de un método de diagnóstico serológico más confiable; indagar mejores compuestos que podrían ser empleados en el tratamiento de los pacientes; evaluar manejos adecuados de pacientes crónicos; reimpulsar las acciones de control vectorial; y de ser posible, reemprender la construcción de viviendas, que impidan la anidación de vectores en áreas de mayor riesgo, como solución a largo plazo y con miras a la eliminación de la transmisión vectorial.

En fin, el Mal de Chagas es un problema del continente americano, pero con tendencia a una incrementada expansión, por las infecciones transfusionales, a otros continentes, gracias a las olas migratorias. Somos los americanos, quienes, en primer lugar, debemos buscar las soluciones para mitigar este flagelo. La tarea no es sencilla, por cuanto su eliminación cuenta con tres formidables adversarios: la pobreza, voluntad política, y el propio *Trypanosoma cruzi*. Sin dudas, esta **Guía de Diagnostico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela** señala un paso en la dirección correcta para comprender mejor los retos planteados.

Alberto Ache Rowbotton

ÍNDICE

Prólogo..... 5

1. Introducción..... 9

1.1 ¿Qué es la Enfermedad de Chagas?..... 9

1.2. *Trypanosoma cruzi (T. cruzi)*, el agente etiológico..... 9

2. Mecanismo de Transmisión..... 11

3. Formas clínicas de la ECh..... 11

3.1. Fase Aguda..... 11

3.2. Fase Crónica..... 12

4. Diagnóstico diferencial de la ECh con otras cardiopatías..... 12

5. Historia Breve y Situación actual de la Enfermedad de Chagas en Venezuela..... 13

6. Definición de casos..... 13

7. Atención del paciente con ECh según los niveles de atención en salud de la población general..... 14

7.1. En el Nivel Primario..... 14

7.2. En el Nivel Secundario..... 15

7.3. En el Nivel Terciario..... 15

8. Supervisión y evaluación del componente por parte de la Dirección General de Salud Ambiental del MPPS..... 17

9. Diagnóstico de la ECh..... 20

9.1. Diagnóstico clínico- epidemiológico..... 20

9.2. Diagnóstico parasitológico..... 20

9.3. Diagnóstico inmunológico..... 21

9.3.1. Ensayo inmunoenzimático (ELISA)..... 21

9.3.2. Hemaglutinación indirecta (HAI)..... 21

9.3.3. Técnica de aglutinación directa (TAD)..... 21

9.3.4. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)..... 22

9.3.5. *Western blot*..... 22

9.3.6. Prueba enlazante de múltiples antígenos (MABA)..... 22

9.4. Técnicas moleculares..... 23

10.Flujogramas diagnósticos de acuerdo a la situación presentada..... 23

10.1 Caso agudo de la ECh..... 24
10.2. Caso crónico de la ECh..... 25
10.3. Bancos de Sangre y Unidades de Transplante..... 26
10.4. Transmisión congénita..... 27
10.5. Búsqueda activa de casos..... 28
11. Manejo clínico y tratamiento de la ECh..... 29
11.1. Enfermedad de Chagas en fase aguda..... 29
11.1.1. Tratamiento Etiológico..... 30
11.1.2. Indicaciones del Tratamiento..... 32
11.1.3. Contraindicaciones del Tratamiento..... 34
11.1.4. Seguimiento y Evaluación del Tratamiento Etiológico. Criterios de Cura..... 34
11.1.5. Propuestas de Nuevas Opciones de Tratamiento Etiológico..... 35
11.2. Manejo y Tratamiento Sintomático del Paciente con EChA.. 36
11.3. Variables Pronosticas de Mortalidad..... 38
11.4. Enfermedad de Chagas en fase Crónica..... 38
11.4.1. Manejo y Tratamiento..... 39
11.4.2. Indicadores pronósticos de la cardiopatía chagásica crónica..... 48
Bibliografía..... 49
Abreviaturas..... 59
Anexos..... 61

1. Introducción.

Ante la creciente detección y diagnóstico de casos agudos de la enfermedad de Chagas en el país y posterior al reporte de nuevos casos en el estado Cojedes por parte de la Universidad de Carabobo, dentro del marco del proyecto Misión Ciencia-sub proyecto Chagas, se convocó a una reunión en el Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales "Dr. J. Witremundo Torrealba" (CIET-UC). En ese encuentro se analizaron las medidas de atención y tratamiento de los pacientes, con la asistencia de la coordinación a nivel regional y nacional del Programa para la Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas de la Dirección General de Salud Ambiental (DGSA) del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) y representantes de la Dirección de Salud del estado Cojedes. Igualmente, se llegó a la conclusión sobre la necesidad de actualizar la información y realizar a nivel nacional un nuevo consenso sobre la atención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Miembros de las directivas de la Sociedad Parasitológica Venezolana (SPV) y de la Sociedad Venezolana de Cardiología (SVC) manifestaron su acuerdo para que de manera conjunta con el MPPS y con el auspicio de la OPS, realizar una reunión en la ciudad de Maracay, en el Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón" (IAE). Para el 24 de Octubre de 2011 se convocaron especialistas a nivel nacional relacionados con los aspectos a abordar en el consenso, pertenecientes a diferentes instituciones y sociedades científicas (47 especialistas), constituyéndose 3 mesas de trabajo: la de atención, la de diagnóstico y la de tratamiento, donde se discutieron en plenaria los puntos pertinentes de cada mesa, consolidando las conclusiones de cada mesa de discusión en un documento borrador, el cual fue revisado y mejorado con los aportes de los integrantes de las diferentes mesas. Estos insumos fueron compilados por los coordinadores de las mesas y ensamblado en un solo documento, el cual fue posteriormente sometido a consulta pública en la página web del MPPS para las observaciones pertinentes. El presente documento es el resultado final de todo el trabajo realizado por los miembros de las mesas, con la incorporación de los aportes recibidos en la consulta pública.

1.1 ¿Qué es la Enfermedad de Chagas?

La Enfermedad de Chagas (ECh) o Tripanosomiasis Americana es una parasitosis endémica de América, producida por el parasito *Trypanosoma cruzi*, hemoflagelado del torrente sanguíneo de algunos mamíferos incluyendo al hombre, el cual se hospeda y reproduce en las células de diferentes tejidos y órganos, sobre los cuales tiene efectos patológicos de complejidad variable.

La ECh se distribuye desde México hasta Argentina; sin embargo vectores, reservorios e inclusive humanos infectados han sido reportados en Estados Unidos y Canadá. Se estima que de 8 a 15 millones de personas, están infectadas siendo este uno de los principales problemas de salud pública de los países latinoamericanos (Lennox y col., 2007; OMS/TDR, 2007).

1.2. *Trypanosoma cruzi (T. cruzi)*, el agente etiológico.

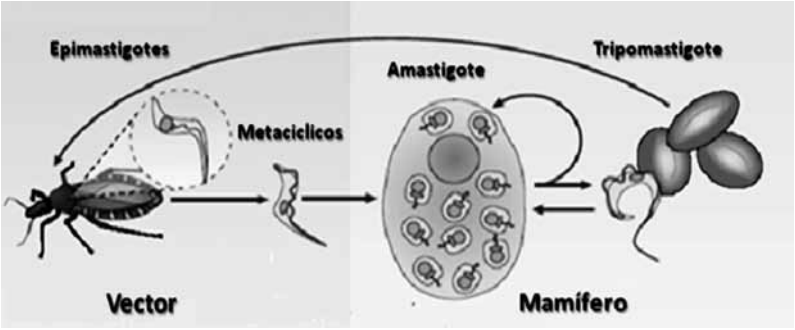
El *T. cruzi* agente etiológico de la ECh, es un hemoflagelado (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) de naturaleza esencialmente clonal con diferencias en sus

manifestaciones biológicas, bioquímicas, inmunológicas y genéticas y por ende en la sintomatología de la parasitosis en sus hospedadores mamíferos (Brener, 1979; Buscaglia y Di-Noia, 2003; Zingales y col., 2009).

El parásito desarrolla su ciclo de vida entre dos tipos de hospedadores: vertebrados mamíferos, representados en nueve órdenes, en los cuales se incluyen animales silvestres, domésticos y sinantrópicos, y otros invertebrados tales como insectos hematófagos (Hemíptera, Reduviidae, Triatominae) conocidos en Venezuela como chipos, jipitos, chepitos o chupón, los cuales actúan como transmisores.

Cuando un chipo infectado se alimenta sobre un mamífero, expulsa en sus heces las formas infectantes o tripomastigotes metacíclicos, las cuales pueden entrar a través de pequeñas heridas en la piel o de mucosas intactas al torrente sanguíneo. Después de esto el parásito es capaz de penetrar en varios tipos celulares, diferenciándose en amastigotes multiplicativos, y estos a su vez a tripomastigotes, los cuales son liberados de la célula hospedadora alcanzando nuevamente el torrente sanguíneo. Los tripomastigotes sanguícolas pueden invadir otros tejidos o bien quedar circulantes y ser ingeridos por el vector, en cuyo tracto digestivo se diferencian a epimastigotes replicativos y posteriormente a tripomastigotes metacíclicos en la ampolla rectal, pudiendo ser liberados con las heces, cerrándose así el ciclo (Buscaglia y col., 2006; Tyler y Engman, 2001) (Figura 1).

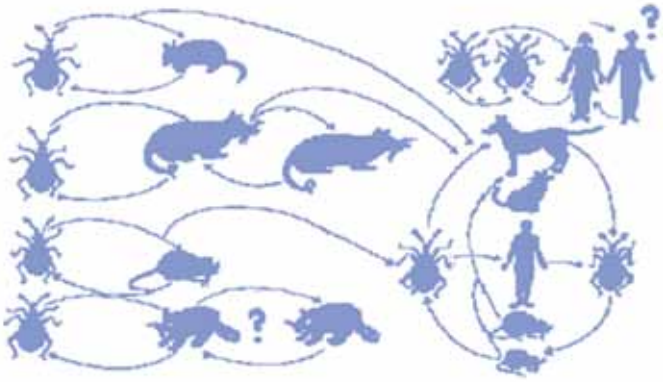
Figura 1. Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi.*



Fuente: (modificado de Buscaglia y col., 2006)

Algunos autores han planteado la existencia de ciclos enzoóticos que pudiesen ser estrictamente silvestres, en los cuales intervienen triatominos y mamíferos silvestres, con escasa participación del hombre o sus animales domésticos. De igual forma se refieren a la existencia de ciclos zoonóticos (peri-domésticos y/o domésticos), los cuales involucran animales domésticos, peridomésticos y sinantrópicos en viviendas rurales, periurbanas o urbanas con condiciones adecuadas para la domiciliación y colonización del vector (Herrera, 2010; Zeledón y Rabinovich, 1981; Zeledón y col., 1974). En algunos ambientes ambos ciclos no están del todo separados (Figura 2).

Figura 2. Ciclos de *T. cruzi*: Ciclo silvestre y Ciclo doméstico.



Fuente: Tomado y modificado de Zeledón y col., 1974.

2. Mecanismo de Transmisión.

Existen diversas vías de transmisión de la ECh, siendo la más frecuente la vectorial, mediante contacto de las heces con el orificio de la picadura del chipo y/o las mucosas intactas. Esta vía se da en más del 80% de los casos conocidos, de la Ech (Pinto-Días, 2000).

La transfusional: es la segunda vía más importante especialmente en centros urbanos y en países no endémicos. Con excepción del plasma liofilizado y derivados sanguíneos expuestos a procedimientos de esterilización, todos los componentes sanguíneos son infectantes (Díaz- Bello y col., 2008).

La principal vía de transmisión vertical es la transplacentaria la cual puede ocurrir en fase aguda o crónica de la ECh y en cualquier momento de la gestación, inclusive al pasar el feto por el canal del parto, cuando las mucosas entran en contacto con la sangre de la madre infectada. (Moretti & col., 2005).

La transmisión oral: el mecanismo que parece ser el primario en animales silvestres, y ocasional en humanos, se da por la ingestión de alimentos contaminados con heces de triatominos o incluso por la ingestión del vector (Dias-Ungría, 1968; Urdaneta-Morales y Nironi, 1996; Pinto-Dias, 2006). En Venezuela se ha considerado desde tiempo atrás la transmisión oral, mas recientemente se han referido varios brotes de ECh en fase aguda, adquirida por vía oral (Alarcón de Noya & col., 2010) Otros mecanismos menos comunes son los accidentes de laboratorio, el manejo de animales infectados, trasplante de órganos, quedando en duda la transmisión a través de la leche materna.

3. Formas clínicas de la ECh.

3.1. Fase Aguda.

La ECh en fase aguda cursa con malestar general a veces con síntomas leves y atípicos, por lo que puede ser difícil su detección a cualquier edad, y en todas

las modalidades de transmisión, o bien, en procesos de reactivación en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados. Una inflamación localizada en el sitio de entrada del parásito, es conocida como "chagoma de inoculación" y cuando es a nivel de conjuntiva, con edema bipalpebral se le denomina Signo de Romaña. Otros síntomas son la fiebre, hepato y esplenomegalia, edema generalizado, adenomegalia, ocasionalmente acompañado de exantema generalizado. Algunos pacientes pueden presentar alteraciones electrocardiográficas y radiológicas producto de una miocarditis. Una complicación grave en ésta fase es la meningo-encefalitis, con convulsiones, con o sin fiebre y pérdida de conocimiento; generalmente en menores de 2 años. En la fase aguda de la ECh, sólo una tercera parte de los infectados presentan estas manifestaciones con o sin insuficiencia cardíaca, siendo con 5 al 10% de mortalidad, en los casos con insuficiencia severa. En la infección por vía oral las manifestaciones clínicas son más severas y con particularidades como lo es el edema facial, más notorio en niños, mientras que en los adultos se puede presentar con edema generalizado o anasarca (Alarcón de Noya & col., 2010). En las formas menos graves o leves, los síntomas y signos de la cardiopatía se revierten. En algunos casos, 20 a 30% de los pacientes infectados desarrollan una cardiopatía, luego de pasar por una fase aguda subclínica o manifiesta y un número no determinado de estos, evoluciona a una insuficiencia cardíaca congestiva (Lugones, 2001; Parada, 1997).

3.2. Fase Crónica.

En la fase crónica, solo un 20 a 30% de los infectados, en 10 a 30 años evolucionan a un grado de daño, particularmente hacia una cardiopatía (Rosenbaum, 1964), el resto podría mantenerse asintomático en una especie de balance inmunológico parásito-hospedador (Mosca, 2000). En esta etapa la sospecha se da por antecedentes epidemiológicos como el residir en zonas endémicas, evidencias de infección aguda, haber recibido transfusiones o con madre serológicamente positiva. Aspectos clínicos que pudiesen indicar daño cardiaco o en otras vísceras, unidos a una situación epidemiológica de riesgo, también pueden resultar sospechosos y requieren confirmación (OMS, 1991). En los pacientes seropositivos, el examen clínico puede indicar un compromiso cardíaco y descartar otra patología (enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial sistémica, compromiso de las válvulas y defectos congénitos). En algunas personas con infección crónica se puede presentar compromiso gastrointestinal. Se estima que 10 a 15% de los pacientes crónicamente infectados de estas regiones desarrollan disfunción gastrointestinal, megaesófago y/o megacolon; disfagia, dolor epigástrico, regurgitación, estreñimiento prolongado, distensión abdominal (Rezende, 1994). En Venezuela no se han registrado casos autóctonos de esta patología digestiva.

4. Diagnóstico diferencial de la ECh con otras cardiopatías.

En la fase aguda de la Ech el cuadro clínico es similar al de otras miocarditis de evolución rápida, sin embargo la identificación del *T. cruzi* circulante establece el diagnóstico. La fase crónica debe ser diferenciada de otras miocardiopatías, principalmente de la miocardiopatía dilatada primaria y otras cardiopatías dilatadas secundarias, enfermedad arterial coronaria o hipertensión arterial sistémica. El diagnóstico de la miocardiopatía chagásica, además de su antecedente epidemiológico, se confirma por la presencia de anticuerpos circulantes contra el *T. cruzi*, demostrado por lo menos con dos pruebas diferentes (OMS, 1991).

El ecocardiograma también es de utilidad, ya que revela asinergias segmentarias del ventrículo izquierdo y dilatación biventricular, las cuales son más frecuentes en la cardiopatía chagásica, además de que este examen permite diferenciar otras cardiopatías ocasionadas por la hipertensión arterial sistémica, enfermedades valvulares y otras menos frecuentes (Acquatella, 2007).

La migración rural hacia las áreas urbanas, común en nuestros países, ha ocasionado que las cardiopatías en las ciudades, sean diagnosticadas como miocardiopatías dilatadas idiopáticas o cardiopatía isquémica por enfermedad arterial coronaria, no considerándose a la ECh. Así el diagnóstico de un paciente con cardiopatía chagásica, con o sin insuficiencia cardíaca, en el área urbana o rural, debería incluir pruebas definitorias de la etiología lo cual aunado a los antecedentes epidemiológicos excluiría o no otras patologías cardíacas (ej.: enfermedad coronaria, hipertensión arterial sistémica, enfermedad valvular). La combinación de dos o más patologías cardiopáticas es posible.

5. Historia Breve y Situación actual de la Enfermedad de Chagas en Venezuela.

El hallazgo de *T. cruzi* en Venezuela se da en el triatomino *Rhodnius prolixus* (Tejera, 1919), mas, es sólo hasta 1930 cuando se estudia la presencia y severidad de la ECh en varias regiones geográficas (Torrealba, 1940). El programa de control de la parasitosis comenzó en 1961 como una extensión de la campaña antimalárica (Acquatella, 1987; Berti y col.,1961). En 1974, se detectó 43,9% de seropositivos a *T. cruzi* (20,4% en niños de 0-10 años) con 4% de positivos al examen de xenodiagnóstico indicando transmisión activa (Pifano, 1974). Entre 1960-1973 se detectaron unas 5.000 muertes atribuidas a ECh, con seroprevalencia de hasta 51,3% y 12% de xenodiagnósticos positivos (MSAS, 1972). La ECh se redujo significativamente en 1980, mediante el control vectorial y el mejoramiento de las viviendas, con un descenso de la seropositividad, hasta 3,2%, en niños de 0 a 10 años (Maekelt, 1983). Se registraron cuatro décadas de interrupción de la transmisión del *T. cruzi* en Venezuela, con descenso de la seroprevalencia desde 44,5% hasta 9,2% (Aché y Matos, 2001). En el presente existe un repunte de esta parasitosis con un incremento de casos agudos, particularmente en el estado Barinas, donde se diagnosticaron 8 casos agudos por año, con 12,5% de mortalidad, incluyendo niños menores de 10 años (Añez y col. 1999, Añez y col. 2007; Parada y col. 1997). Los recientes focos agudos en la región capital, los estados Vargas, Cojedes, Lara y el oriente-sur del país (en individuos de las etnias Kariña en el Oriente del país, Yanomami en el sur y Yukpa en Anzoátegui y Sucre) indican el resurgimiento de la ECh (Alarcón de Noya y col., 2010; Berrizbeitia y col., 2010; Morocoima y col., 2008; Noya-Alarcón, 2011).

La migración humana de otras áreas endémicas, llevando reservorios domésticos y vectores infectados con *T. cruzi*; la urbanización desorganizada, la deforestación y la irrupción en ciclos silvestres son elementos de riesgo que explicarían la emergencia y re emergencia de la ECh en Venezuela (Añez y col., 2011; Guimarães-Drumond y Marcopio, 2006; Noya-Alarcón y col., 2011).

6. Definición de casos.

Caso Sospechoso de Chagas Agudo: paciente con síndrome febril prolongado (> 5 días de duración), de etiología no identificada. Adicionalmente se pueden presentar uno o más de los siguientes signos y síntomas: chagoma de inoculación,

signo de Mazza Romaña, (edema bipalpebral uni o biocular), mialgias o artralgias, debilidad general, astenia, diarrea, dolor abdominal, disnea, dolor torácico, taquicardia/palpitaciones, ictericia, hepatomegalia, adenopatías, edema facial y/o de miembros y eritema nodoso.

Caso de Chagas Agudo Confirmado: caso sospechoso o no, confirmado por laboratorio mediante la positividad de uno o más de los siguientes resultados:

- Parasitemia: presencia del *T. cruzi* en examen directo, por cultivo, por aislamiento en animales de laboratorio, por microhematocrito, xenodiagnóstico y/o PCR.
- Pruebas serológicas convencionales o no convencionales: Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), Ensayo Inmunoenzimático (ELISA), Hemaglutinación Indirecta (HAI), Aglutinación Directa (AD) con y sin mercaptoetanol, entre otras.
- Biopsias endomiocardica o post morten con inmunohistoquímica.

Caso Sospechoso de Chagas agudo en recién nacidos: son aquellos con síndrome febril prolongado (> 5 días de duración), de etiología no identificada, hepatoesplenomegalia ocasionalmente con bebe prematuro, sin evidencia de transmisión congénita.

