Libertad y Orden
Ministerio de la Protección Social
República de Colombia

PLAN NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
Salud es vida y la vida un derecho de todos y todas

Organización Panamericana de la Salud
Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

Guia de Atencion Clinica de la enfermedad de Chagas 2010 (Documento Actualizado de Version Convenio 256/09)

CONVENIO
COOPERACIÓN TÉCNICA No. 637 DE 2009
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

JULIO DE 2010

DIEGO PALACIO BETANCOURT
Ministro de la Protección Social

LENIS ENRIQUE URQUIJO VELASQUEZ
Director General de Salud Pública

ANA CRISTINA NOGUEIRA
Representante OPS/OMS Colombia

TEOFILO MONTEIRO
Asesor de Salud Ambiental y Entornos Saludables
OPS/OMS Colombia

Equipo de trabajo Convenio 637/09 de Cooperación OPS/OMS-MPS

Roberto Sempertegui
Punto focal OPS/OMS Convenio

Fernando Mendigaña Páez
Coordinador de Línea Salud Ambiental

Lucy Arciniegas Millán
Coordinadora Técnica Convenio

Martha Patricia Vega
Administradora Financiera

José Pablo Escobar
Referente Técnico ETV

Roberto Montoya
Referente Tecnico y Autor Inicial

José Ziadé Benítez
Medico Epidemiólogo
Consultor ETV OPS/OMS-MPS

Enrique Pinzón Rincón
Ingeniero Civil - Ambiental
Consultor ETV MPS-OPS/OMS

Luz Inés Villarreal
Bióloga Entomóloga
Consultor ETV MPS-OPS/OMS

Referentes técnicos Ministerio de la Protección Social

Arturo Díaz
Coordinador Grupo
Salud Ambiental

Julio Cesar Padilla
Profesional Especializado
Coordinador ETV

TABLA DE CONTENIDO

GLOSARIO DE TÉRMINOS.....3
ABREVIACIONES 5
1 INTRODUCCIÓN 6
1.1 ANTECEDENTES 6
1.2 OBJETIVO Y AUDIENCIA DE LA GUÍA.....6
1.3 MÉTODO PARA DESARROLLAR LA GUÍA.....7
2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS 7
2.1 FASE AGUDA 8
2.2 FASE CRÓNICA 9
2.2.1 Forma indeterminada 9
2.2.2 Forma cardíaca 10
2.2.3 Forma digestiva 11
2.3 ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA.....11
3 CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA.....12
4 DIAGNÓSTICO.....16
4.1 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO 16
4.1.1 Métodos parasitológicos directos.....16
4.1.2 Métodos parasitológicos indirectos. 16
4.1.3 Diagnóstico serológico.....17
4.2 ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO SEGÚN LA FASE Y LA FORMA DE LA ENFERMEDAD 18
5 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.....22
5.1 INDICACIONES.....22
5.2 MEDICAMENTOS Y ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO 23
5.2.1 Esquemas de tratamiento en casos especiales.....24
5.3 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....25

6 ESTUDIO Y MANEJO DEL PACIENTES EN FASE AGUDA 28

7 ESTUDIO Y MANEJO DEL PACIENTE EN LA FASE CRÓNICA.....29

7.1 FORMA INDETERMINADA.....30

7.2 FORMA CARDIACA.....31

7.2.1 Manejo de la insuficiencia cardíaca en la cardiopatía chagásica crónica 32

7.2.2 Manejo de las arritmias.....33

7.2.3 Tromboembolismo …….....34

7.3 FORMA DIGESTIVA 34

8 MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EL EMBARAZO Y DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA.....37

8.1 MANEJO DE LA MUJER EMBARAZADA.....37

8.2 ESTUDIO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA.....37

9 VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA.....39

9.1 DETECCIÓN PRECOZ E INVESTIGACIÓNES EPIDEMOLÓGICAS.....39

9.2 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.....39

9.3 VIGILANCIA DE EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.....39

10 BIBLIOGRAFIA 40

Glosario de términos

- Miocardiopatia: las miocardiopatias son enfermedades que comprometen de forma primaria al miocardio, no como resultado de hipertensión o anormalilidades congénitas, valvulares, coronarianas o pericardicas. Según la etiología se reconocen dos tipos: i) primarias, que son enfemedades del músculo cardíaco de origen desconocido y ii) secundarias, en las cuales la causa se conoce o asociadas a enfermedad que compromete otros organos. Desde el punto de vista clínico y patofisiológico las miocardiopatias pueden ser i) Dilatadas (congestiva), ii) Restrictiva e iii) Hipertrofica. La enfemedad de Chagas produce una miocardiopatía dilatada, que desde el punto de vista etiológico es de tipo secundario (infección por un protozoario).

- Miocarditis: la miocarditis ocurre cuando el corazon está comprometido en un proceso inflamatorio, generalmente debido a un proces infeccioso. Puede ser aguda o crónica. Miocarditis aguda puede progresar a una cardiomiopatia crónica dilatada.

- Chagoma de inoculación: reaccion inflamatoria proliferativa con fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, congestión y edema, configurando focos de paniculitis y reacción granulomatosa en la puerta de entrada del T. cruzi durante la infección en la fase aguda.

- Signo de Romaña: edema elástico, indoloro de los dos párpados de uno de los ojos, congestión conjuntival e inflamación de nodos linfáticos satélites; debido a infección por el Tripanosoma cruzi a través de la conuntiva.

- Trypanosoma: género de parásitos de vertebrados de la familia Trypanosomatidae y del orden kinetoplastida que se caracteriza por poseer flagelos una organela típica llamada cinetoplasto que contiene un DNA especial (kDNA)

- Triatomineos: insectos hematófagos estrictos de la orden Hemíptera, familia Reduviidae y subfamilia Triatominae, responsables por la transmisión de la infección por el *Tripanosoma cruzi* a los humanos

- Tripomastigote: forma de Trypanosoma en la sangre, que se caracteriza por tener el flagelo naciendo posteriormente al núcleo. Son las formas infectantes el parásito.

- Epimastigote: formas muy móviles de transición entre tripo y amastigotas que se encuentran en el tubo digestivo del insecto vector y en medios de cultivo, donde también se multiplican por división binaria.

- Amastigota: forma de trypanosoma sin flagelo libre, es la forma que el parásito adopta cuando está intracelular. Se multiplican por división binaria.

- Tratamiento etiológico: se refiere al tratamiento medicamentoso de la infección por el Tripanosoma cruzi.

- Xenodiagnóstico: diagngostico mediante la utilización del insecto vector transmisor de la enfermedad

- Red Nacional de Laboratorios: Red de laboratorios de salud pública, conformada por los Laboratorios Departamentales de Salud Pública, laboratorios

publicos o privados de la Insitituciones Prestadoras de Servicios. El Instituto Nacional de Salud actúa como laboratorio de referenia y cabeza de la Red.

- Sistema renina angiotensina: también identificado como sistema renina-angiotensinaaldosterona es un conjunto de péptidos, enzimas y receptores involucrados en especial 4 en el control del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial.

- Holter: o electrocardiografía dinámica, consiste en el monitoreo continuo de la actividad eléctrica del corazón

Abreviaciones

RAM: Reacción adversa a