Caso confirmado de Chagas agudo en recién nacidos: recién nacido con examen parasitológico o serológico positivo a *T. cruzi* que presenten: examen parasitológico positivo o examen serológico positivo con evidencia de madre con examen parasitológico y/o serológico positivo a *T. cruzi*.

Caso Sospechoso de Chagas congénito: todo recién nacido de madre con examen parasitológico o serológico positivo a *T. cruzi*.

Caso confirmado de Chagas congénito: recién nacido de madre con examen parasitológico y/o serológico positivo a *T. cruzi*, que presente: examen parasitológico positivo a partir del nacimiento o examen serológico positivo de 9 a 12 meses posterior a su nacimiento y sin evidencia de otras vías de transmisión; la mayoría de los casos en recién nacidos son asintomáticos.

Caso de Chagas crónico: paciente proveniente o no de área endémica, con serología positiva a *T. cruzi*; no se evidencia parasitemia. El paciente puede estar asintomático o presentar manifestaciones de cardiopatía.

7. Atención del paciente con ECh según los niveles de atención en salud de la población general.

El sistema de atención del paciente Chagásico debe insertarse en los tres niveles de atención para la población general de acuerdo a la pirámide considerada para dichos niveles de atención en salud en el país (Figura 3).

7.1. En el Nivel Primario.

El de más amplia cobertura, abarca la red de Ambulatorios Rurales y Urbanos, serán las dependencias de salud donde se captaran, en primera instancia, los pacientes sospechosos de esta patología y también serán estos los responsables de efectuar la atención curativa así como el seguimiento y evaluaciones

cardiovasculares obligatorias en este tipo de paciente. Así mismo en estos, se coordinarán actividades de prevención, fomento y promoción de la salud, orientadas al nivel local. Las evaluaciones cardiovasculares a pacientes previamente diagnosticados se encontrarán bajo la supervisión del Programa Nacional de Salud Cardiovascular, adscrito a la Dirección General de Programas del Viceministerio de Redes de Salud Colectiva. Por su parte las directrices que orientarán las actividades de prevención, fomento y promoción de la salud para la ECh, serán llevadas a cabo bajo la orientación de la Dirección General de Salud Ambiental adscrita al mismo Viceministerio. El personal de salud de dichos Ambulatorios (médico, enfermeras, bioanalistas y auxiliares) deberá ser entrenado y actualizado, anualmente, para asumir las labores de atención del paciente chagásico por parte del Programa de Salud Cardiovascular, bajo la supervisión de la Dirección General de Salud Ambiental a nivel nacional y regional. Por su parte el MPP-Educación se encargará, mediante la elaboración de material didáctico, adecuado a los diferentes niveles educativos, de entrenar a los docentes para que puedan transmitir la información sobre la ECh a los alumnos, lo cual será supervisado anualmente por las dependencias de este Ministerio en cada Estado.

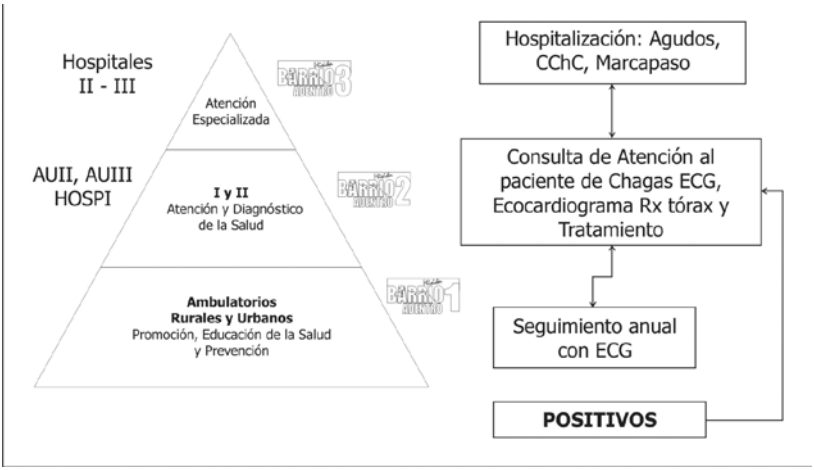
7.2. En el Nivel Secundario.

En este nivel, la atención del paciente con ECh se realizará en el Servicio de Cardiología Regional en cada Estado. Esta consulta debe estar en conexión, conformando una unidad, con un laboratorio regional de referencia, certificado por el MPPS, para la ejecución de los exámenes serológicos y/o pruebas moleculares respectivas tanto en lo concerniente a la confirmación diagnóstica como para los controles sucesivos que requieran los pacientes bajo tratamiento específico o en el pos tratamiento. Así mismo, exámenes de laboratorio complementarios, para la evaluación integral de los pacientes sometidos a tratamiento o en el pos tratamiento por Chagas agudo, podrán efectuarse en las instituciones públicas o privadas, (laboratorios, centros de investigación, universidades, etc.) o a nivel de los hospitales dependientes del Sistema Público Nacional de Salud.

7.3. En el Nivel Terciario.

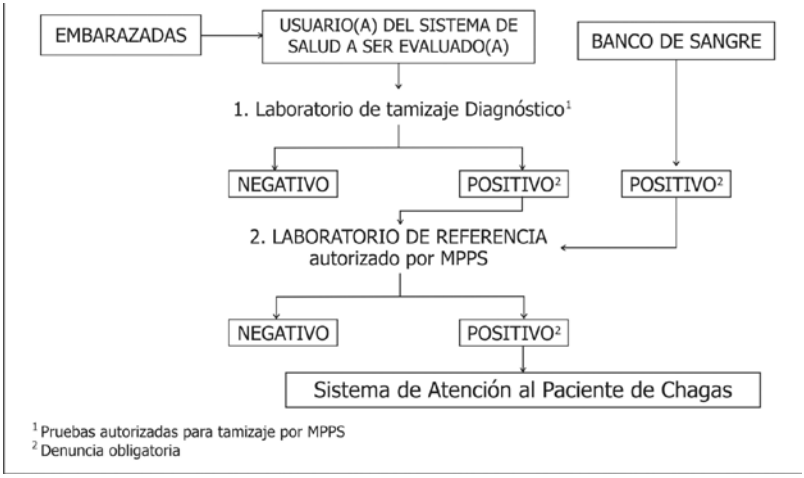
Se garantizará la hospitalización de los pacientes en los Hospitales (MPPS, IVSS y otros) que requieran cuidados, exámenes paraclínicos o procedimientos médicos especiales debido a la gravedad y/o complicaciones de su afección, ya sea debida a la fase aguda o crónica de la ECh. Posteriormente, estos pacientes, dados de alta en este nivel, podrán ser referidos para su atención en el Nivel Secundario y en el Nivel Primario, según sea el caso.

Figura 3. Sistema de Atención al paciente Chagásico.



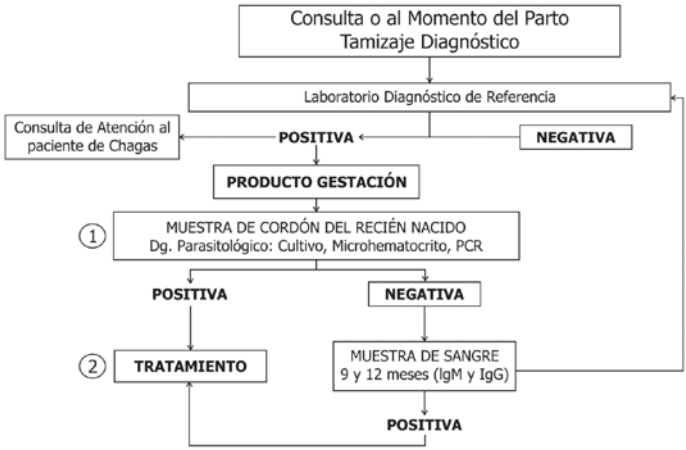
De acuerdo a la Figura 4, los usuarios con serología positiva para ECh, tanto del Sistema Público Nacional de Salud (se particularizan los casos de las embarazadas y de los Bancos de Sangre) deberán referirse a un Laboratorio de Referencia certificado por el MPPS, para validar dicho diagnóstico por pruebas serológicas estandarizadas y/o moleculares. En caso de confirmarse la positividad, el paciente deberá ser evaluado en la Consulta Externa Especializada para la Atención del Paciente Chagásico (CEEAPCh), y así poder establecer su situación clínica y decidir pautas de conducta terapéutica y de atención en el corto, mediano y largo plazo, de acuerdo a lo pautado en el Sistema de Atención al Paciente con ECh.

Figura 4. Flujograma de Atención a la persona con sospecha de Enfermedad Chagas



En la Figura 5, se presenta la pauta de conducta especial en el caso de detección y confirmación de infección en la embarazada y en el recién nacido (RN). En tal sentido, debe realizarse serología para la ECh en la primera consulta de la embarazada o al momento del parto. En caso de positividad, debe ser confirmado por un laboratorio de referencia certificado por el MPPS y de ser dicho diagnóstico confirmado la paciente debe ser evaluada por la CEEAPCh para establecer fase clínica y conducta terapéutica. En el momento del nacimiento deberá tomarse muestra sanguínea del cordón umbilical al recién nacido, para establecer el diagnóstico directo mediante la verificación del parásito (en fresco y/o láminas coloreadas con Giemsa), y, de ser posible, realización de: hemocultivo, serología por microhematocrito y pruebas moleculares. De resultar positividad con criterio para fase aguda, deberá instaurarse tratamiento específico a las dosis recomendadas. En el caso de que el RN sea negativo, deberá realizarse examen de sangre a los 9 y 12 meses con serología, mediante la determinación de inmunoglobulinas IgM e IgG. De resultar positivo con criterios para fase aguda el RN debe tratarse específicamente con medicamentos tripanocidas a las dosis respectivas.

Figura 5. Flujograma de atención a la embarazado y al recién nacido con sospecha de infección con *T. cruzi.*



8. Supervisión y evaluación del componente por parte de la Dirección General de Salud Ambiental del MPPS.

En líneas generales, el Programa de Prevención y Control de Enfermedad de Chagas (PPCECh) adscrito a la Dirección General de Salud Ambiental del MPPS, como cualquier otro programa de salud del Ministerio, es un conjunto de acciones implementadas por el Estado con el objetivo de mejorar las condiciones de salud de la población.

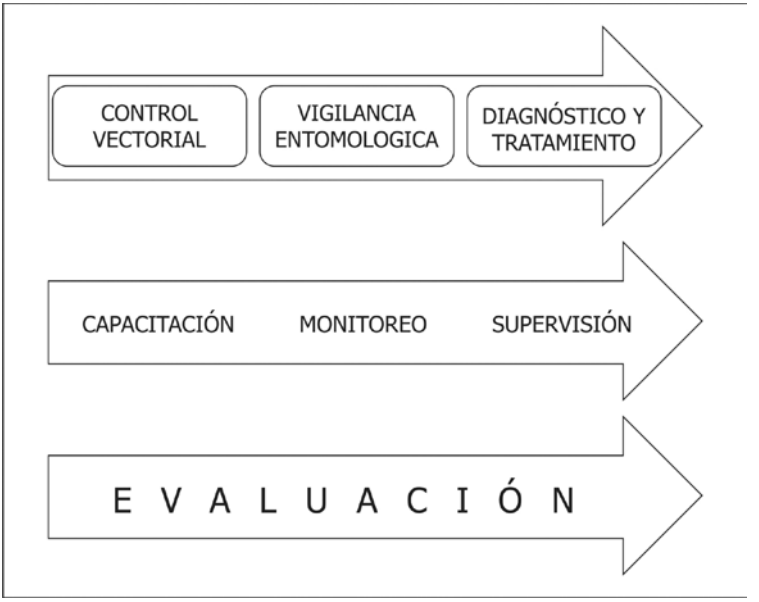
El PPCECh presenta una serie de componentes básicos (Figura 6) como son el control vectorial, la vigilancia entomológica y el diagnóstico, atención y tratamiento al paciente con ECh, este último componente constituye el propósito de esta guía; que

es orientar al personal de salud y al paciente hacia los diferentes niveles de atención en el Sistema Público Nacional de Salud a fin de garantizar el diagnóstico oportuno, el acceso al tratamiento, las dosis recomendadas, el manejo de las complicaciones derivadas por su aplicación y el de la propia enfermedad.

Este componente, al igual que todos los demás que integran el PPCECh en su conjunto, debe ser monitoreado, supervisado y evaluado de manera sistemática y continua, así mismo, se debe tener claro lo que se espera y cuáles son los fines a ser obtenidos:

El Monitoreo en el PPCECh, busca evaluar las actividades esenciales que lo conforman y realizar una revisión continua de las mismas. Este proceso va a depender de los sistemas de información gerencial constituyendo un procedimiento clave para apoyar el logro de los objetivos del PPCECh.

Figura 6. Componentes básicos del Programa de Control de la ECh y estrategias para la evaluación integral de las diferentes actividades programadas.



El monitoreo es una de las actividades cotidianas que debe realizar la gestión de los servicios de Salud. En el aparte del programa que nos compete, se considerará como actividades esenciales las siguientes:

- Detección Oportuna del Sospechoso de ECh en los diferentes niveles de atención del paciente bien sea agudo o crónico a través de la notificación semanal que hace el establecimiento de enfermedades de notificación obligatoria e inmediata, mediante el reporte semanal obligatorio tanto de sospechosos y casos confirmados que deberá hacer toda la red asistencial en todos sus niveles, tanto a las direcciones de salud ambiental de cada estado como a la dirección de epidemiología regional.

- Diagnóstico Oportuno del Paciente con ECh en la red de laboratorios equipados y certificados para el diagnóstico, a través del reporte semanal de todos los pacientes a quienes se les realice prueba diagnóstica para ECh, sean positivos o no.
- Reporte semanal de los diferentes servicios de cardiología o medicina interna, acerca de los tratamientos suministrados a menores de 18 años.
- Reporte semanal de los servicios de cardiología de todos los pacientes, bien sea por nuevo ingreso o por control, a la Coordinación del Programa de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas de la Dirección de Salud Ambiental (CPPCEChDSA) de las diferentes regiones del País.
- Reporte de los servicios de materno infantil de las muestras tomadas a las embarazadas en su control prenatal así como los resultados obtenidos.
- Reporte de los servicios de materno infantil de las muestras tomadas en el momento del parto al recién nacido así como de los resultados.

En este contexto:

Un buen monitoreo nos permitirá hacer de manera oportuna los ajustes necesarios en las actividades y estrategias con el propósito de cumplir los objetivos de la gestión, expresados en el PPCECh así como un manejo adecuado de los recursos humanos, tecnológicos y financieros.

La supervisión nos permitirá evaluar los logros del personal que intervienen en el PPCECh y la calidad de su trabajo, determinando si el desempeño de cada uno de los miembros del personal, concuerda con su descripción de trabajo e identifica las necesidades de capacitación del mismo, con el fin de mejorar su desempeño.

Con la Supervisión nos planteamos:

- Capacitar permanentemente al personal de salud involucrado en la estrategia, para mejorar su desempeño.
- Motivar al personal de salud para el desarrollo de su trabajo.
- Mejorar la calidad técnica de la atención y la satisfacción del usuario de los servicios de salud.
- Realimentar inmediatamente al equipo de trabajo y todo el proceso de ejecución de las actividades.
- Reorientar a tiempo la ejecución de actividades si fuere necesario.

La supervisión debe ser realizada por un equipo multidisciplinario bajo la dirección del coordinador del PPCECh de la región respectiva y deberá contar con la participación de los servicios estadales de materno infantil, bancos de sangre, cardiovascular, laboratorios tanto del área de salud como de las universidades y epidemiología regional.

Finalmente, el monitoreo y supervisión nos permitirán evaluar nuestro programa al reconocer los avances y logros del mismo así como detectar los problemas y obstáculos, hacer modificaciones y evitar errores, de tal manera que se incrementen los resultados positivos al brindar información y juicios para que se tomen decisiones y mejoren las actividades que permitirán cumplir los objetivos del PPCECh.

9. Diagnóstico de la ECh.

La ECh es detectada basándose en análisis de diversas variables, las cuales incluyen presunción clínica, datos epidemiológicos y de laboratorio (López y col., 2000). Los exámenes de laboratorio dependen de la fase de la enfermedad en la cual se encuentra el paciente. En la fase aguda, caracterizada por elevada parasitemia, deben ser priorizados los exámenes de diagnóstico parasitológicos para la confirmación del parásito en sangre, mientras que en fase crónica son los métodos inmunológicos los que cobran importancia para la detección de anticuerpos específicos contra el parásito (Ferreira y col., 1996; López y col., 2000).

En relación con las pruebas utilizadas para realizar el despistaje de la enfermedad de Chagas, los métodos parasitológicos son de extrema especificidad (100%). Sin embargo, la sensibilidad es baja durante la fase crónica, dada la dificultad de detectar las formas sanguícolas circulantes. Por el contrario, los métodos inmunológicos convencionales presentan una elevada sensibilidad del 98 a 99%, con la desventaja de menor especificidad del 92 a 95% (Camargo, 1987).

Es necesario tener en cuenta, que para realizar el diagnóstico de la ECh la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) ha establecido como Norma Internacional que para la confirmación con absoluta certeza del diagnóstico serológico es necesario demostrar una positividad en dos o tres pruebas inmunológicas que se basen en principios diferentes.

9.1. Diagnóstico clínico- epidemiológico.

En el diagnóstico clínico-epidemiológico se reúnen un conjunto de datos tales como procedencia y tipo de vivienda del paciente, si ha vivido en zona endémica, si ha sido picado por el chipo o ha tenido contacto físico con este, si lo conoce, además de realizarse el examen físico para así establecer si el paciente presenta sintomatología asociada a la enfermedad y de ser así, en qué fase se encuentra.

9.2. Diagnóstico parasitológico.

Las técnicas parasitológicas se aplican para detectar la presencia del parásito en muestra de sangre fresca, por lo que la muestra se recoge en tubos con anticoagulante. Las técnicas parasitológicas directas comúnmente empleadas son el **examen de sangre al fresco, extendido de sangre periférica y gota gruesa**. Las preparaciones de sangre fresca permiten detectar los parásitos por su movilidad, mientras que, el examen de preparaciones coloreadas permite además la caracterización morfológica del parásito. El examen de gota gruesa no es muy recomendado, ya que al hacer el proceso de desfribrinización, pueden romperse los parásitos o deteriorarse su morfología haciendo difícil la identificación.

Otras técnicas parasitológicas usadas son las indirectas que se utilizan para la detección de *T. cruzi* luego de permitir su multiplicación en diferentes microambientes, incluyendo tubo digestivo de insecto transmisor (**xenodiagnóstico**), animales de laboratorio (**inoculación de animales experimentales de laboratorio**) y medios de cultivos *in vitro* (**hemocultivo**). Estos métodos resultan útiles cuando la muestra es analizada durante la fase aguda de la infección y/o en muestras seriadas tomadas durante la fase crónica.

9.3. Diagnóstico inmunológico.

El diagnóstico inmunológico de la ECh se orienta hacia la detección de anticuerpos circulantes (Ac) específicos anti-*T. cruzi* generados durante el curso de la infección. Este diagnóstico es especialmente útil durante la fase crónica, cuando la parasitemia en el hospedador es baja e inconstante. Típicamente los primeros anticuerpos en aparecer, indicando una fase tempana de la infección, son del isotipo IgM acompañado del incremento de IgA totales o específicas. Seguidamente, y luego de dos a tres semanas en promedio, aparecen anticuerpos del isotipo IgG, los cuales persisten durante el resto de la infección (Lorca y col., 1995; Umezawa y col., 1996).

Las principales técnicas inmunológicas utilizadas en la actualidad son:

9.3.1. Ensayo inmunoenzimático (ELISA).

La prueba de ELISA tiene como ventajas su simplicidad, sensibilidad, bajo costo, los resultados pueden ser leídos objetivamente, y gran número de muestras pueden ser procesadas al mismo tiempo. Por todas estas características, la hacen ser la prueba de elección y la más frecuente empleada en los bancos de sangre para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*. Esta prueba se fundamenta en la adsorción de un determinado antígeno a una placa de plástico. Posteriormente, se adiciona la muestra del paciente que puede contener o no los anticuerpos específicos. Estos se detectan agregando un segundo anticuerpo unido a una enzima (conjugado) dirigido contra inmunoglobulinas humanas. Luego, se agrega el sustrato sobre el cual actúa la enzima, y el cromógeno, originando un cambio de color. Las lecturas se realizan en un espectrofotómetro y son reportadas en densidades ópticas.

9.3.2. Hemaglutinación indirecta (HAI).

La HAI es una prueba ampliamente utilizada por su fácil ejecución y rápida lectura que no necesita equipos especiales (Camargo y col., 1971; Boyden, 1951). Esta reacción se fundamenta en la aglutinación de eritrocitos de carnero previamente tamizados y luego sensibilizados con el antígeno específico, en presencia de un suero que contenga los anticuerpos correspondientes.

9.3.3. Técnica de aglutinación directa (TAD).

TAD es una de las llamadas pruebas de placas que consiste en utilizar una suspensión de epimastigotes de *T. cruzi* tratados con formol y tripsina como antígeno, el cual ante la presencia de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* contenidos en el suero problema, es capaz de reaccionar mediante el fenómeno de la aglutinación. En este caso se utiliza la adsorción de los sueros con 2 mercaptoetanol. Esta prueba ha demostrado ser de gran utilidad para la detección de moléculas grandes de inmunoglobulinas como las de IgM, que son detectadas en la fase aguda de la infección chagásica. Dado que la lectura de la reacción de aglutinación en la microplaca de titulación puede ofrecer dificultad en virtud de la coloración blanca de los epimastigotes, se han propuesto y ensayado modificaciones consistentes en la utilización de epimastigotes coloreados con azul de Coomassie, lo cual facilita la lectura (Vattuone & Yanovsky, 1971).

9.3.4. Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Esta técnica puede usarse para la detección de IgM en casos agudos y de IgG para los casos crónicos (Camargo, 1966). La forma indirecta de esta reacción se basa en la posibilidad de que epimastigotes de cultivos *T. cruzi* se contacten con el anticuerpo específico anti-*T. cruzi* presente en el suero para formar la unión antígeno-anticuerpo. Dado que esta unión no es visible se utiliza un segundo anticuerpo, consistente en una anti-inmunoglobulina de la especie en estudio marcada con un fluorocromo como isotiocianato de fluoresceína, el cual se fija al complejo antígeno–anticuerpo. Observada la preparación en un microscopio de fluorescencia, el fluorocromo se excita, permitiendo la identificación visual de las reacciones positivas.

9.3.5. *Western blot*.

La técnica de *immunoblot* o *Western blot*, desarrollada por Towbin y col., (1979) es usada para detectar e identificar una proteína inmovilizada a una matriz a través de anticuerpos específicos. Estas son separadas electroforéticamente según sea su tamaño y su carga. La técnica se divide en tres pasos: separación electroforética, transferencia de las proteínas del gel a una matriz e inmunotinción del antígeno específico. Las membranas utilizadas en la técnica pueden ser de nylon o nitrocelulosa, ésta última es la que se utiliza con más frecuencia. Después de la transferencia la detección de las proteínas separadas por electroforesis se realiza a través de varios pasos: bloqueo de la membrana, incubación con la muestra del paciente, la cual contiene los anticuerpos que reconocen el antígeno de interés (anticuerpo primario) e incubación con una anti inmunoglobulina humana conjugada con una enzima (conjugado o anticuerpo secundario). De este modo el anticuerpo secundario se unirá a la fracción FC del primario, el complejo formado se revela utilizando cromógenos que permiten la visualización de las bandas proteicas de interés, los más utilizados son NBT/BCIP, 4 cloro naftol, diaminobenzidina y luminol, éste último altamente sensible pero necesita de una adecuada infraestructura para poder visualizar el producto formado. La prueba de Western blot es altamente específica y sensible, sin embargo, presenta la limitación que es muy laboriosa y no está disponible en todos los laboratorios de diagnóstico. Ésta prueba utilizando los antígenos TESA es la técnica confirmatoria de referencia de infección por *T. cruzi* para los bancos de sangre de Brasil y para el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (Silveira y col., 2004; Gómez y col., 2009).

9.3.6. Prueba enlazante de múltiples antígenos (MABA).

La técnica de MABA es simple y relativamente económica. Ésta combina la sensibilidad de la prueba de ELISA con la especificidad de la prueba de Western blot. Igualmente es una técnica reproducible y no necesita de equipos sofisticados. Una de las principales ventajas radica en que se pueden analizar aproximadamente 26 sueros con 28 antígenos diferentes, lo cual es comparable a realizar 728 pozos en la prueba de ELISA. En esta prueba se introduce una membrana de nylon o nitrocelulosa en un miniblotter, posteriormente se coloca en cada canal del equipo un antígeno diferente. Luego de esta etapa de sensibilización los pasos siguientes son los mismos descritos para la inmunotinción de la prueba de Western blot, la diferencia entre MABA y ésta última es que no requiere realizar electroforesis y transferencia de proteínas, lo cual simplifica la ejecución de la prueba (Noya y Alarcon de Noya, 1998).

9.4. Técnicas moleculares.

El diagnóstico molecular se basa en la detección de fragmentos de ADN del genoma del parásito y es generalmente llevada a cabo mediante la **Reacción en Cadena de la Polimerasa** o **PCR** por sus siglas en inglés "***P**olymerase **C**hain **R**eacción*". Las pruebas de PCR utilizan iniciadores, cebadores o "*primers*" para delimitar la síntesis cíclica de un segmento determinado del ADN utilizando una ADN polimerasa termoresistente. El resultado de la prueba es la amplificación de un fragmento de ADN específico del parásito, de tamaño conocido, detectado a través de la electroforesis en geles de agarosa donde es visualizado como una banda discreta mediante la fluorescencia a la luz UV luego del tratamiento del gel con compuestos fluorescentes intercaladores de ADN seguido por un registro fotográfico.

La naturaleza de las pruebas moleculares que detectan secuencias específicas de fragmentos del genoma del parásito, permite disponer de pruebas de PCR que discriminan tanto a *T. cruzi* como especie, así como pruebas capaces de diferenciar los linajes descritos dentro de esta especie. Esta caracterización de los linajes de *T. cruzi* se recomienda para los estudios epidemiológicos.

Experimentalmente las pruebas de PCR han mostrado una alta sensibilidad y especificidad (99%) en la detección de la infección por *T. cruzi*, mayores en comparación con los métodos parasitológicos directos e indirectos. Sin embargo su uso en el diagnóstico clínico requiere la normalización y validación de los protocolos, recomendando en la actualidad su aplicación en casos del diagnóstico de casos de Chagas congénito, donde las pruebas serológicas tienen baja sensibilidad y el diagnóstico molecular puede ofrecer una respuesta inmediata a la decisión del tratamiento del recién nacido.

La normalización y validación de las pruebas moleculares para el diagnóstico de la ECh se han iniciado recientemente con la evaluación a nivel internacional de pruebas de PCR para la detección de *T. cruzi* en muestras de sangre de pacientes (Schijman y col., 2011), iniciativa del TDR/OMS y en nuestro país, en un ensayo multilaboratorio evaluando diferentes procedimientos para el procesamiento de muestras de sangre y siete pruebas de PCR para la detección de *T. cruzi* en un proyecto en red de Misión Ciencia (FONACIT-MPPCTII proyecto G-2007001442). Los resultados de estas iniciativas permitirán a mediano plazo la incorporación de las pruebas de PCR a la batería de pruebas diagnósticas de la ECh.

10. Flujogramas diagnósticos de acuerdo a la situación presentada.

El diagnóstico de la ECh se apoya en los antecedentes epidemiológicos y el cuadro clínico presentado por el enfermo, el cual debe confirmarse con los exámenes de laboratorio.

Con el propósito de facilitar un claro entendimiento de la metodología sugerida para realizar el diagnóstico de laboratorio, se construyeron varios flujogramas considerando el conjunto de variables que deben tomarse en cuenta en cada caso y la combinación apropiada de las pruebas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad, a fin de evitar falsos positivos y negativos.

Las variables a las que hacemos referencia son las siguientes:

- El momento en el cual se realiza el diagnóstico clínico: fase aguda o crónica.
- La situación epidemiológica abordada: tamizaje en Bancos de Sangre, brote o búsqueda activa de casos.
- La disponibilidad de recursos y equipamiento para el diagnóstico.

Bajo este concepto, se incluyen cinco flujogramas que describen los distintos planos o niveles de diagnóstico de laboratorio acorde con las características del caso.

10.1 Caso agudo de la ECh.

Si se sospecha de un caso agudo, los exámenes de elección para el diagnóstico en el primer nivel de atención son los **métodos parasitológicos directos**, efectuados sobre muestras hemáticas. En la Figura 7 se incluyen dentro de este grupo al *examen en fresco* el cual constituye la primera opción, por sus características de certeza diagnóstica, rapidez, simpleza, eficacia y economía y por la certeza diagnóstica al detectar con relativa facilidad los movimientos de tripomastigotes sanguícolas. Lo ideal es que el paciente se encuentre febril al momento de la toma de la muestra o que ésta se realice dentro de las 12 a 24 horas siguientes. En caso de que la primera muestra resulte negativa y persista la sospecha clínica, este método debe hacerse en forma seriada por al menos tres días consecutivos. *La lámina de extendido* coloreada con Giemsa constituye una segunda opción dentro de este grupo, por resultar menos sensible que la anterior. Sin embargo, en virtud de la facilidad para su realización se utiliza ampliamente. Como **método parasitológico indirecto** se incluye al *hemocultivo*; no obstante su menor sensibilidad y el tiempo que requiere su realización, se indica como prueba opcional. Si alguna de estas pruebas resulta positiva, se considera el **caso confirmado**. Sin embargo, se recomienda en la medida de la disponibilidad de infraestructura en el laboratorio, la realización simultánea de la prueba molecular de PCR, cuya utilidad se centra en la detección de ADN del parásito y la posibilidad de identificar el linaje de *T. cruzi* infectante lo cual es una información de alto valor epidemiológico.

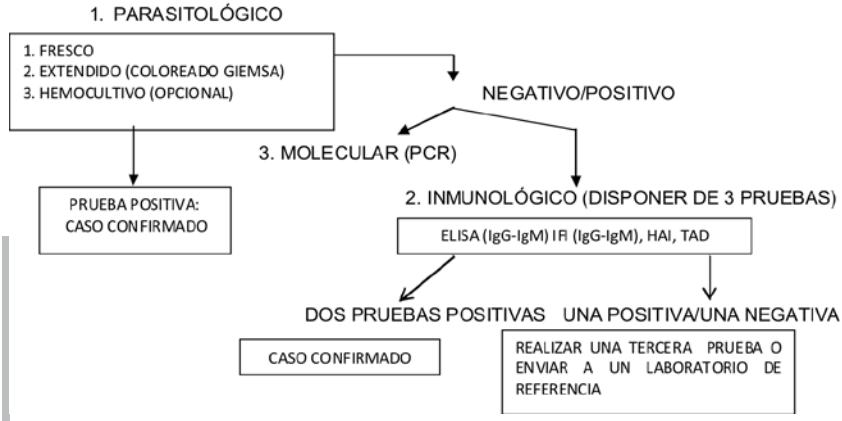
En este flujograma, las pruebas serológicas (inmunológicas) se ubican como 2da opción. En la situación particular de un resultado negativo con las pruebas parasitológicas, la realización de la serología al paciente permitiría reconfirmar el diagnóstico negativo o, por el contrario, evidenciar la formación de anticuerpos anti-*T. cruzi* en los casos agudos tardíos. Por ello, se recomienda su realización para complementar el resultado de las pruebas parasitológicas.

Las técnicas serológicas recomendadas son: la Hemaglutinación Indirecta (HAI), la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y el Ensayo inmunoenzimático (ELISA), además de la Hemaglutinación Directa (TAD), que aunque no está validada en nuestro país, está siendo empleada con éxito por algunos laboratorios de investigación, por lo que consideramos que debe incluirse dentro de la batería de pruebas serológicas.

Destaca en el flujograma la necesidad de detectar inmunoglobulinas del tipo IgM e IgG en las pruebas de ELISA e IFI, con el objetivo de cubrir el diagnóstico de los casos agudos tempranos y tardíos.

Siguiendo las recomendaciones internacionales de la OMS/OPS, se considera un diagnóstico positivo confirmado cuando dos pruebas serológicas resultan positivas (WHO, 2002), pues tener reactividad en una sola prueba serológica no constituye un diagnóstico certero. En el caso de obtener discordancia serológica (una prueba positiva y una negativa), es necesario realizar una tercera prueba para precisar el diagnóstico, de aquí la importancia de disponer de una batería de al menos tres pruebas serológicas. Una consideración de importancia en este caso es el envío de la muestra sanguínea a un laboratorio de referencia para la confirmación definitiva del resultado.

Figura 7. Diagnóstico de Caso Agudo de la enfermedad de Chagas.

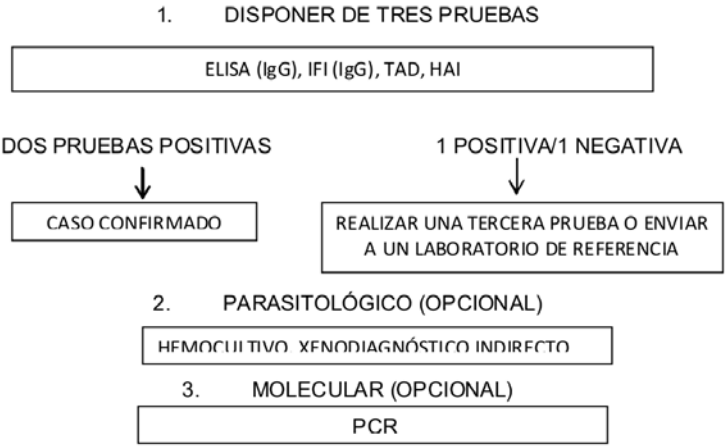


10.2. Caso crónico de la ECh.

En la sospecha de casos crónicos, las pruebas serológicas se ubican en el primer nivel de atención del diagnóstico de laboratorio. Estas se utilizan para detectar anticuerpos circulantes anti *T. cruzi* y constituyen una herramienta importante para confirmar el diagnóstico clínico presuntivo de un paciente proveniente de un área endémica para la ECh. Las pruebas inmunológicas son de gran importancia para el diagnóstico en el período crónico de la enfermedad, pues éste se caracteriza por una baja parasitemia, por lo cual los métodos parasitológicos sólo se emplean de forma opcional, tal como lo indica el flujograma de la Figura 8.

Puesto que la serología debe interpretarse siempre en términos de probabilidad y en el contexto de la epidemiología y la clínica, y dado que existe la posibilidad de reacciones cruzadas con otros parásitos, es muy importante considerar la realización de dos o más pruebas serológicas para establecer el diagnostico definitivo de la enfermedad, usando pruebas que se basen en principios diferentes; por ejemplo: ELISA y HAI, ELISA e IFI o HAI, IFI y ELISA (Informe de Comité Expertos, Ginebra 1991). En casos de discordancia serológica debe realizarse la tercera prueba para aclarar el resultado y remitir la muestra a un laboratorio de referencia.

Figura 8. Diagnóstico Inmunológico de caso Crónico de la enfermedad de Chagas.



10.3. Bancos de Sangre y Unidades de Transplante.

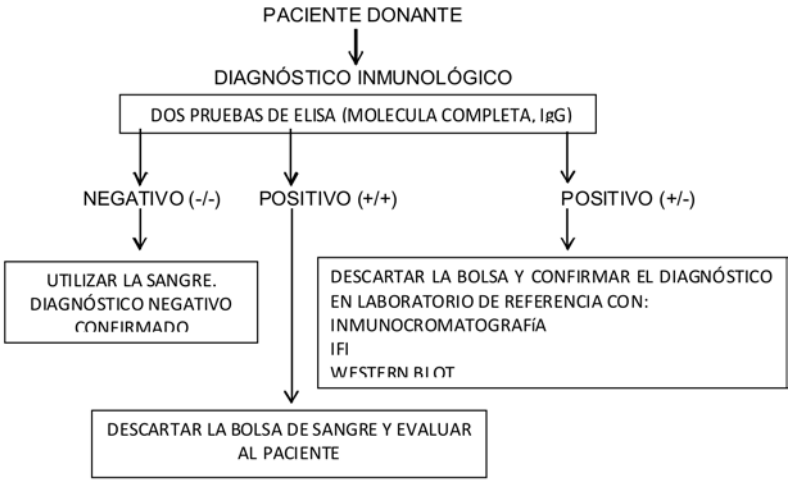
El tamizaje de la ECh en la población de donantes de sangre y de órganos tiene como objetivo fundamental evitar la transmisión de la infección por esta vía no vectorial, constituyendo además una herramienta de importancia en la definición epidemiológica de la población bajo riesgo.

La población de donantes potencialmente infectada representaría mayoritariamente casos en fase crónica, por lo que el flujograma de atención para el diagnóstico de laboratorio (Figura 9) señala a las pruebas serológicas en el primer nivel de ejecución.

Al practicarse el tamizaje mediante la metodología de ELISA se recomienda la utilización de reactivos de alta sensibilidad y cuyo conjugado de captura esté compuesto por inmunoglobulina de tipo IgG de molécula completa (IgG, whole molecule), para poder detectar la más amplia población de pacientes, posibles portadores de *T. cruzi* sea en fase aguda o crónica.

Como resultado de las pruebas, se presentan tres probabilidades: el caso de un negativo confirmado (dos pruebas negativas), lo cual resulta en la utilización de la sangre o el órgano donado; el caso de diagnóstico dudoso (una prueba positiva y una negativa), que indica el descarte de la bolsa de sangre/órgano donado y requiere confirmación del diagnóstico del donante en un laboratorio de referencia y en tercer lugar, el resultado positivo confirmado (dos pruebas positivas), lo cual igualmente indica desechar la bolsa/órgano, pero además requiere la evaluación del paciente.

Figura 9. Tamizaje para la enfermedad de Chagas en Bancos de Sangre/Unidades de Transplante.

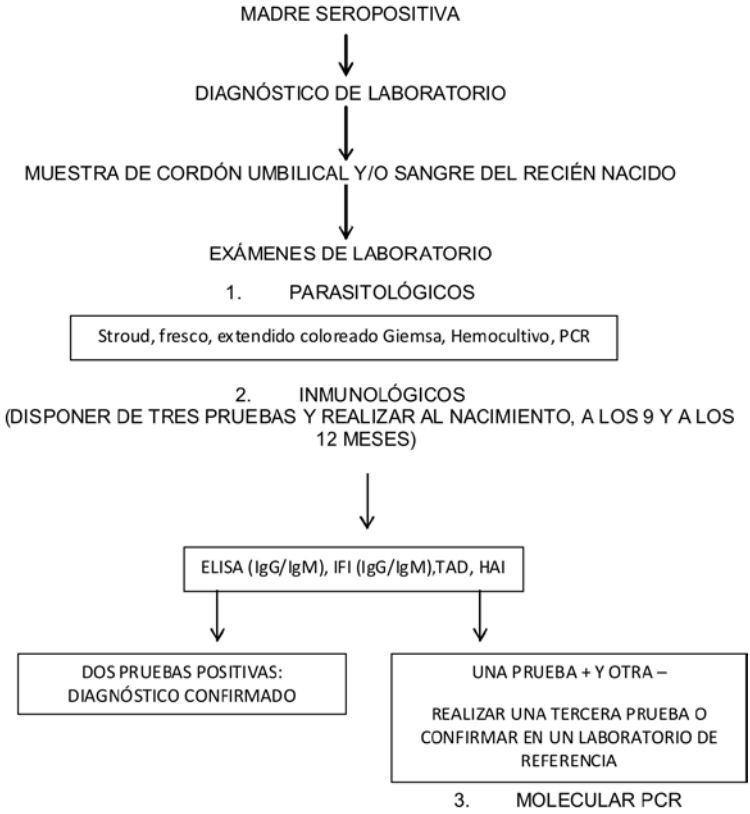


10.4. Transmisión congénita.

El algoritmo diagnóstico propuesto (Figura 10) ante una paciente embarazada sospechosa de ser portadora de la ECh, por proceder de una zona endémica o por presentar signos o síntomas de la enfermedad, indica que deben realizase las pruebas serológicas dentro de la rutina prenatal. Si la paciente resultase seropositiva, se procederá a tomar una muestra de sangre del cordón umbilical o de sangre periférica del bebé al nacer para realizar los exámenes parasitológicos y serológicos. Este procedimiento permite el diagnóstico oportuno en el recién nacido, lo cual es imprescindible para la decisión de aplicar o no el tratamiento.

En este caso, las pruebas parasitológicas aseguran el diagnóstico si éste resultase positivo, mientras que la utilización de las pruebas serológicas puede ser interferida por los anticuerpos maternos, considerando que el recién nacido hijo de madre portadora siempre es serológicamente positivo, independientemente de su estatus como portador o no de la infección. Por ello, para la interpretación del resultado de las pruebas serológicas debe tomarse en cuenta la medición de los niveles de IgM al momento del nacimiento y de los niveles de IgG en intervalos de tiempo hasta completar el año, dando oportunidad a la desaparición de los anticuerpos maternos de circulación, lo cual ocurre entre los 9 y 12 meses de vida. Además se puede emplear la técnica molecular PCR para el diagnóstico de Chagas congénito. En caso de resultar el infante como confirmado positivo, por cualquiera de las pruebas disponibles debe brindársele atención clínica inmediata.

Figura 10. Diagnóstico de caso Congénito de enfermedad de Chagas.



10.5. Búsqueda activa de casos.

La búsqueda activa de casos en el presente flujograma se refiere principalmente a las siguientes situaciones:

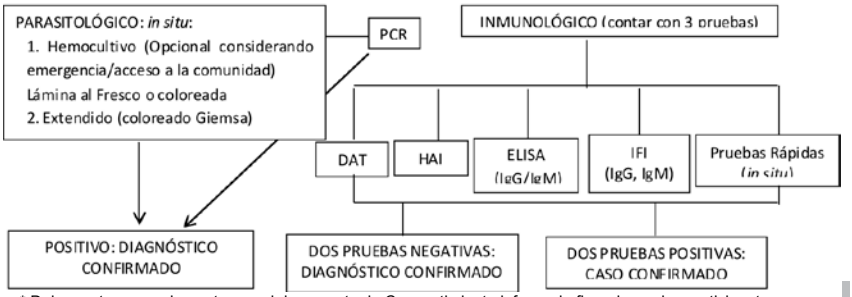
- Actualización la epidemiología de la ECh en el país.
- La atención diagnóstica de los brotes epidémicos de la enfermedad.
- La atención de comunidades aisladas, con desconocimiento de la situación de riesgo epidemiológico.

El flujograma de la Figura 11 abarca las posibilidades de aplicación de las pruebas parasitológicas y serológicas dependiendo de las intenciones antes señaladas.

El diagnóstico parasitológico directo debe realizarse en el sitio, si los recursos humanos y de infraestructura así lo permiten, de modo de brindar atención diagnóstica y clínica inmediata a los participantes. Por otro lado, los exámenes complementarios opcionales como el hemocultivo, estarán sujetos a los objetivos de la investigación y a las necesidades de la comunidad intervenida.

La aplicación de las pruebas serológicas sigue los mismos parámetros definidos para los flujogramas anteriores en lo concerniente al alcance de un diagnóstico definitivo. Sin embargo, en este caso se requiere además tomar las medidas pertinentes para la conservación y el traslado de las muestras al laboratorio, pues a excepción de la prueba rápida como la inmunocromatográfica, su aplicación usualmente se realiza al retorno a los laboratorios.

Figura 11. Diagnóstico de enfermedad de Chagas en búsqueda activa en el medio rural y/o Comunidades Aisladas/Situaciones de Brotes.



* Debe contarse previamente con el documento de Consentimiento informado firmado por los participantes.
Debe realizarse la evaluación clínica del paciente.
Deben seguirse las recomendaciones señaladas en el texto para la toma, transporte y preservación de las muestras.

11. Manejo clínico y tratamiento de la ECh.

Se establecen los criterios de manejo clínico y terapéuticos comprobados o altamente sugestivos de beneficio, en los pacientes con ECh en sus etapas aguda y crónica, tanto en las áreas endémicas de la enfermedad como a nivel hospitalario y de Centros de Salud Ambulatorios.

11.1. Enfermedad de Chagas en fase aguda.

En la fase inicial de la ECh se describen que las formas benignas representan el 75% de los casos, las formas de mediana gravedad el 19% y las formas graves el 6% de los casos (Alarcón-Noya y col., 2008). Las formas graves están dadas por miocarditis con severa disfunción y las meningoencefalitis, con una alta mortalidad aún con tratamiento específico. La mortalidad en esta fase se ha reportado por debajo del 10%, pero en los brotes por transmisión oral puede ser mayor (Rassi y col., 2010).

En esta fase se evidencia una alta parasitemia, con síntomas y signos transitorios a menudos inespecíficos lo que hace difícil su diagnóstico, si no se hace un debido interrogatorio clínico epidemiológico. Generalmente el paciente es poco sintomático y la población joven es la más afectada. Este período se extiende por 2 a 4 meses. Alrededor del 1 a 2% de los casos de ECh se detectan en esta etapa. Una situación que influyó en la disminución de la habilidad de los médicos para sospechar de la infección ha sido la reducción de la prevalencia general de la enfermedad, la cual era

elevada (45%) en la década de los 50 del siglo pasado y logro reducirse a menos de un 10% en los 90 (Ache y Matos, 2001).

Para la atención de los casos de enfermedad de Chagas aguda (EChA) es importante tener en cuenta que la enfermedad existe. En los últimos años se ha hecho énfasis en los mecanismos de transmisión no tradicionales al vectorial tales como: transfusiones sanguíneas, transmisión congénita o vertical,, a través de alimentos o líquidos contaminados con heces de triatominos , contaminación por accidentes de laboratorios. La reactivación de la enfermedad se puede dar en pacientes inmunosuprimidos por medicamentos o por otra enfermedad que la condicione. Por ser los síntomas y signos de la Ech tan inespecíficos y en la mayoría de los casos benignos, no se plantea su diagnóstico, motivo por el cual es importante considerar su existencia ante el número creciente de casos reportados y brotes no tradicionales. Esto requiere identificar los focos activos de transmisión de la ECh para la prevención de los casos y la prevención del desarrollo de formas crónicas de la enfermedad.

Una vez confirmado el diagnóstico se realizará la notificación obligatoria del caso o los casos a las autoridades sanitarias para iniciar cuanto antes el tratamiento etiológico. La atención del paciente, intervención y abordaje de la comunidad se iniciara de forma inmediata, donde los profesionales de la salud colaboraran con las autoridades sanitarias.

11.1.1. Tratamiento Etiológico.

Si bien la ECh es una parasitosis de antigua existencia, su tratamiento es de reciente aplicación. La terapia humana para la fase aguda con Nifurtimox y Benznidazol. La comercialización de estos fármacos se inicia en la década 1970-1980, sin previos estudios clínicos farmacológicos, implementándose posteriormente para la fase crónica “incipiente” de la enfermedad, en población infantil y adolescente. Estos medicamentos han sido aceptados por casi todos los ministerios de salud de Latinoamérica, como la quimioterapia específica contra *T. cruzi*. (OMS, 2002). En Venezuela ninguno de los dos medicamentos se encuentra registrado en el Instituto Nacional de Higiene, ente regulador adscrito al MPPS, solo están en la forma de “medicamento de servicio”.

Las metas del tratamiento específico contra la infección por *T. cruzi* son: eliminar el parásito en las personas infectadas para disminuir la probabilidad de desarrollar patología cardiaca o digestiva, cortar la cadena de transmisión de *T. cruzi,* disminuir la incidencia de niños nacidos con el protozoario y aumentar el número de donantes de sangre y órganos. Además de prevenir la progresión hacia la fase crónica, el tratamiento etiológico, busca evitar las complicaciones inmediatas que puedan surgir por el compromiso de órganos blancos en esta fase de la enfermedad; por lo tanto en la fase aguda, la instauración del tratamiento etiológico constituye una urgencia médica (OMS, 2007).

El fármaco ideal para el tratamiento de la ECh, debería actuar sobre las formas reproductivas tisulares o amastigotes del *T. cruzi*, en los mamíferos (incluyendo al hombre), ya que en los epimastigotes y tripomastigotes derivados de los amastigotes, la respuesta a los medicamentos tiene menor importancia. Los fármacos que tienen acción sobre los amastigotes de *T. cruzi*, así como su mecanismo de acción se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Fármacos que actúan sobre el *Trypanosoma cruzi* y su principal mecanismo de acción.

Fármacos	Mecanismo de Acción
Nifurtimox	Producción de radicales de oxigeno: aniones superóxido y derivados, peróxido de hidrógeno.
Benznidazol	Producción de nitroradicales altamente reactivos que llevan a la inhibición de la síntesis de proteína y ADN, así como de la cadena respiratoria.
Alopurinol	Inhibición de la captación de purinas y síntesis de ADN.
Derivados triazólicos (Itraconazol, posaconazol, Ravuconazol)	Inhibidor de la síntesis de ergosterol en *T. cruzi*, a nivel de la C14 demetilasa de esteroles.
Butonina-Sulfaximina	Inhibe el metabolismo del tripanotión.
Inhibidores de proteasas de cisteína	Bloqueo de la cruzipaina, una proteasa esencial para el *T. cruzi.*
Miltefosina	Bloqueo de la síntesis de fosfatidil-colina del parasito, alteración de la homeostasis de Ca2+.
Alcaloides del boldo y Plantas con isoquinolinas	Inhiben la cadena respiratoria

Fuente: Modificado de Apt 2011

A pesar de tener todo estos medicamentos, los únicos éticamente aprobados que se utilizan en la Ech humana son el Nifurtimox y el Benznidazol, ambos producen efectos colaterales, especialmente en adultos, sin embargo los recién nacidos y niños toleran mucho mejor estos fármacos (Tabla 2).

Tabla 2. Reacciones adversas al Nifurtimox y Benznidazol

Alteraciones Generales y Digestivas
- Baja de peso
- Malestar Gástrico
- Náuseas
- Vómitos

Alteraciones Hematológicas (por hipersensibilidad)
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Agranulocitosis

Alteraciones Dermatológicas
- Eritema, rash sensible a la luz
- Dermatitis Atópica (leve o severa)
- Ocasionalmente Síndrome de Stevens-Johnson que requiere suspensión de la terapia

Alteraciones Neurológicas
- Polineuropatías dosis dependientes: en general se presenta en esquemas con altas dosis

Fuente: Tomada de Apt, 2011

11.1.2. Indicaciones del Tratamiento.

En reuniones convocadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupos Internacionales de Expertos han realizado recomendaciones en lo que respecta a las indicaciones del tratamiento etiológico en la ECh (OPS/OMS, 1998; OMS, 2002), las cuales no representan necesariamente los criterios ni políticas de estas dos organizaciones; por lo que deben ser tratados:

A. Todos los casos en la fase aguda.
B. La infección congénita.
C. Contaminación accidental con material conteniendo formas vivas de *T. cruzi*
D. Pacientes en fase crónica en los cuales se produce una reactivación de la infección por un estado de inmunosupresión, ya sea en pacientes sometidos a trasplantes de órganos o en aquellos con enfermedades que conducen a esta condición (ej: SIDA)
E. Los pacientes menores de 18 años con serología positiva para *T. cruzi*, conocidos con "fase crónica incipiente". De este grupo se comentara más en la sección del "Manejo y Tratamiento" del paciente crónico.

A continuación los esquemas de tratamiento que se resumen en la Tabla 3:

A. La ECh con o sin manifestaciones clínicas, pero con evidencia de tripomastigotes en sangre periférica u otros líquidos (ej.: pericárdico, cefalorraquídeo), o con la evidencia de anticuerpos IgM anti *T. cruzi* en suero, es un indicativo para iniciar el tratamiento de inmediato. Es necesario realizar una adecuada vigilancia del paciente mientras dure el tratamiento etiológico, con un control ambulatorio semanal para detectar posibles efectos adversos. Se recomienda antes de iniciar el tratamiento, realizar pruebas de laboratorio (hematología completa que incluya recuento plaquetario, creatinina, urea o BUN y transaminasas, glutamico-oxaloacéticas y pirúvicas), repitiéndolas a las 3 semanas y una vez finalizado el tratamiento.

El fármaco de primera línea o elección es el Benznidazol (Rochagan®, inicialmente Laboratorio Roche y actualmente Laboratorio Lafepe, Brasil), con presentación en comprimidos de 100 mg y comprimido dispersable de 12,5 mg para lactantes y niños. Las dosis son de 5 a 10 mg/kg de peso/día, dividida en 2 dosis después de las comidas (desayuno y cena) durante 60 días. Los niños toleran mejor el medicamento por lo que se recomienda dosis cercanas a 10 mg/kg/día, donde lo ideal es comenzar con la mitad de la dosis e ir incrementando gradualmente hasta alcanzar al cuarto día la dosis máxima. En el adulto la dosis recomendada es de 5 mg/kg peso/día, debido al mayor número de efectos adversos, con una dosis máxima diaria recomendada de 300 mg ya que dosis total mayor de 18 gr se relacionan con alto riesgo de polineuritis (Cançado, 2000; Apt y Zulantay, 2011).

El otro medicamento disponible es el Nifurtimox (Lampit®, Laboratorio Bayer) con presentación de comprimidos de 120 mg. La dosis en los niños es de 10 mg/kg de peso/día y en los adultos dosis de 5 a 8 mg/kg peso/ día, repartida en dos o tres dosis (cada 8 o 12 horas) después de las comidas durante 60 días. Igual que con el Benznidazol se recomienda iniciar con la mitad de la dosis e incrementar diariamente.

B. La Infección congénita por transmisión vertical de la madre al feto, tiene indicación al tratamiento parasiticida. Se utiliza el benznidazol a dosis de 10 mg/kg de peso/día durante 60 días, repartido en dos dosis después de las comidas. Se mantiene las mismas consideraciones en lo que respecta al seguimiento clínico y de laboratorio.

C. Contaminación o infección accidental con alto riesgo de infección con el parásito, donde hay contacto de material conteniendo formas vivas de *T. cruzi* con heridas perforo-cortantes o mucosas. En estos pacientes con riesgo elevado el tratamiento debe iniciarse de inmediato, tomando una muestra de sangre previa que sirva para determinar pruebas serológicas en el inicio y compararlas con las del seguimiento. Se recomienda el uso de Benznidazol a dosis de 7 a 10 mg/kg de peso/día durante 10 días y si se sospecha que la contaminación fue con una alta carga parasitaria se recomienda prolongar el tiempo de tratamiento a 30 días. En el caso de infecciones accidentales de bajo riesgo, como sería el caso de contacto con sangre de pacientes en fase crónica, el tratamiento no estaría indicado, solo se realizaría controles periódicos de serología y en el caso de hacerse positivo se iniciaría el tratamiento.

D. Reactivación de la enfermedad o reagudización del paciente crónico es una condición que puede ocurrir en pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente, ya sea por una neoplasia hematológica o receptores de trasplantes de órganos. La inmunosupresión también puede presentarse en pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento seria el mismo convencional, por períodos que van de 60 a 90 días, de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente.

Tabla 3. Esquema de Tratamiento en la ECh

MEDICAMENTO	PRESENTACION	DOSIS	DIAS
Benznidazol (Rochagan®)	Comprimido de 100mg Comprimido dispersable de 12.5 mg	CHAGAS AGUDO (TTO CONVENCIONAL) 5-10mg/kg peso/día (en 2 dosis) Lactantes y niños: dosis cercana a 10 mg/kg de peso/día (comprimidos dispersable) Adulto: 5mg/kg de peso/día	60 días
		TRANSMISION CONGENITA 10 mg/Kg. peso/día (en 2 dosis)	60 días
		INFECCION ACCIDENTAL 7-10 mg/Kg. peso/día	10 a 30 días según carga parasitaria
		REACTIVACION Igual a tratamiento convencional	60-90 días
Nifurtimox (Lampit®)	Comprimido 120 mg	CHAGAS AGUDO (TTO CONVENCIONAL) Niños: 10 mg/Kg. de peso/día Adultos: 5 – 8 mg/Kg. de peso/día	60 días

11.1.3. Contraindicaciones del Tratamiento.

La utilización del Benznidazol y Nifurtimox estaría contraindicada en mujeres embarazadas, en edades fértiles con posibilidad de embarazo y durante el período de lactancia. También debe evitarse su uso en pacientes con alcoholismo crónico y en personas con hepatopatías, nefropatías y hemopatías graves.

11.1.4. Seguimiento y Evaluación del Tratamiento Etiológico. Criterios de Cura.

Las enfermedades infecciosas, entre ellas las parasitarias, deben tener un criterio de cura confiable para su tratamiento específico, el cual debe poseer un valor científico, resultados que puedan ser comparables y que pueda ser adoptado por todos. En el caso de la ECh, el definir un criterio de cura es importante y necesario, ya que su evolución natural en la mayoría de los pacientes asintomáticos transcurre por décadas, condición que es propicia a errores de interpretación.

En las formas agudas, con la terapia de Benznidazol y/o Nifurtimox se obtiene de un 70 a 75% de curación que aumenta al 100% en los casos congénitos, siempre que el tratamiento sea iniciado en forma precoz (Pinto-Días, 1992). La eficacia puede variar de acuerdo a la región geográfica de donde provenga el paciente, lo cual podría explicarse por diferencias en la susceptibilidad de las diferentes cepas del parásito a estos medicamentos y en los casos crónicos de la enfermedad el tratamiento es menos eficaz (Rodrígues-Coura y de Castro, 2002). Consultas Técnicas convocadas por la OPS y OMS recomiendan que el seguimiento de los pacientes tratados con parasiticidas, deba hacerse con métodos serológicos y parasitológicos (OPS/OMS 1998, OMS 2002). Con el conocimiento actual sobre el tema se podría afirmar que la eficacia del tratamiento etiológico está basado en: A) métodos serológicos para confirmar la cura y B) métodos parasitológicos para confirmar su falla.

El seguimiento con pruebas de laboratorio (serologías) de los pacientes tratados, tanto en la fase aguda como en la fase crónica incipiente, nos permite evaluar si todavía están presentes los anticuerpos anti tripanosomas; este seguimiento serológico debe realizarse con 2 o 3 pruebas, cada 6 meses o mínimo anual y los resultados compararlos con la concentración de anticuerpos obtenidos con una muestra inicial previa o al finalizar el tratamiento. Se ha propuesto que una reducción de los títulos de las pruebas durante un seguimiento prolongado podría considerarse como un criterio de cura, pero la mayoría de las investigaciones exige la negativización total de las pruebas serológicas (Cançado, 1999). El seguimiento debe realizarse por varios años, observando en los casos agudos un descenso de los títulos en el primer año y generalmente la negativización en menos de 5 años, si el tratamiento fue eficaz. En los pacientes con enfermedad crónica incipiente el inicio del descenso de los títulos es más lento y la negativización en general ocurre a los 10 años.

Con los exámenes parasitológicos (xenodiagnóstico, hemocultivo, extendido, microhematocrito) y estudios moleculares como la PCR, se evalúa si todavía quedan parásitos en el organismo. Los resultados parasitológicos negativos no son suficientes para garantizar que ocurrió la curación de la infección, pero la presencia del *T. cruzi* indicaría una falla terapéutica (Urbina, 1999). Los controles con exámenes parasitológicos, después del tratamiento no deberían ser una rutina en el seguimiento, porque solamente verifica el fracaso terapéutico; si está disponible podría ser indicado anualmente (Luquetti y Rassi, 1998).

La evaluación clínica es probablemente el método que presenta mayor dificultad al ser aplicado como evaluador de criterio de cura, esto por el largo período de tiempo que se necesita para evidenciar que el tratamiento etiológico puede prevenir la patología de la enfermedad y por ende sus consecuentes manifestaciones clínicas (Espinosa, 2003). En los pacientes con enfermedad en fase aguda y compromiso de órganos blancos, principalmente cardíaco, la evaluación clínica permite hacer un seguimiento durante y posterior al tratamiento, en el cual se puede observar el control y restauración de su condición cardíaca; aunque estudios en pacientes en fase aguda que fueron tratados con Benznidazol, se observó poca correlación entre los hallazgos clínicos y la evidencia de daño miocárdico obtenido por el ecocardiograma y otros estudios invasivos, como el cineventriculograma izquierdo y la biopsia endomiocárdica (Parada y col., 1997; Carrasco y col., 1999). Con el objetivo de simplificar el criterio de cura, es crucial producir nuevos procedimientos simples y prácticos.

11.1.5. Propuestas de Nuevas Opciones de Tratamiento Etiológico.

En la actualidad no existe un tratamiento etiológico eficaz sin efectos colaterales y de fácil adquisición. Lamentablemente la industria farmacéutica internacional ha demostrado escaso interés en esta parasitosis, incluida entre las enfermedades olvidadas o dejadas de lado y que afectan a una población de escasos recursos (Storino, 2001; Yamey, 2002).

Anteriormente, algunos investigadores atribuían la patogenia de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas en la fase crónica al fenómeno de la autoinmunidad, donde la base principal de esta hipótesis era la aparente ausencia de parásitos en los órganos lesionados, corazón y tracto gastrointestinal, así como la respuesta autoinmune a los propios tejidos en los pacientes (Kalil y Cunha-Neto, 1996; Tarleton y Zhang, 1999). Con esta hipótesis se consideró que una vez instalada la autoinmunidad, la presencia de los parásitos no es ya determinante de la respuesta inflamatoria en los tejidos, y por ende el tratamiento antiparasiticida no provocaría ninguna mejoría. Este planteamiento produjo un prolongado retraso en la investigación de nuevos fármacos durante muchos años (Urbina, 2010). En contraste con la hipótesis de la autoinmunidad, recientes estudios han demostrado una estricta correlación entre la presencia del parásito, detectada a través de estudios inmunohistoquímicos, PCR y las lesiones inflamatorias, lo cual indica que la enfermedad de Chagas debe ser tratada como una dolencia infecciosa, no autoinmune (Tarleton, 1999; Marin-Neto, 2007 y Urbina, 2010).

Recientes estudios muestran contrariedad con la hipótesis de autoinmunidad, ya que se ha evidenciado la presencia del parásito en las reacciones inflamatorias a través de estudios inmunohistoquímicos y con la PCR (Kalil y Cunha-Neto, 1996; Marín-Neto y col., 2007).

El tratamiento de esta enfermedad tiene dos grandes desafíos, uno el control de su transmisión y el control terapéutico de la enfermedad por establecerse o ya establecida. Este último ha sido de dominio casi exclusivo de la Academia, pero recientemente algunos laboratorios farmacéuticos han comenzado a preocuparse en la búsqueda de soluciones farmacológicas de ésta enfermedad (González y Cerecetto, 2011).

En la Tabla 1, se mostraron varios de los medicamentos que actualmente se encuentran en proceso de investigación para probar su eficacia y seguridad en el tratamiento etiológico de ésta enfermedad. De estos los inhibidores de la biosíntesis de Ergosterol, principalmente los derivados azólicos (Imidazol, Triazol), con indicación primaria como antifúngico, han mostrado excelente comportamiento en modelos de animales (Urbina, 2009). Estos fármacos, también han sido activos en pacientes con ECh, principalmente pacientes en fase crónica con reactivación de la fase aguda (Pinazo y col., 2010). Probablemente los compuestos más promisorios sean el Posaconazol y el Ravuconazol (Urbina, 2010), donde los estudios pre-clínicos sobre la actividad de estos dos medicamentos sobre el *T. cruzi, in vitro* e *in vivo*, ya han sido completados. Hay tres estudios clínicos fase 2 en progreso o en fase de análisis de los resultados, con este tipo de compuestos en pacientes con infecciones crónicas; dos de ellos, CHAGAZOL (NCT01162967) y STOP CHAGAS (NCT01377480), donde se evalúa eficacia y seguridad del Posaconazol en estos pacientes en España y Latinoamérica respectivamente, un tercer estudio para la correspondiente evaluación de una pro-droga del Ravuconazol, el E1224 (NCT01489228) en pacientes crónicos en Bolivia.

En lo que respecta a la utilidad de estas nuevas propuestas en la fase crónica de la enfermedad, se comentara en la sección de “Manejo y Tratamiento del paciente crónico”.

11.2. Manejo y Tratamiento Sintomático del Paciente con EChA.

Una vez confirmado el diagnóstico se debe realizar una historia clínico-epidemiológica (Anexo I) que incluya una serie de exámenes complementarios, que nos van a permitir evaluar el compromiso de la enfermedad y del tratamiento antiparasitario sobre el organismo, también nos permitirán hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías que tienen una presentación clínica similar a la EChA. (Ej: dengue, mononucleosis, fiebre tifoidea, infecciones renales, leishmaniosis visceral, linfoma, etc.) (Ministerio de Salud Brasil, 2004). La Historia Clínica es de suma importancia ya que nos permite conocer el compromiso clínico del paciente, para luego orientar los exámenes complementarios, además que permite una relación médico-paciente donde se le podrá explicar su situación y se podrá obtener una adecuada confianza o adherencia para cumplir el tratamiento y los procedimientos indicados. Los exámenes complementarios o paraclínicos recomendados en la EChA son:

A) Exámenes de Laboratorio: hematología completa con recuento plaquetario, en los cuales se puede observar leucocitosis a predominio de linfocitos y ocasionalmente reducción de la hemoglobina y hematocrito; en casos más comprometidos plaquetopenia y leucopenia. Pruebas de funcionalismo hepático que incluyan aminotransferasas y bilirrubina total y fraccionada. En casos de compromiso hepático importante con riesgo de sangramiento se recomienda complementar con pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y tromboplastina parcial). El examen de orina nos ayuda a precisar un sangramiento por vías urinarias.
B) Radiografía de tórax: nos permite evaluar el tamaño de la silueta cardiaca y el estado de los campos pulmonares en caso de congestión por disfunción cardíaca. Muchas de las siluetas cardiacas aumentadas corresponden a un derrame pericárdico (Parada y col., 1996)

C) Electrocardiografía (ECG) estándar de 12 derivaciones: es un estudio que nos permite observar cambios que se relacionan con un compromiso cardíaco, miocarditis. Se debe realizar en todo paciente en la etapa aguda, con un registro largo (15 segundos) de la derivación II; los principales hallazgos son taquicardia sinusal, reducción del voltaje de los complejos QRS, prolongación del intervalo PR y/o QT y alteraciones de la repolarización ventricular con cambios del segmento ST u onda T. Con el tratamiento etiológico se observa una normalización del ECG en los primeros meses de seguimiento.
D) ECG dinámico de larga duración (Estudio de Holter): nos permite evaluar el ECG en situaciones donde se sospecha arritmias cardiacas, trastornos de conducción intraventricular y/o auriculoventricular. Recientemente, con el estudio de los brotes de EChA por vía oral en nuestro país, se vio que una triada frecuente para sospechar de la enfermedad fue la fiebre, edema generalizado y las palpitaciones, la cual se relacionó con un 66% de ECG anormales y dentro de estos el 28% con arritmias cardíacas (arritmias ventriculares simples o complejas, taquicardia ventricular, fibrilación auricular, taquicardias auriculares ectópicas o incesantes). Por lo expuesto, se recomienda siempre que exista disponibilidad el uso del Holter en pacientes con EChA y ECG anormal (Mendoza y Marques, 2008, Mendoza y col., 2011).
E) Ecocardiograma y estudio *Doppler*: siempre que exista disponibilidad nos sirve de complemento a los estudios anteriores cuando existen cambios electrocardiográficos y/o radiológicos. Con el ecocardiograma podemos evaluar el compromiso cardiaco cuando está presente una miocarditis y ante la sospecha de un derrame pericárdico por una miopericarditis (Parada y col., 1996).
F) Estudio del liquido cefalorraquídeo o pericárdico: se realiza cuando estamos en la sospecha de un cuadro de meningoencefalitis o se realiza una pericardiocentesis por un derrame pericárdico que produce un compromiso hemodinámico. Con el estudio de las muestras a través de la microscopia se puede realizar el diagnóstico de EChA, incluso previo a otros estudios parasitológicos y serológicos (Suárez y col., 2010)
G) Otros estudios médicos de acuerdo al compromiso de otros órganos o sistemas.

Con el uso del tratamiento etiológico se busca eliminar los parásitos de la sangre periférica y disminuir la duración e intensidad de los síntomas, incluyendo los de miocarditis y meningoencefalitis cuando están presentes. El paciente debe mantenerse en reposo de acuerdo al cuadro clínico y mientras dure el tratamiento debe haber una abstención absoluta de bebidas alcohólicas. Las dosis tóxicas del Benznidazol y Nifurtimox son muy cercanas a las dosis terapéuticas, con presencia de reacciones adversas o intolerancia más frecuentes en la población adulta; los signos de intolerancia más frecuentes a los fármacos son: 1. *rash*" cutáneo de diversos tipos, 2. Fenómenos neurotóxicos periféricos y/o centrales: anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, pérdida del equilibrio y/o la memoria, convulsiones, mialgias, alteraciones de la sensibilidad y parestesia y 3. Fiebre (Tabla 2).

Las lesiones de piel por hipersensibilidad es la reacción más frecuente y generalmente se recupera sin dejar secuelas. En los casos leves no se necesita suspender el tratamiento, en los moderados queda a criterio del médico tratante continuar y en situaciones severas que se acompaña de fiebre e hipertrofia de linfonodos se suspende de inmediato. Su tratamiento local estaría dado por la aplicación de pomadas a base de corticoides y lociones hidratantes; en los casos

leves o moderados se puede utilizar los antihistamínicos conjuntamente con el tratamiento etiológico y en ocasiones podría ser necesario el uso de Prednisona (20 mg al día). En los casos severos es necesario la hospitalización del paciente con la administración de esteroides vía endovenosa y luego continuar vía oral.

En los casos que presentan neuropatías periféricas, acompañado de dolor y parestesia de los miembros, se suspende el tratamiento etiológico y se inicia esteroides y analgésicos por vía oral. Un efecto adverso poco frecuente es la depresión de la médula ósea y su presencia obliga a suspender el tratamiento.

Tratamiento sintomático: el Chagas agudo puede acompañarse de tres síndromes principales: signos y síntomas debidos a la infección general, miocarditis con o sin pericarditis y meningo-encefalitis. Los signos y síntomas de infección pueden requerir el uso de antipiréticos, antieméticos, antidiarreicos e hidratación, para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico en caso de vómitos o diarreas severas. Cuando está presente una miocarditis el manejo es similar a las miocarditis por otras etiologías (Kindermann, y col., 2012; Magnani y Dec, 2006), afortunadamente en la mayoría de los casos el compromiso cardíaco es leve, pero cuando ocasiona una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se indica reposo, restricción de ingesta de sal y líquidos y el uso de un tratamiento "convencional" y contemporáneo para la ICC, similar a la forma crónica. En la presencia de una meningoencefalitis acompañada de convulsiones, se debe sedar y tratar al paciente con benzodiacepinas y/o barbitúricos.

11.3. Variables Pronosticas de Mortalidad.

Se observa que la mortalidad en la fase aguda es más frecuente en los niños menores de 2 años. El desarrollo de una meningoencefalitis o de una miocarditis con severo daño cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva, son condiciones de mal pronóstico aun recibiendo tratamiento parasiticida; también se observa en pacientes con miopericarditis función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, los cuales desarrollan un cuadro congestivo. Los hallazgos electrocardiográficos relacionados con un mal pronóstico son la fibrilación auricular, presencia de zonas eléctricamente inactivas, el bloqueo avanzado de rama derecha del Haz de His, los bloqueos auriculoventriculares avanzados y las arritmias ventriculares (Lugones, 2001; Parada y col., 1996; Prata, 2001). **POR LO ANTERIOR, SE INSISTE EN INICIAR EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO EN FORMA PRECOZ, PARA EVITAR EL COMPROMISO EN ÓRGANOS BLANCOS.**

11.4. Enfermedad de Chagas en fase Crónica.

La enfermedad de Chagas en fase crónica (EChC) posee la particularidad de permitirnos conocer aquellos pacientes portadores de la enfermedad en sus etapas iniciales y poder hacerles un seguimiento hasta la aparición de un daño miocárdico avanzado, con o sin insuficiencia cardíaca, donde un gran número de ellos en plena edad productiva, desarrollan incapacidad con un alto riesgo de complicaciones (arritmias cardíacas complejas, trastornos de conducción cardíaca y los embolismos sistémicos o pulmonares) e incluso la muerte, ya sea por el cuadro congestivo al que evolucionan o de forma súbita. Para esta guía no se consideró incluir la forma digestiva, megaesófago y/o megacolon, dado que en nuestro país la presencia de casos autóctonos no se ha registrado.

Para explicar el desarrollo del compromiso cardiaco en el paciente con serología positiva a *T cruzi*, se han propuestos 4 mecanismos: la disautonomía cardíaca dada por una despoblación neuronal predominantemente del sistema parasimpático cardíaco, una alteración de la microvasculatura miocárdica que condiciona isquemia, el daño miocárdico dependiente del parásito y el desarrollo de una respuesta autoinmune (Marin-Neto y col., 2007). Se ha considerado que el papel de los dos primeros en la patogénesis de la cardiopatía es secundario a los otros mecanismos, en los cuales la presencias continua y en baja carga del parásito junto a la reacción autoinmune, conducen al daño miocárdico en la fase crónica de la enfermedad. En la fase aguda de la enfermedad, las lesiones del sistema nervioso autónomo con daño neuronal principalmente parasimpático y un predominio simpático (disautonomía), ha llevado a plantear una forma neurogénica (teoría neurogénica) dentro de la patogénesis de la enfermedad de Chagas y que explicaría la dilatación del corazón y arritmias en la fase crónica (Köberle, 1958; Puigbo y col., 1994); recién se ha postulado una hipótesis alterna a esta teoría neurogénica, donde a diferencia de la anterior que considera la anormalidad del sistema nervioso autónomo como primaria, especifica e irreversible, propone que las anormalidades del parasimpático y predominio simpático observadas en la cardiopatía chagásica, van precedidas por el daño miocárdico y la disfunción ventricular izquierda como en las otras cardiopatías en fase dilatada. En consecuencia la activación neurohumoral en los pacientes con daño miocárdico son probablemente secundarias, inespecíficas y parcialmente reversibles, donde esta activación contribuiría a la progresión de la disfunción ventricular (Dávila y col., 1989). Una acción medicamentosa de contrarrestar precozmente la activación neurohumoral, podría influir favorablemente sobre la historia natural de la ECh.

En el “Consenso Venezolano sobre la ECh” realizado en la ciudad de Sanare (García y col., 2001), se adoptó una clasificación clínica (Carrasco y col., 1982) la cual complementa la clasificación clínico-hemodinámica propuesta en los años 70 (Puigbo y col., 1968). Esta ayuda al abordaje del paciente con serología positiva, en forma práctica y con una metodología la cual debería estar al alcance de cualquier localidad rural o urbana. Recientemente, esta clasificación ha sido reseñada como la “Clasificación de Los Andes” en un Consenso Internacional (Bern y col., 2008). La clasificación la conforman tres grupos de pacientes de acuerdo a los hallazgos electrocardiográficos y sus manifestaciones clínicas principales, ubicándolos en los diferentes estadios evolutivos de la ECh en su etapa crónica (Figura 12).

Para el manejo y tratamiento del paciente en su fase crónica se adoptó un esquema propuesto por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (Hunt y col., 2005), la cual circunscribe el desarrollo de la insuficiencia cardiaca a 4 estadios, a partir de factores de riesgo para una cardiopatía. En el caso de la ECh adaptamos nuestra clasificación clínica a estos estadios evolutivos, en los cuales se muestra el riesgo a desarrollar una morbilidad y mortalidad a partir de un factor de riesgo, en nuestro caso una serología positiva para *T. cruzi* (Figura 13).

11.4.1. Manejo y Tratamiento.

Actualmente existen pocos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos y dispositivos en los pacientes con ECh, por lo que en esta guía, se utilizan algunas indicaciones terapéuticas para el manejo de arritmias, trastornos de conducción e insuficiencia cardíaca descritas en guías y consensos

Figura 12. Clasificación Clínica de la Cardiopatía Chagásica Crónica (ECG: electrocardiograma, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva)

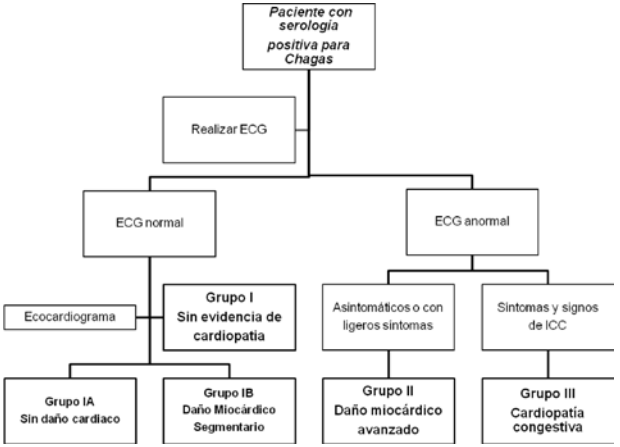
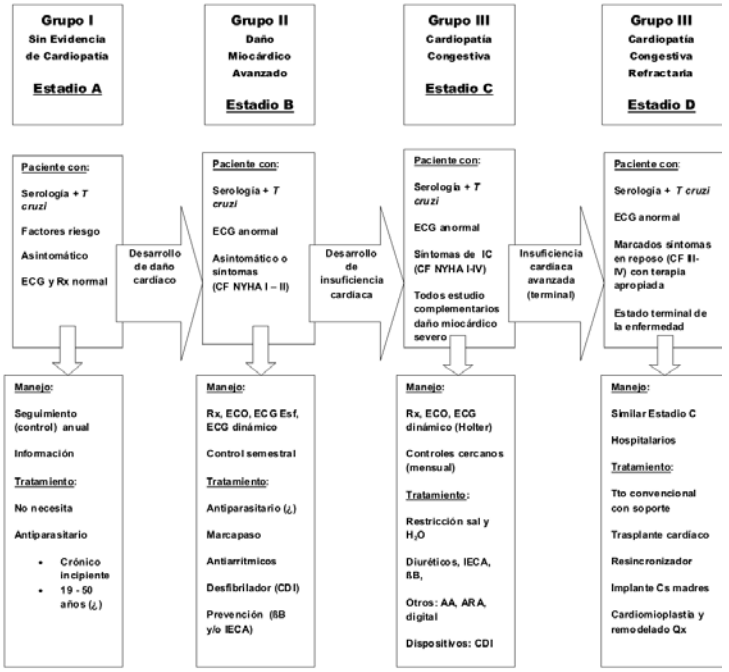


Figura 13. Manejo y Tratamiento de acuerdo a Estadios de Progresión y Desarrollo de la Cardiopatía



para cardiopatías de otras etiologías, unido a trabajos científicos, publicaciones y opiniones de expertos, los cuales han estudiado y trabajan a diario junto al paciente chagásico. En los pacientes con daño miocárdico se han evidenciado que la activación neurohumoral es similar a la observada en otros tipos de cardiopatía, por lo que las recomendaciones para el manejo y control de la IC en el paciente ECh, no difieren de las propuestas para otras etiologías.

Estadío A: corresponde al Grupo I de nuestra clasificación, el cual incluye a los pacientes con un electrocardiograma (ECG) normal, todos ellos asintomáticos, con una silueta cardíaca normal en un estudio radiológico. Estudios clínicos más sofisticados muestran que un 25% de estos pacientes tienen indicios de daño miocárdico incipiente, solo demostrado por la biopsia endomiocárdica en la cual se observa cambios ultraestructurales (Palacios-Prü y col., 1989). El 60% de los casos con ECG normal, presentan daño miocárdico segmentario en el cineventriculograma izquierdo, particularmente una marcada reducción de la contractilidad localizada en la punta del ventrículo izquierdo (aneurisma de la punta) (Carrasco y col., 1982). Para este último sub-grupo, un estudio no invasivo como el ecocardiograma bidimensional puede ayudar a detectar este aneurisma apical en un porcentaje no mayor al 15%, el cual se visualiza mejor en la proyección de dos cámaras debido a que el ápex deformado se proyecta en dirección anterolateroinferior (Acquatella y col., 2007). Lo anterior da una subdivisión al grupo; el Grupo IA con daño miocárdico incipiente y el Grupo IB con daño miocárdico segmentario, quedando un 15% de los pacientes donde todos los exámenes clínicos y paraclínicos, incluyendo la biopsia endomiocárdica, son normales. Estos pacientes se incluyen en un Grupo 0, sin ninguna evidencia de daño miocárdico. De forma práctica consideramos al paciente con un ECG normal, sin evidencias de cardiopatía, con una sobrevida similar a la población normal (Espinosa y col., 1985).

Manejo y tratamiento: estos pacientes pueden ser asistidos en cualquier nivel de atención, desde los ambulatorios rurales o urbanos hasta hospitales especializados tipo III, en los cuales solo es necesario realizarle un ECG estándar de 12 derivaciones y de ser posible, una radiografía de tórax. El ecocardiograma no es obligatorio en este grupo. Es importante informar al paciente que en esta etapa puede tener un estilo de vida igual al de una persona con serología negativa y un riesgo a desarrollar daño cardíaco en un 10 a 30%, por lo que se hace necesario un control médico anual incluyendo nuevo ECG.

Si existiese algún factor de riesgo cardiovascular asociado (ej.: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, etc.) se hará un manejo adicional.

Existen estudios que sugieren el uso de marcadores de inflamación, como la interleucina-6 y la proteína C reactiva, para evidenciar en forma temprana el daño miocárdico inducido por el *T. cruzi*. Este hallazgo, nos permitiría posiblemente identificar al paciente con riesgo de desarrollar cardiopatía y poder diseñar estrategias terapéuticas que evitarían la progresión de la enfermedad (Bonfante-Cabarca y col., 2006).

Consideraciones del Tratamiento Etiológico en la Fase Crónica: como fue comentado en la fase aguda, el tratamiento etiológico presenta en la actualidad dos desafíos, un control de su transmisión y el otro un control terapéutico de la enfermedad por establecerse o ya establecida. Con los medicamentos actualmente

disponibles, Benznidazol y Nifurtimox, el uso en la fase crónica es controversial, ya que no existen evidencias claras de que estos alteren la historia natural de la enfermedad. Es importante destacar el caso de niños y adolecentes menores de 19 años con un menor tiempo de convivencia con el parásito, catalogados como en fase "crónica incipiente", donde estudios en este grupo etario con Benznidazol han evidenciado eficacia y seguridad (Andrade y col., 1996; Sosa-Estani y col., 1998). La opinión de un grupo internacional de expertos recomienda el uso de este medicamento en este grupo de pacientes crónicos incipientes (OPS/OMS, 1998), con una posología igual al tratamiento convencional del paciente con Chagas agudo (Tabla 3).

En la fase crónica el tratamiento etiológico se basa en la hipótesis de que la miocardiopatía puede activarse por una persistente infección parasitaria. En la infección crónica del adulto, mayores de 18 años, no hay evidencias claras de un beneficio con el tratamiento etiológico, pero si está bien documentado un alto número de efectos adversos. En algunos países suramericanos, el tratamiento de los pacientes en la etapa crónica, ya sea sin criterios de cardiopatía o compromiso moderado, es una política de salud, donde Investigadores consideran que los resultados de los pacientes en la fase crónica incipiente pueden ser extrapolados a los adultos, con el objetivo de prevenir la instauración de la cardiopatía o su avance (Apt y col., 2011, Bern y col., 2011). Por otro lado se ha descrito diferencias de eficiencia del Benznidazol y Nifurtimox, de acuerdo al área endémica y a la cepa del parasito (Murta y col., 1998). Para tratar de resolver el dilema del uso o no de estos medicamentos para el control terapéutico de la enfermedad crónica por establecerse o ya establecida, se diseñó el estudio BENEFIT (*Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis*) (NCT00123916), un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo-control en pacientes con cardiopatía leve a moderada con el objetivo de evaluar el tratamiento de la infección y la prevención de morbi-mortalidad (Marín-Neto y col, 2008). Como se indico en el caso del manejo de pacientes con infecciones agudas o crónicas tempranas, actualmente hay tres estudios clínicos fase 2 en progreso o en análisis de los resultados. Ellos versan sobre la actividad de inhibidores de la síntesis de ergosterol en pacientes con infecciones crónicas establecidas por *T. cruzi*, dos de ellos, CHAGAZOL (NCT01162967) y STOP CHAGAS (NCT01377480), para evaluar la eficacia y seguridad del Posaconazol y otro estudio para la correspondiente evaluación de una pro-droga del Ravuconazol (E1224; NCT01489228). Los resultados de todos estos estudios se esperan para el 2014.

Recientemente, se ha planteado el uso combinado del Benznidazol con los inhibidores de la biosíntesis de Ergosterol (IBE), la cual no es una propuesta empírica. En el año 2000, un estudio experimental, utilizo el Benznidazol y el Ketoconazol, en un modelo de Chagas agudo en ratones incluyendo cepas de *T. cruzi*, naturalmente resistentes al Benznidazol donde dosis sub-óptimas de los medicamentos por separado no inducían niveles significativos de cura parasitológica. Al combinarlos, estos fármacos, condujeron a un 90-100 % de cura parasitológica, evidenciando un efecto sinérgico de ambos medicamentos (Araujo y col., 2000). Posteriormente, un estudio que evaluó la interacción del sistema inmune con la acción de otro IBE, Posaconazol y el Benznidazol permitió encontrar explicaciones racionales y bastantes precisas sobre el sinergismo del Benznidazol y los IBE; en este trabajo se evidenció que la acción del Posaconazol es estrictamente dependiente de células CD8+ y es poco afectada por la ausencia de respuesta humoral, linfocitos

B. Para el Benznidazol ocurrió lo inverso, ya que la respuesta fue marcadamente dependiente de la presencia de anticuerpos, linfocitos B y muy poco dependiente de células CD8+. Con estos resultados los Investigadores pudieron concluir que el Posaconazol, actúa sobre las formas intracelulares, (amastigotes) las cuales son el blanco de las células CD8+ y requieren la síntesis de Ergosterol para su proliferación, mientras que el Benznidazol, actúa principalmente sobre las formas extracelulares, tripomastigotes que son el blanco de acción de los anticuerpos pero no son afectados por células CD8+ (Ferraz y col., 2009). La potenciación de los efectos del Posaconazol y Benznidazol usados en combinación concomitante o secuencial se ha evidenciado recientemente en modelos murinos de la ECh (Diniz y col., 2013) y está siendo evaluado actualmente a través del estudio STOP CHAGAS.

Los sistemas y niveles de atención de pacientes infectados por *T. cruzi* deben diagnosticar precozmente esta patología a fin de dar oportunidad de tratamiento etiológico, principalmente a los pacientes con "Chagas crónico incipiente". **En el caso de que el médico tratante, considere el tratamiento etiológico, ya sea en el "crónico incipiente" o en los mayores de 18 años, se le debe explicar al paciente o a los familiares en el caso de niños, sobre las limitaciones conocidas y los posibles efectos adversos de los medicamentos. Es obligatorio y ético dejar constancia escrita a través de un consentimiento informado.**

Estadío B: son los pacientes del Grupo II, con un ECG anormal, dado por arritmia cardíaca (ventriculares y/o supraventriculares), trastornos de la conducción cardíaca (sinusal, auriculoventricular e intraventricular) y zonas eléctricamente inactivas. Generalmente son pacientes asintomáticos o con ligeros síntomas; en esta clasificación la presencia de un bloqueo AV de primer grado con intervalo PR menor de 230 mseg, los trastornos inespecíficos de repolarización y el bloqueo incompleto de la rama derecha del Haz de His, no se consideraron hallazgos anormales. Todos son portadores de un daño miocárdico avanzado, evidenciado por los métodos exploratorios no invasivos que ayudan a reconocer la presencia e intensidad del daño miocárdico (Carrasco y col., 1983): A) una radiografía de tórax puede mostrar un aumento del área cardíaca en el 45% de los casos, B) el ecocardiograma-Doppler permite evaluar el tamaño y volumen de las cavidades cardíacas, la motilidad regional de los ventrículos y el grado de disfunción diastólica y/o sistólica, esta última cuantificada a través de la fracción de eyección del VI, puede estar comprometida en forma leve (50-55%) o moderada (35-49%), C) el ECG dinámico (Holter) de duración prolongada ayuda a precisar la complejidad de las arritmias y trastornos de conducción, que pueden pasar desapercibidos con el ECG de reposo y D) la prueba de esfuerzo además de evaluar la capacidad funcional, permite identificar a los pacientes con mayor riesgo a presentar arritmias severas durante el esfuerzo.

A pesar de la presencia de lesiones avanzadas en el miocardio y en el sistema de conducción, menos de la mitad de los pacientes refieren palpitaciones, mareos o síncopes, causados por los trastornos de conducción y el ritmo cardíaco. Las alteraciones más frecuentes en el ECG (Hernández-Pieretti, 1962; Morales y col., 1962; Puigbo y col., 1969; Rosenbaum y Alvarez., 1955; Rosenbaum y Elizari, 1968) son: 1. En la conducción intraventricular, el bloqueo de la rama derecha del Haz de His (BRDHH), a menudo acompañado por el bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda del Haz de His (BSARIHH), denominado también como hemibloqueo anterior izquierdo, 2. Los bloqueos auriculoventriculares (BAV) de diferentes grados (segundo y tercer grado), que conducen a la bradicardia, incapacitan y pueden

ocasionar la muerte súbita del paciente, 3. La bradicardia sinusal, que junto a los bloqueos sinoauriculares y paros sinusales, sugieren una enfermedad del nodo sinusal, 4. Arritmias ventriculares simples (extrasístoles ventriculares monomórficas) o complejas (extrasístoles multiformes, en parejas o en forma de taquicardia ventricular sostenida o no). Estas últimas implican un alto riesgo de mortalidad por muerte súbita cuando la función sistólica del VI se encuentra deprimida, fracción de eyección menor del 50% (Carrasco y col., 1994; Rassi Jr. y col., 2007). 5. Las arritmias supraventriculares, extrasistoles y la fibrilación auricular, 6. Zonas eléctricamente inactivas, por la confluencia de grandes áreas de fibrosis.

La presencia de un dolor torácico, junto al hallazgo electrocardiográfico de una zona eléctricamente inactiva y/o cambios del segmento ST, puede sugerir la presencia de una enfermedad arterial coronaria obstructiva, situación que en la mayoría de los casos es descartada por la coronariografía; la explicación del síntoma y hallazgos estaría relacionada con disfunción endotelial de las arterias coronarias epicárdicas (Torres y col., 1995) o alteraciones importantes de la microcirculación (de Suárez y col., 1993). Los cuadros de tromboembolismo, sistémico o pulmonar, es una complicación frecuente en los pacientes con daño miocárdico, condición que se encuentra relacionada con la presencia de aneurismas y trastornos del ritmo cardíaco, principalmente la fibrilación auricular y que traen como consecuencia infarto en los órganos alcanzados. Estos pacientes con ECG anormal sin signos de insuficiencia cardíaca, mostraron una reducción de la expectativa de vida del 65% a los 10 años de seguimiento. Su principal causa de mortalidad fue la muerte súbita causada por trastornos de conducción y arritmias ventriculares complejas acompañada por una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada (Espinosa y col., 1985).

Manejo y tratamiento: Los pacientes portadores de un daño cardíaco (Grupo II) deben ser atendidos y evaluados en los niveles de atención II o III, u otras Instituciones que dispongan de una Consulta Externa Especializada para la Atención del Paciente Chagásico, donde se le pueda realizar una evaluación integral con el propósito de identificar al paciente con riesgo de una muerte súbita e indicar el tratamiento especifico, además de realizar una prevención secundaria que evite o retrase el avance de su enfermedad. Los controles periódicos promedio serian semestral o más cortos de acuerdo al criterio del médico tratante.

Con respecto al tratamiento antiparasitario, se mantiene la misma recomendación que en el Estadio A, el no uso rutinario de medicamentos, hasta no tener los resultados de los estudios aleatorizados en curso.

Los trastornos de conducción y las arritmias cardíacas, principalmente las ventriculares, deben tratarse cuando producen síntomas al paciente, causan deterioro hemodinámico o predisponen a una muerte súbita. Las bradicardias sintomáticas productos de trastornos de conducción de alto grado, o por disfunción del nodo sinusal tienen indicación para una estimulación cardíaca artificial, marcapaso.

Las arritmias ventriculares simples (monomórficas) o complejas en pacientes asintomáticos, con función sistólica del VI conservada, no necesitan tratamiento antiarrítmico. En cambio la presencia de extrasístoles ventriculares complejas, en pacientes con función sistólica deprimida, fracción de eyección por debajo del 50%, se relacionan con un incremento de la mortalidad y necesitan tratamiento (Carrasco

y col., 1994; Rassi Jr. y col., 2007). Estudios observacionales, sugieren el beneficio del uso de la Amiodarona en este grupo de pacientes; otros antiarrítmicos como la Quinidina, Propafenona, Procainamida, Mexiletine y Disopiramida, deben evitarse por su efecto proarrítmico. Existen otras opciones terapéuticas invasivas, como serian el cardiovertor desfibrilador implantable (CDI) y la ablación eléctrica del foco arritmogénico, a través de estudios electrofisiológico o cirugía. En pacientes recuperados de muerte súbita se ha planteado el uso de CDI como prevención secundaria.

Existen ciertas evidencias que apoyan el uso de medicamentos como los betas bloqueantes (ßB) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como prevención secundaria al desarrollo o progresión de la cardiopatía a una fase dilatada y congestiva. Esto, influencia el proceso de remodelación e inclusive controla las arritmias (Roberti y col., 1992; Espinosa y col., 2001; Dávila y col., 2008).

Estadío C: son los pacientes con importante daño miocárdico, Grupo III, con una disfunción sistólica y diastólica severa de ambos ventrículos, (cardiopatía congestiva), inicialmente con síntomas de insuficiencia cardíaca, frente a pequeños esfuerzos e incluso en reposo. Su cuadro clínico, es el de una insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) biventricular, con disnea de reposo u ortopnea, edemas, elevación del pulso venoso, hepatomegalia y a la auscultación cardíaca ruidos cardíacos desdoblados o incrementados, acompañados por soplos y ruidos de baja tonalidad. Este grupo de pacientes, presenta una alta mortalidad, donde la expectativa de vida desciende a un 47% a los dos años de seguimiento, quedando solo el 9% a los 10 años (Espinosa y col., 1985). Cuando se prolongo el seguimiento a 25 años, se observó una franca reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes alcanzando una sobrevida cercana al 40%, al final del seguimiento (Henríquez y col., 2001). La diferencia de este último estudio con el anterior, es que los pacientes durante la década de los 90 comenzaron a recibir medicamentos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y Amiodarona) las cuales modulan la activación neurohumoral. En los pacientes con cardiopatía congestiva la mitad de las muertes fue por insuficiencia cardíaca con severa falla de bomba, seguida muy de cerca por la muerte súbita y en menor proporción los accidentes cerebrovasculares.

Todos los métodos de exploración cardiovascular han mostrado un importante compromiso del corazón, en los cuales se involucran las cavidades derechas (Carrasco y col., 1983). En la radiografía del tórax, hay una gran cardiomegalia, que asemeja una “bolsa de hielo”, con signos de hipertensión venocapilar, edema intersticial pulmonar y en ocasiones derrames pleurales, así como áreas de condensación ocasionadas por infartos pulmonares. Los hallazgos electrocardiográficos registrados en reposo y con el ECG dinámico (Holter) de duración prolongada, son los mismos del Grupo II, en los cuales el severo daño miocárdico y del sistema de conducción, las arritmias y bloqueos se hacen más frecuentes y complejos. El ecocardiograma-Doppler permite en forma no invasiva evaluar los hallazgos de una disfunción cardíaca severa, gasto cardíaco reducido, elevación de la presión en la arteria pulmonar, aumento significativo de la rigidez ventricular y una función contráctil muy deprimida. Las imágenes de ambos ventrículos, evidencian cavidades muy dilatadas, hipoquinéticas, con la presencia de verdaderos sacos apicales (aneurismas gigantes) en ocasiones llenos de trombos, además de incompetencia de las válvulas aurículo-ventriculares por dilatación de los anillos (Acquatella y col., 2007).

Los pacientes con una cardiopatía congestiva tienen una elevada frecuencia de episodios tromboembólicos sistémicos y/o pulmonares. Estos émbolos, además de originarse en las cavidades cardíacas, también provienen de trombosis originadas en las venas profundas de los miembros inferiores, producto del éstasis sanguíneo.

Manejo y tratamiento: el manejo de este grupo de pacientes es similar a los del estadio B, en el cual el paciente debe ser atendido inicialmente en una consulta especializada para el paciente con enfermedad de Chagas. Una vez estabilizado, debe llevar controles periódicos quincenales o mensuales y luego a criterio del médico tratante. En los pacientes con daño miocárdico, se han evidenciado que la activación neurohumoral es similar a la observada en otros tipos de cardiopatía, por lo que las recomendaciones para el manejo y control de la ICC en el paciente con ECh, no difieren de las propuestas para otras etiologías (Espinosa, 2010; Dávila y col., 2012), solo con algunas consideraciones.

Los principales objetivos del tratamiento de la ICC, ya sea farmacológico o quirúrgico, son los de controlar los síntomas de congestión y prevenir complicaciones mayores. Todo ello, buscando mejorar la calidad de vida y prolongarla. Podemos considerar un manejo no farmacológico donde iniciaríamos con un control de su actividad física, reposo y una vez estabilizado, estimular la realización de actividades aeróbicas, además una reducción de la ingesta de líquidos y sal, todo ajustado a las actividades que realiza y las condiciones ambientales donde reside.

El uso de diuréticos está indicado para reducir la sobrecarga de líquido consecuencia de la disfunción cardíaca que lleva a la congestión pulmonar y edema periférico. Una vez conseguido la estabilidad se debe reducir su dosis e incluso suspenderlo, ya que su uso prolongado, mantiene la actividad neurohumoral (Lobo-Vielma y col., 2010). Puede plantearse un autocontrol del paciente, el cual ajustaría la dosis o lo suspendería de acuerdo a su esta clínico.

Los fármacos digitàlicos, han mostrado su beneficio en mejorar la capacidad funcional del paciente, pero algunos grupos restringen su uso por el riesgo de empeorar los trastornos de conducción o del automatismo cardíaco, condiciones frecuentes en la cardiopatía chagásica. Su principal indicación seria en la fibrilación auricular con respuesta ventricular elevada y en las taquicardias, tenga o no un bloqueo de rama.

Dos medicamentos que han mostrados su gran beneficio en términos de control de síntomas e incremento de sobrevida son los IECA y ßB. Su uso debe ser una rutina en la ICC, siempre que no exista contraindicaciones; la titulación de las dosis se debe hacer en forma progresiva semanal o cada dos semanas, hasta alcanzar la máxima dosis tolerable, para lograr el mejor beneficio en términos de sobrevida. En caso de existir una intolerancia de los IECA, una alternativa serian los antagonistas de los receptores de la angiotensina, con beneficios similares. Otro medicamento que complementa el bloqueo neurohumoral, con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y regula el sistema nervioso autónomo, son los antagonistas de la Aldosterona, la Espironolactona y la Esplerenona, los cuales han evidenciado ser eficaces y seguros.

Los episodios de tromboembolismo sistémicos o pulmonar, causan morbi-mortalidad y la indicación de anticoagulantes orales en la ICC, estaría indicada ante

la presencia de una fibrilación auricular, evidencia de un trombo intracavitario y el antecedente de un accidente cerebrovascular embólico.

La indicación de estimulación cardíaca artificial, marcapaso, por trastornos de conducción o disfunción del nodo sinusal son las mismas que en el estadio B. El uso de la Amiodarona, está indicado ante la presencia de arritmias ventriculares con disfunción severa del VI, fracción de eyección inferior al 30%. Debe tenerse en cuenta que el uso de los ßB e IECA pueden reducir el riesgo de muerte súbita, ocasionado por las arritmias cardíacas. La presencia de fibrilación auricular en la ICC justifica el uso de Amiodarona, con la posibilidad de revertir y mantener el ritmo sinusal.

Se ha planteado la posibilidad del uso del CDI como prevención primaria (Mendoza y col., 1998) de muerte súbita, esto es pacientes asintomáticos con disfunción sistólica del VI y arritmia ventricular compleja, similar a la indicación en otras cardiopatías de diferente etiología, a pesar de no existir, evidencia que soporte esta indicación, ni que compare la eficacia del CDI, con fármacos antiarrítmicos en los pacientes con cardiopatía chagásica.

Estadío D: son los pacientes con severo daño miocárdico, también del Grupo III, pero en los cuales se han agotado las reservas contráctiles y los mecanismos compensadores (cardiopatía congestiva refractaria), y sus condiciones clínicas y capacidad funcional no mejoran utilizando un tratamiento médico óptimo como el indicado en el estadio C. Son pacientes en la etapa terminal de su enfermedad, con una probabilidad de sobrevida inferior al 20% a un año de seguimiento.

Manejo y tratamiento: estos pacientes por su condición clínica, clase funcional IV, disnea en reposo, requieren continuas hospitalizaciones o no pueden ser egresados sin realizarles procedimientos especializados. Su atención y manejo debe realizarse en hospitales con alto grado de especialización (nivel III), ya que muchos de ellos requieren tratamiento con medicamentos inotrópicos endovenoso, soporte circulatorio mecánico o soporte ventilatorio.

En este estadio se consigue un gran beneficio en términos de restauración de una condición clínica normal y mejoría de su sobrevida, con el trasplante cardíaco. Los criterios de inclusión y exclusión, son similares a los de otros tipo de cardiopatía. Estos son pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico óptimo, clase funcional IV persistente, con consumo máximo de oxigeno (VO2) menor de 10 ml/kg/minuto, pudiendo estar dependientes de soportes circulatorio o ventilatorio y en algunos casos taquicardia o fibrilación ventricular recurrente que no responde a otras medidas terapéuticas.

Los resultados, en término de sobrevida, son superiores a lo observado en cardiopatías de otras etiologías (isquémicos, miocardiopatias dilatadas) (Bocchi y col., 2001). Existe el riesgo de reactivación de la infección por *T. cruzi*, pero el uso de una inmunosupresión “modificada” lo ha reducido. En el caso que se presente la reactivación se utiliza tratamiento parasitario. Otras opciones quirúrgicas, como la cardiomioplastia y el remodelado quirúrgico (operación de Batista), se utilizaron como una alternativa al trasplante, pero sus resultados a mediano y largo plazo no fueron adecuados, actualmente no son recomendadas.

Una opción al tratamiento de estos pacientes, es la resincronización cardíaca a través de estimulación eléctrica de ambos ventrículos, donde existe un trastorno de conducción intraventricular y la activación ventricular presenta asincronía. La condición para un adecuado resultado de la resincronización, es que exista un bloqueo intraventricular de la rama izquierda del haz de His, con una duración del complejo QRS mayor de 150 mseg. En nuestro caso este bloqueo de rama izquierda es poco frecuente y el de rama derecha, que es muy frecuente en la ECh, por sí solo no da los resultados adecuados. Algunos grupos, sugieren que la combinación de bloqueo avanzado de rama derecha y el bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda (hemibloqueo izquierdo anterior), si produce beneficio con el resincronizador. Este beneficio se traduce en una reducción de la clase funcional, incremento en el VO2 y reducción de la mortalidad. Los casos con disfunción del ventrículo derecho e hipertensión arterial pulmonar, ambas severas, generalmente no conducen a beneficio.

El implante de células madres de médula ósea al miocardio, en pacientes con Ech e insuficiencia cardíaca, evidenciaron inicialmente unos adecuados resultados en cuanto al incremento de la función sistólica ventricular (Vilas-Boas y col., 2006). Estos resultados generaron un estudio aleatorizado con placebo, pero los resultados no mostraron ningún beneficio (dos Santos y col., 2012).

11.4.2. Indicadores pronósticos de la cardiopatía chagásica crónica.

Algunos hallazgos electrocardiográficos están asociados con mayor mortalidad (Bestetti y col., 1994; Carrasco y col., 1994; Carrasco y col., 1998; Espinosa y col., 1991; Hernández-Pieretti, 1962; Pinto-Dias y Kloetzel, 1968; Rassi y col., 2007): los bloqueos AV avanzados sin la intervención de un marcapaso cardíaco, la fibrilación auricular, el bloqueo de la rama izquierda del haz de His, el hemibloqueo izquierdo anterior y los complejos prematuros ventriculares; la mayoría de estos autores consideran que el bloqueo de rama derecha es frecuente en el ECG de los pacientes con miocardiopatía chagásica, pero que su sola presencia no siempre se relaciona con un incremento de la mortalidad.

Estudios de seguimiento han realizado análisis estadístico de multivariables con el propósito de conocer las principales variables clínicas que determinan el pronóstico de los pacientes con miocardiopatía chagásica (Bestetti y col., 1994; Carrasco y col., 1994; Carrasco y col., 1998; Catalioti y col., 2001; Espinosa y col., 1991; Rassi y col., 2006): 1. Los hallazgos paraclínicos, los cuales evidencian un aumento de tamaño de los ventrículos, obtenidos por el aumento de la silueta cardíaca en la radiografía, diámetros y volúmenes del ventrículo izquierdo por cineventriculograma o ecocardiografía, son de mal pronóstico y condicionan arritmias cardíacas, 2. Pacientes muy sintomáticos, con una clase funcional III (disnea a pequeños esfuerzos) a IV (disnea en reposo), de acuerdo a la clasificación de la "New York Heart Association", cifras de tensión arterial sistólica bajas y fracción de eyección muy deprimida, tienen mal pronóstico 3. Arritmias ventriculares complejas (multiformes, en parejas o taquicardia ventricular no sostenida) van acompañada de una mayor mortalidad, cuando el paciente tiene una función ventricular izquierda deprimida, esto es una fracción de eyección menor del 50% y 4. Los pacientes con daño miocárdico, pero sin signos de congestión presentan un aumento de la postcarga, la cual se acompaña de una hipertrofia inadecuada y progresiva, que ha demostrado influir en la evolución progresiva de la enfermedad y el pronóstico (Guerrero y col., 1989).

BIBLIOGRAFÍA

Aché A. & Matos A. J. (2001). Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*; **43:** 37-43.

Acquatella, H.; Catalioti, F.; Gomez-Mancebo, J. R.; Davalos, V. & Villalobos, L. (1987). Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effect on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. *Circulation*; **76**:556–562.

Acquatella H. (2007). Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*;. **115**(9): 1124-1131.

Alarcón-Noya B., Torres J., Suárez J. A., Marques J., Naranjo L., Noya O. & col. (2008). Guía para el diagnostico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas en fase aguda a nivel de los Establecimientos de Salud. *Avances Cardiol*. **28:** 250-267.

Alarcón de Noya, B; Díaz-Bello, Z; Colmenares, C; Ruiz-Guevara, R.; Mauriello, L; Zavala-Jaspe, R y cols. (2010). Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Inf Dis*; **201:** 1308–1315.

Añez, N.; Carrasco, H.; Parada, H; , Crisante, G; , Rojas, A; , González , N; Ramirez, J. L; Guevara, P; , Rivero, C.; Borges, R.; Scorza, J. V. (1999) Acute Chagas' Disease in western Venezuela: A clinical, seroparasitologic and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*, **60:** 215-222.

Añez, N.; Crisante, G. & Parada, H. (2007). Nuevos casos de enfermedad de Chagas en el Occidente de Venezuela. *Salus*; **11:**87-90.

Añez, N.; Atencio, R.; Rivero, Z.; Bracho, A.; Rojas, A.; Romero, M. & Crisante, G. (2011). Detección de infecciones inaparentes de la enfermedad de Chagas en individuos asintomáticos de la etnia Yukpa del occidente de Venezuela. *Bol Mal Salud Amb*, .**51:** 59-67.

Apt. W. & Zulantay I. Estado actual en el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. *Rev Med Chile*, **139:** 247-257.

Araujo M. S. S., Martins-Filho O. A., Pereira M. E. S. & Brener Z. (2000). A combination of benznidazole and ketaconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas´ disease. *J Antimicrob Chemother*. **45:** 819-824.

Bern C., Montgomery S. P., Herwaldt B. I., Rassi Jr. A., Marin-Neto J. A., Damas RO, Maguire J. H., Acquatella H & col. (2007). Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systematic review. *JAMA*; **298(18):** 2171-2181.

Bern C. (2011). Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas´ disease. *New Engl J Med*, **364:** 2527-2534.

Bestetti R. B., Dalho C. M. R. , Freitas O. C. , Teno L. A. C. , Castilho O. T. & Oliveira J. S. M. (1994) Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas´ heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*; **84:** 261-267.

Berti A. L, Gómez – Nuñez, J. C., Guerrero L. & García-Martín G. (1961). Conversión de la campaña de erradicación de la malaria en profilaxis de la Enfermedad de Chagas. *Rev. San. Asist. Soc*. **26:** 24-32.

Berrizbeitia M. O., Aguilera Ward, B., Rodríguez J., Jorquera A. & Ndao, M. (2010). Seroprevalencia de la infección por Trypanosoma cruzi en la población rural de Miraflores, estado Monagas. Estabilidad y diferencia de reactividad de epimastigotes fijados. *Rev. Soc. Venez. Microbiol*. **30:**55-60.

Bocchi E. A., Fiorelli A. (2001). On behalf of the First Guidelines Group for Heart. Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi. Ann Thorac Surg*; **71:** 1833-1838.

Boyden, S. (1951). The adsorption of protein on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. *J. Exp.Med.* **93:**107.

Brener Z. (1979). O parasito. En: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas.* (Brener, Z. y Andrade, Z., eds.). p.1-41. *Guanabara-Koogan*, Brasil.

Buscaglia Di Noia, J M. (2003). *Trypanosoma cruzi* clonal diversity and the epidemiology of Chagas' disease. *Microbes Infect.*, **5:**419-427.

Buscaglia C A., Campo V. A., Frasch A. C., Di Noia J. M. (2006) *Trypanosoma cruzi* surface mucins: host-dependent coat diversity. *Nat Rev Microbiol*. **4:**229-236.

Camargo, M. E. (1966). Fluorescent antibody test for the diagnosis of American trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev. Inst. Med. Trop.* Sao Paulo. **8:** 227-234.

Camargo, M. E.; Hoshino-Shimizu S.; Correa N. S. & Peres B. A. (1971). Hemaglutination test for Chagas disease with chromium chloride, formalin-treated erythocytes, sensitized with *Trypanosoma cruzi* extracts. *Rev. Inst. Med. Trop*. Sao Paulo. **13:**45-50.

Camargo, M. E. (1987). Diagnóstico sorológico da doença de Chagas. *Ars Cardiología*. **9:** 29-38.

Cançado J. (1999). Criteria of Chagas disease cure. *Men Inst Oswaldo Cruz*; **94** (suppl I): 331-335.

Cançado J. R. (2000). Tratamento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazol. En: Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. Brener Z, Andrade Z y Barral-Neto M, *Editores. Guanabara Koogan*, Rio de Janeiro: 389-405.

Carrasco H. A., Barboza J. S., Inglessis G., Fuenmayor A., Molina C. (1982). Left ventricular cineangiography in Chagas´s disease: detection of early myocardial damage. *Am Heart J.* **104:** 595-602.

Carrasco H. A., Palacios-Prü E., Mendoza R. V., Scorza C. (1983). Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas. Diagnóstico de daño miocárdico. *Interciencia*; **8:** 342-352.

Carrasco H. A., Parada H., Guerrero L., Duque M., Durán D., Molina C. (1994). Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas´ disease. *Int J Cardiol*. **43:** 27-38.

Carrasco H. A., Bellera J., Di Paolo A., Navarro A., Duran D., Molina C., Parada H. (1998). Evaluación clínica y factores pronósticos en la miocardiopatía chagásica crónica. *Avances Cardiol*. **18(5):** 147-152.

Carrasco H., Añez N., Fuenmayor C., Parada H., Crisante G., Rojas A. (1999). Evolución clínica, parasitológica e histopatológica de pacientes chagásicos agudos tratados com benznidazol. *Avances Cardiol*. **19:** 74-80.

Catalioti F., Dávalos V., González H., Acquatella H. (2001). Enfermedad de Chagas: Avances recientes. Cambios observados post-campaña profiláctica en los Llanos Centrales de Venezuela entre 1983 y 1995. *Rev Col Cardiol.* **8(8):** 355-362.

Davila, D. F., Rossell, R. O., Donis, J. H. (1989). Cardiac parasympathetic abnormalities: cause or consequence of Chagas heart disease? *Parasitology Today.* **5:** 327-329.

Dávila D. F., Donis J. H., Torres A., Gottberg C. F., Ramoni-Perazzi P., de Bellabarba G. A. (2008). Beta-adrenergic blockers in chronic systolic heart failure secondary to Chagas´ disease. *Int J Cardiol.* **128:** 1-4.

Davila-Spinetti D. F., Mazzei de Davila C. M., Donis-Hernandez J., Arata de Bellabarba G., Villarreal V., Sanchez F. & col. (2012). Estrategias terapéuticas dirigidas a contrarrestar las alteraciones del sistema nervioso autónomo, en las enfermedades cardiovasculares. *Avances Cardiol.* ; **32:** 170-179.

de Suárez C., Puigbo J. J., Giordano H., Rumenoff L. (1993). Alteraciones de la microvasculatura en miocarditis crónica chagásica. Una posible causa de lesiones isquémicas. *Avances Cardiol.* **13(3):** 82-93.

dos Santos R. R., Rassi S., Feitosa G., Grecco O. T., Rassi Jr A., da Cunha A. B. *et al.* (2012). Cell therapy in Chagas cardiomyopathy: A multicenter randomized Trial. *Circulation*; **125:** 2454-2461

Diniz L. de F., Urbina J. A., de Andrade I. M., Mazzeti A. L., Martins T. A. F., Caldas I. S. & col. (2013). Benznidazole and Posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments, *PLoS Negl Trop Dis*; ***7:*** e2367

Díaz B. Z., Zavala-Jaspe R., Díaz-Villalobos M., Mauriello L., Maekelt A., Alarcón de Noya B. (2008). Diagnóstico confirmatorio de anticuerpos anti-*Trypanosoma*

cruzi en donantes referidos por bancos de sangre en Venezuela. *Invest Clin*. **49:**141-50.

Dias-Ungría, C. (1968). Estudio experimental del *Trypanosoma cruzi* en el perro y otros vertebrados. El problema de la transmisión. *Kasmera*. **3:**73- 88.

Espinosa R., Carrasco H. A., Belandria F., Fuenmayor A. M., Molina C., Gonzalez R., Martinez O. (1985). Life expectancy analysis in patients with Chagas´ disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol.* **8:** 45-56.

Espinosa R. A., Pericchi L. R., Carrasco H. A., Escalante A, Martínez O., Gonzalez R. (1991). Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol*. **30:** 195-202.

Espinosa R. A., Carrasco H. A., Parada H., Uzcátegui G. J., Pérez R. R., Guillén L. A. (2001). Prevención secundaria en la cardiopatía Chagásica: efecto del captopril en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Cardiol Intercontinental.* **10:** 115-121.

Espinosa R. A. (2003). Criterios de cura en la Enfermedad de Chagas: Interpretación de hallazgos parasitológicos, serológicos y clínicos. *Rev Inst Nac Hig "Rafael Rangel"*. **34:** 27-34.

Espinosa R. A. (2010). Consideraciones sobre el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica en la enfermedad de Chagas. *Salus*. **14(3):** 37-43.

Ferraz M. L., Gazzinelli R. T., Alves R. O., Urbina J. A., Romanha A. J.(2009). Absence of CD4+ T lymphocytes, CD8+ T lymphocytes or B lymphocytes has different effects on the efficacy of posaconazole and benznidazole in treatment of experimental acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* **53:** 174-179.

Ferreira M.S., Lopes E. R, Chapadeiro E., Dias J. C. P, Luquetti A. O. (1996). *Doença de Chagas.* Parte IX, Cap 93, pag 1175-1213. Em: *Tratado de infectologia*. Veronesi R, Focaccia R (eds). Sao Paulo: Editora Atheneus.

Gomes Y., Lorena M. & Luquetti A . O. (2009). Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz,***104(1):** 115-121.

González M., Cerecetto H. (2012). Estrategias Terapéuticas. Estado del arte en el desarrollo de vacunas y de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. En: Enfermedad de Chagas: Estrategias en la búsqueda de nuevos medicamentos. Una visión Iberoamericana. Cerecetto H., González M. *Editores. Documaster*, SA de CV, México DF.

Guerrero L., Carrasco H., Parada H., Molina C., Chuecos R. (1989). Mecánica ventricular izquierda en la enfermedad de Chagas y las miocardiopatias dilatadas: estudio ecocardiográfico. *Arq Bras Cardiol.* **53:** 23-27.

Guimarães Drumond A., Marcopito L. F. (2006). Internal migration and distribution of Chagas disease mortality, Brazil, 1981-1998 *Cad. Saúde Púb*,. **22:** 2131-2140.

Henríquez B. J., Carrasco H. A., Molina C., Parada H, Angulo D. (2001). Índices pronósticos de la miocardiopatía chagásica crónica y la miocardiopatía dilatada primaria. Dos décadas de seguimiento. *Infor Med.* **3:** 5-16.

Hernández-Pieretti O. (1962). El electrocardiograma en la cardiopatía chagásica. *Tesis Doctoral*. Talleres de la Imprenta Nacional. Caracas.

Herrera, L (2010). Una revisión sobre reservorios de *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi* (Chagas, 1909), agente etiológico de la Enfermedad de Chagas. *Bol Mal Salud Amb*, .**50:** 3-15.

Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G. *et al.* ACC/AHA (2005) Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. **112:** 1825–1852.

Kalil J., Cunha-Neto E. (1996). Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today*. **12:** 396–399.

Kindermann I., Barth C., Mahfoud F., Ukena C., Lenski M., Yilmaz A *et al.* (2012) Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. **59:** 779-792.

Köberle F. (1958). Cardiopatía chagásica. *O Hospital*. **53:** 311-346.

Lanni BM, Mady C.(1998). Terapêutica da forma crônica da *doença de Chagas*. E eficaz o tratamento etiológico?. *Arq Bras Cardiol.* **70:** 59-61.

Lennox, H. A., Karcz D. A, Tales H., El Masri M. (2007). Chagas Disease: clinical overview and implications for nursing. *Med Surg Nurs.* **16:** 229-35.

Lobo-Vielma L., Colmenarez-Mendoza H., Donis J. H., Sanchez F., Perez A., Villarroel V *et al*. (2010). Acutely descompensated heart failure: Effects of frequent dose of furosemide versus a single dose plus carvedilol on clinical status, neurohormonal activation and clinical arrhythmias. *Int J Cardiol*; **144:** 302-303

López F. J., Flores H. R. & Ramos C. (2000). Diagnosis of Chagas´ disease. *Rev. Latinoam. Microbiol*. **42:** 121-129.

López L., Arai K., Giménez E., Jiménez M., Pascuzo C., Rodríguez-Bonfante C., Bonfante-Cabarcas R. (2006). Las concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva se incrementan a medida que la Enfermedad de Chagas evoluciona hacia el deterioro de la función cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* **59:** 50-56.

Lorca M., Veloso C., Munoz P., Bahamonde M. I., García A. (1995). Diagnostic value of detecting specific IgA and IgM with recombinant *Trypanosomacruzi* antigens in congenital Chagas disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **52:** 512-515.

Lugones H. S. (2001). Enfermedad de Chagas. Diagnóstico de su fase aguda. Ediciones Universidad Católica de Santiago del Estero. Santiago del Estero, Argentina.

Luquetti A., Rassi A. (1998) Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas en la fase crónica. Criterios de cura convencionales: xenodiagnóstico, hemocultivo y serología. *Rev Pat Trop*. **27 (supl):** 37-50.

Magnani J. W., Dec G. W. (2006). Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. **113:** 876-890.

Maekelt, G. A. (1983). La epidemiología de la enfermedad de Chagas en relación con el ecosistema domiciliario. *Interciencia* **8:** 353-366.

Marin-Neto J. A., Cunha-Neto E., Maciel B. C., Simões M. V. (2007). Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* **115:** 1109-1123.

Marin-Neto J. A., Rassi A. Jr, Morillo C. A., Avezum A., Connolly S. T., Sosa-Estani S., Rosas F., Yusuf S. (2008). On behalf of BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas´ cardiomyopathy: The benznidazole evaluation for interrupting trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* **156:** 37-43.

Mendoza I., Marques J. (2008). Una nueva epidemia de arritmias. La enfermedad de Chagas aguda por transmisión oral. *Avances Cardiol*. **28:** 70-72.

Mendoza I., Marques J., Mendoza-M I, Alarcon B., Misticchio F., Moleiro F. *et al.* (2011). Atrial tachyarrhythmias as a manifestation of orally acquired acute Chagas disease. *J Am Coll Cardiol.* **57:** E35.

Mendoza I., Moleiro F., Marques J., Guerrero J., Matheus A., Rodríguez F., Rodríguez A. *et al* (1998). Sudden death in Chagas´ disease. *G Ital Cardiol*; **28** (suppl 1): 386-389.

Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (1972). Informe anual 1971, Venezuela.

Ministério de Saúde do Brasil (2004). Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde. *Doença de Chagas* aguda. Manual prático de subsidio a notificação obrigatória no Sinan. HTTP://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_chagas.pdf/.

Morales G., Hernández-Pieretti O., Fuenmayor G., Capriles M. A., Flores G., Collet H., González R. (1962). Enfermedad de Chagas. *Arch Hosp. Vargas.* **4:** 137-206.

Moretti E., Basso B., Castro I. (2005). Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. **38:** 53-55.

Morocoima A., Tineo Brito E. J., Ferrer E., Herrera L., Nuñez M. (2008). Enfermedad de Chagas en el estado Anzoátegui, Venezuela: Registro de un caso agudo y caracterización parasitológica y molecular del aislado. *Bol Malar Salud Amb.* **48:** 147-152.

Mosca W., Briceño L. (2000). Etiopatogenia de la Enfermedad de Chagas, una nueva perspectiva. *Arch. Hosp. Vargas*, **42:** 1-17.

Murta S. M., Gazzinelli, Brener Z., Romanha A. J. (1998). Molecular characterization of susceptible and naturally resistant strains of *Trypanosoma cruzi* to benznidazole and nifurtimox. *Mol Biochem Parasitol*. **93:** 203-214.

Noya, O. & Alarcón de Noya B. (1998).The multiple antigen blot assay (MABA): a simple immunoenzymatic technique for simultaneous screening of multiple antigens. *Immunology Letters*, **63(1):** 53-56.

Noya-Alarcón O., Botto C., Cortez J., Ferrer E., Viettri M. & Herrera L. (2011). Primer registro de *Panstrongylus geniculatus* (Latreille, 1811) en los Municipios Alto Orinoco y Atures, Estado Amazonas, Venezuela *Bol. Mal San Amb.* LI, Nº 1, 81-85.

Noya-Alarcón O., Botto C., Ferrer E., Alarcón de Noya B. y Herrera, L. (2011). Primeros hallazgos de la presencia de *Trypanosoma cruzi* en población humana de la amazonia venezolana. *Biomédica*; **31(sup.3):** 209-421.

Organización Mundial de la salud. (OMS). (1991) Control de la enfermedad de Chagas. Comité de expertos. Serie de Informes Técnicos nº 811. Ginebra 1-95.

Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (1998). Tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de un Consulta Técnica. OPS/HCP/HCT/140/99.

Organización Mundial de la Salud. (2002). Control de la Enfermedad de Chagas. Segundo Informe del Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos 905. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. (2007). Reporte sobre la Enfermedad de Chagas. Reporte del Grupo de Trabajo Científico. Gulh F, Lanzdins-Helds J Editores. TDR/OMS, Ginebra.

OMS/TDR. (2007). Reporte del Grupo de Trabajo Científico sobre la Enfermedad de Chagas. Programa Especial de Investigación y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR). Organización Mundial de la Salud. Ginebra. (http://www.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-).

Palacios-Prü E, Carrasco H, Scorza C, Espinosa R. (1998). Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg*. **41:** 29-40.

Parada H., Carrasco H., Añez N., Fuenmayor C., Arriaga A., Palacios-Prü E., Aguilera M. (1996). La enfermedad de Chagas aguda. Características clínicas, parasitológicas e histopatológicas. *Avances Cardiol.* **16:** 10-17.

Parada H., Carrasco H. A., Añez N., Fuenmayor C., Inglessis I. (1997).Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas´ disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* **60:** 49-54.

Pifano F. (1974). Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Focos naturales de la tripanosomiasis en el medio silvestre y su repercusión en las

comunidades rurales. Foro Enfermedad de Chagas, San Carlos, Cojedes, Junio 19, 23 pp.Stuart A. & Ord J.K. (1991). *Kendall's Advanced Theory of Statistics*. Vol. 2 Oxford: Oxford University Press.

Pinazo M. J., Espinosa G., Gallego M., Lopez-Chejade P., Urbina J. A., Gascon J. (2010). Treatment with posaconazol of a patient with systemic lupus erythematosus and Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* **82:** 583-587.

Pinto-Dias J. C., Kloetzel K. (1968). The prognosis value of the electrocardiographic features of chronic Chagas´ disease. *Rev Inst Med Trop.* Sâo Paulo. **10:** 158-162.

Pinto-Dias, J. C. (2000). Epidemiologia. In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Z Brener, Z Andrade, M Barral-Netto, editors. Guanabara Koogan, Río de Janeiro. p. 48-74.

Pinto-Dias, J. C. (2006). Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas caracteristicasbio-ecologicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. *Rev Soc Bras Med Trop*. **39:** 370–375.

Pinto-Dias J. C. (1992). Epidemiology of Chagas¨ disease. En: Chagas disease (American Trypanosomiasis): Its impact n transfusions and clinical medicine. Wendel S, Brener Z y Camargo M, Editores. A ISBT Brazil **92:** 49-80.

Prata A. (2001) Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* **1:** 92-100.

Puigbo J. J., Nava-Rhode J. R., García-Barrios H., Suárez J. A., Valero J. A., Valecillos R. (1958). Clasificación evolutiva de la miocardiopatía chagásica crónica. *Acta Med Ven*.; nov-dec: 331-338.

Puigbo J. J., Nava-Rhode J. R., García Barrios H., Gil-Yépez C. (1969). Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemicidad chagásica. *Bol Ofi San Pan. Am.* **6(2):** 112-120.

Puigbo J. J., Giordano H., Iosa D. (1994). La disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas en Venezuela. *Rev Fac Med*; **17(1):** 76-83.

Rassi A. Jr, Rassi A., Little W. C., Xavier S. S., Rassi S. G., Rassi A. G. *et al*. (2006). Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas´ heart disease. *N Engl J Med*. **355:** 799-808.

Rassi A. Jr, Rassi A., Rassi S. G. (2007). Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. **115:** 1101–08.

Rassi A. Jr, Rassi A., Marin-Neto J. A. (2010). Chagas disease. *Lancet*; **375:** 1388-1402.

Roberti R. R., Martinez E. E., Andrade J. L. *et al*. (1992), Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J*; **13:** 966-970.

Rezende Filho J. M. & Luquetti, A. O. (1994). Chagasic megavísceras. Scientific Publications nº 547. PAHO/WHO, Washington, p.149-171.

Rodrigues-Coura J, de Castro S. (2002). A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **97:** 3-24.

Rosenbaum M. B., Alvarez A. J. (1955), The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*.; **80:** 492-527.

Rosenbaum M. B., Elizari M. (1968). Los hemibloqueos. Editorial Paidos. Buenos Aires.

Rosenbaum M. (1964). Chagasic myocardiopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* **7:** 199-225.

Silveira E., Silva A., Junior S., Souza M., Kesper N., Botelho. A. & Umezawa E. (2004). Chagas disease: Application of TESA-blot in inconclusive sera from a brazilian blood bank. *VoxSanguinis,* **87:** 204-207.

Storino R. (2001) La cara oculta de la enfermedad de Chagas. *Avances Cardiol*.; **21:** 39-54.

Suárez J, de Suárez C. B., Alarcón-Noya B., Espinosa R., Chiurillo M. A., Villaroel A. *et al*. (2010). Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por trasmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac Med Caracas* **118:** 212-222.

Tarleton R. L, Zhang L. (1999). Chagas disease etiology: Autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today*; **15:** 94–99.

Tejera, E. (1919). La Trypanosomose americaine ou maladie de Chagas au Venezuela. *Bull. Soc. Pathol. Exot*. **12:** 509- 513.

Torrealba, J. F. (1940). Resumen de la práctica del xenodiagnóstico para la enfermedad de Chagas en Zaraza (Guárico, Venezuela). *Rev. Med. Vet. Parasit.* **2:** 25-43.

Torres F. W., Acquatella H., Condado J., Dinsmore R., Palacios I. F. (1995). Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas´ heart disease. *Am Heart J.*; **129:** 995-1001.

Towbin, H.; Stachelin, T. & Sordon, J. (1979). Electrophoretic transfer of proteins from polyanylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A*., **76:** 4350-4354.

Tyler, K. M.; Engman, D.M (2001). The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int. J. Parasitol*. **31:** 472-481.

Umezawa E., Nascimento M. S., Kesper N., Coura J. R., Borges-Pereira J., Junqueira A. C. & Camargo M. E. (1996). Immunoblot assay using excreted-secret antigens of *Trypanosoma cruzi* inserodiagnosis of congenital, acute, and chronic Chagas disease. *J. Clin. Microbiol*. **34:** 2143-2147.

Urbina J. (1999). Parasitological cure of Chagas disease. Is it possible? Is it relevant? *Mem Inst Oswaldo Cruz*; **94 (suppl I):** 349-355.

Urbina J. A. (2009). Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; **104:** 311-318.

Urbina J. A. (2010). Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Tropica*; **115:** 55-68.

Urdaneta-Morales S. & Nironi I. (1996) *Trypanosoma cruzi* in the anal glands of urban opossums: Isolation and experimental infections. *Mem. Inst. Osw. Cruz*. **91:** 399-403.

Vattuone M., Yanovsky J. (1971). *Trypanosoma cruzi*: agglutination activity of enzyme treated epimastigotes. *Exp. Parasitol*. **30:** 349.

Vilas-Boas F., Feitosa G. S., Soares M. B., Pinho-Filho J. Á., Mota A., Almeida A. L. *et al*. (2006). Early results of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. **87:** 159-166.

Yamey G. (2002). The world´s most neglected diseases. Ignored by the pharmaceutical industry and by public-private partnerships (editorial). *Brit Med J*; **325:** 176-177.

Zeledón R, Rabinovich, J. (1981). Chagas disease and ecological appraisal with special emphasis on its insect vectors. *Ann. Rev. Entomol.* **26:** 101-133.

Zingales B., Andrade S. G., Briones M. R., Campbell D. A., Chiari E., Fernandes O., Guhl F., y col., (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. **104:** 1051-1054.

Abreviaturas

B
BIOMED-UC - Instituto de Investigaciones Biomédicas "Francisco Triana"- Universidad de Carabobo.

C
CAICET-AMAZONAS
CEEAPCh - Consulta Externa Especializada para la Atención del Paciente Chagásico.
CPPCEChDSA - Coordinación del Programa de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas de la Dirección de Salud Ambiental.
CIET-UC - Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales "Dr. J. Witremundo Torrealba" - Universidad de Carabobo.

D
DGSA - Dirección General de Salud Ambiental.

E
ECh - Enfermedad de Chagas.

I
IAE - Servicio Autónomo Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldon".
IME-UCV - Instituto de Medicina Experimental- Universidad Central de Venezuela.
IVSS - Instituto Venezolano de los Seguros Sociales.
IZET-UCV - Instituto de Zoología y Ecología Tropical- Universidad Central de Venezuela.

M
MPPS - Ministerio del Poder Popular para la Salud.

O
OPS - Organización Panamericana de la Salud.

P
PPCECh - Programa de Prevención y Control de Enfermedad de Chagas.

R
RN - Recién Nacido.

U
UC - Universidad de Carabobo.
UCV - Universidad Central de Venezuela.
UCLA - Universidad Centro Occidental "Lisandro Alvarado".
UDO - Universidad de Oriente.
ULA - Universidad de los Andes.

S
SVC - Sociedad Venezolana de Cardiología.
SPV - Sociedad Parasitológica Venezolana.

ANEXOS

HOJA DE REFERENCIA

Para el Diagnóstico Confirmatorio de la Enfermedad de Chagas

FECHA: _____

C.I.:	SEXO:	M	F	FECHA NACIMIENTO	DIA	MES	AÑO	LUGAR DE NACIMIENTO	

DIRECCION DONDE VIVE EL PACIENTE:

TELEFONO (s):

NOMBRE Y DIRECCION DE LA INSTITUCION QUE ENVIA LA MUESTRA:

NOMBRE DEL RESPONSABLE DEL ENVIO DE LA MUESTRA Y SUS TELEFONOS: Celular:

Motivo de la Referencia: Picado por Chipo ☐ Donante ☐ Transplante ☐ Cardiopatia ☐ Madre con Chagas ☐ Accidente Lab. ☐ Otro ☐

Método de diagnostico Utilizado: _____

Muestra Enviada: Sangre ☐ Suero ☐ Identificar el tubo con nombre del paciente, edad, sexo y fecha de la recolección

_____ Firma del Responsable

_____ Sello de la Institución

REFERENCIA PARA CONSULTA DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON SEROLOGIA POSITIVA A *T. cruzi*

Datos del Paciente:

Nombre y Apellido: _____

Sexo: ☐ **Edad:** ☐ **Etnia:** ☐

Dirección: _____

Localidad: _____

Municipio: _____ **Parroquia:** _____ **Estado:** _____

Lugar de Nacimiento: _____ **Motivo de Referencia:** _____

Exámenes Realizados:

Elisa: ☐ **Xenodiagóstico:** ☐ **Strout/Microhematocrito:** ☐

HI: ☐ **Cultivo:** ☐ **PCR:** ☐

IFI: ☐ **Extendido:** ☐ **Otros:** ☐

Resultado: _____

Fecha de Realización del Exámen: ☐

Observaciones: _____

_____ **Médico Tratante Nombre y Apellido**
(Favor llenar en letra molde)

_____ **Sello**

FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
TRIPANOSOMIASIS AMERICANA AGUDA

Hoja 1-2

FICHA Nº.:
FECHA:
SEM. EPIDEMIOLOGICA:
MUNICIPIO:
ESTADO:

I DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

APELLIDOS Y NOMBRES: C.I: EDAD: SEXO:

OCUPACION:

NOMBRE DEL PADRE y/o DE LA MADRE TELEFONO:

MUNICIPIO: PARROQUIA: ESTADO:

FECHA DE INICIO SINTOMAS: FECHA DE ATENCION MÉDICA:

FECHA DE NOTIFICACIÓN: FECHA DE INVESTIGACIÓN:

UBICACIÓN: NÚMERO DE HISTORIA:

II DATOS CLINICOS:

SIGNO O SINTOMA	SI	NO	FECHA
FIEBRE			
CEFALEA			
LESIONES EN FIEL			
TIPO: ARTRAGIAS			
MIALGIAS			
EDEMAS FACIAL:			
EDEMA MsIS:			
NAUSEAS O VÓMITOS			
DIARREAS			
ESCALOFRIOS			
TOS			
SOMNOLENCIAS			
IRRITABILIDAD			
CONVULSIONES			
DISNEA			

SIGNO O SINTOMA	SI	NO	FECHA
HIPOREREXIA			
PALPITACIONES/EXTRASISTOLES			
ADENOPATIAS, UBICACIÓN			
TAQUICARDIA			
EDEMA			
HEPATOESPLENINOMEGALIA			
CMS X DEBAJO RCD			
HIPOTENCION ARTERIAL			
DOLOR ABDOMINAL			
RIGIDEZ DE NUCA			
KERNING Y BRUZINSKY			
CIANOSIS			
ERITEMA NODOSO			
SINCOPE			
OTROS			

III ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS:

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
¿CONOCE EL CHIPO?		
¿PERROS, RATAS O RAPIPELADOS EN LA CASA?		
CONSUMO DE ALIMENTOS EN LA ESCUELA		
¿HA RECIBIDO TRANSFUSIONES?		
¿FECHA?		
FAMILIARES O VECINOS CON SINTOMAS SEMEJANTES		

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
ANTECEDENTES DE FAMILIARES CON CHAGAS		
¿EMBARAZADA ACTUALMENTE?		
OTRAS	FECHA	

Hoja 2-7

IV DATOS DE LABORATORIO:

TIPO DE EXAMEN	VALORES
FECHA	
HB	
HTO	
LEUCOSITOS	
SEGMENTADOS	
LINFOCITOS	
EOSINOFILOS	
MONOCITOS	
TP	
TPT	

TIPO DE EXAMEN	VALORES		
FECHA			
TGO			
BILIRRUBINA			
B. DIRECTA			
B. INDIRECTA			
ALBUMINURIA			
CREATININA			
UREA			
GLICEMIA			
OTROS			

TIPO DE PRUEBA	FECHA	RESULTADOS
EXAMEN AL FRESCO		
EXTENDIDO		
GOTA GRUESA		
SEROLOGIA		
CULTIVO		
XENODIAGNÓSTICO		

MUESTRAS TOMADAS	FECHA	RESULTADOS
SANGRE		
SUERO AGUDO		
SUERO CONVALECIENTE		
NTE		
L.C.R.		
VICERAS		
OTROS		

REPORTE DE EKG:

REPORTE DE RAYOS X:

REPORTE DE ECOCARDIOGRAMA:

OTROS:

V. DIAGNÓSTICO, MANEJO Y CONDICIONES DEL PACIENTE:

Dx. INGRESO

TRATAMIENTO	FECHA INICIO	DOSIS

CONDICIONES	PACIENTE	FECHA
ALTA MEDICA		
MUERTE		

OBSERVACIONES:

VI GRUPO FAMILIAR:

NOMBRES Y APELLIDOS	EDAD	SINTOMA (TIPO Y FECHA)

EVOLUCIÓN, OBSERVACIONES Y/O COMENTARIOS:

FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
TRIPANOSOMIASIS AMERICANA

FICHA Nº.:
FECHA:
SEM. EPIDEMIOLOGICA:
MUNICIPIO:
ESTADO:

I DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

APELLIDOS Y NOMBRES: ______ C.I: ______ EDAD: ______ SEXO: ______
OCUPACION: ______
NOMBRE DEL PADRE y/o DE LA MADRE ______ TELEFONO: ______
MUNICIPIO: ______ PARROQUIA: ______ ESTADO: ______
FECHA DE INICIO SINTOMAS: ______ FECHA DE ATENCION MÉDICA: ______
FECHA DE NOTIFICACIÓN: ______ FECHA DE INVESTIGACIÓN: ______
UBICACIÓN: ______ NÚMERO DE HISTORIA: ______

II DATOS CLINICOS:

SIGNO O SINTOMA	SI	NO	FECHA
FIEBRE			
CEFALEA			
LESIONES EN PIEL			
TIPO: ARTRAGIAS			
MIALGIAS			
EDEMAS FACIAL:			
EDEMA MsIS:			
NAUSEAS O VÓMITOS			
DIARREAS			
ESCALOFRIOS			
TOS			
SOMNOLENCIAS			
IRRITABILIDAD			
CONVULSIONES			
DISNEA			

SIGNO O SINTOMA	SI	NO	FECHA
HIPOREREXIA			
PALPITACIONES/EXTRASISTOLES			
ADENOPÁTIAS, UBICACIÓN			
TAQUICARDIA			
EDEMA			
HEPATOESPLENNOMEGALIA			
CMS X DEBAJO RCD			
HIPOTENCION ARTERIAL			
DOLOR ABDOMINAL			
RIGIDEZ DE NUCA			
KERNING Y BRUZINSKY			
CIANOSIS			
ERITEMA NODOSO			
SINCOPE			
OTROS			

III ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS:

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
¿CONOCE EL CHIPO?		
¿PERROS, RATAS O RAPIPELADOS EN LA CASA?		
CONSUMO DE ALIMENTOS EN LA ESCUELA		
¿HA RECIBIDO TRANSFUSIONES?		
¿FECHA?		
FAMILIARES O VECINOS CON SINTOMAS SEMEJANTES		

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
ANTECEDENTES DE FAMILIARES CON CHAGAS		
¿EMBARAZADA ACTUALMENTE?		

OTRAS	FECHA

Hoja 2-2

IV DATOS DE LABORATORIO:

TIPO DE EXAMEN	VALORES
FECHA	
HB	
HTO	
LEUCOSITOS	
SEGMENTADOS	
LINFOCITOS	
EOSINÓFILOS	
MONOCITOS	
TP	
TPT	

TIPO DE EXAMEN	VALORES		
FECHA			
TGO			
BILIRRUBINA			
B. DIRECTA			
B. INDIRECTA			
ALBUMINURIA			
CREATININA			
UREA			
GLICEMIA			
OTROS			

TIPO DE PRUEBA	FECHA	RESULTADOS
EXAMEN AL FRESCO		
EXTENDIDO		
GOTA GRUESA		
SEROLOGIA		
CULTIVO		
XENODIAGNÓSTICO		

MUESTRAS TOMADAS	FECHA	RESULTADOS
SANGRE		
SUERO AGUDO		
SUERO CONVALECIENTE		
NTE		
L.C.R.		
VICERAS		
OTROS		

REPORTE DE EKG:_____

REPORTE DE RAYOS X:_____

REPORTE DE ECOCARDIOGRAMA:_____

OTROS:_____

V. DIAGNÓSTICO, MANEJO Y CONDICIONES DEL PACIENTE:

Dx. INGRESO

TRATAMIENTO	FECHA INICIO	DOSIS

CONDICIONES	PACIENTE	FECHA
ALTA MEDICA		
MUERTE		

OBSERVACIONES: _____

VI GRUPO FAMILIAR:

NOMBRES Y APELLIDOS	EDAD	SINTOMA (TIPO Y FECHA)

EVOLUCIÓN, OBSERVACIONES Y/O COMENTARIOS:

_____

_____

Gobierno Bolivariano de Venezuela | Ministerio del Poder Popular para la Salud

Vice-Ministerio de Redes de Salud Colectiva

Dirección General de Salud Ambiental

FORMATO DE RENDICIÓN DEL GASTO MENSUAL

Medicamento: **Región:**

Nombre y Apellido del Paciente	Edad	Peso	Localidad	Tratamiento		Presentación
				Cantidad de Tto Entregado	Cantidad de Tto Faltante	

NOTA: Este reporte mensual tendra en el cuadro de existencia inicial, donde esta (*) la existencia en medicam

NSUAL DE MEDICAMENTOS ANTICHAGÁSICOS

Fecha:

tación	N° de Lote	Fecha de Vencimiento	Fecha Entrega del medicamento	Inventario Medicamento			
				Existencia Inicial	Entrada	Salida	Saldo
				(*)			

medicamento que tenía la región en el mes anterior rendido

Gobierno Bolivariano de Venezuela | Ministerio del Poder Popular para la Salud

Viceministerio de Redes de **Salud Colectiva**

Dirección General de **Salud Ambiental**

FORMATO PA

Estado:

Nº	Nombre y Apellido	C.I - Pasaporte	Edad	sexo	Etnia	Nacionalidad	Embarazada	Ocupación	Tipo de Busqueda	LUGAR DE LA TOMA	Fecha		Codigo de la muestra	Examen										
											Toma de Muestra	Diagnóstico de Muestra		GG - EXTENDIDO	XENODIAGNÓSTICO	ELISA IgM	ELISA IgG	HAD	HAI	ELISA IgG(WINNER)	IFI	PCR	Otro:
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
10																								

ORMATO PARA ENVIO DE MUESTRAS AL LABORATORIO CENTRAL

PNPCEChLab-12

Semana Epidemiologica N°

Del XX-XX al XX-XX-XX

IgG(WINNER)	IFI	PCR	Otro:	Estado Clinico	Clasificación Epidemiologica	Clasificación clinica	Centro Diagnostico	Codigo del Centro Diagnostico	Procedencia					Origen probable de infección			
									Lugar	Parroquia	Municipio	Estado	Tiempo de Residencia	Lugar	Parroquia	Municipio	Estado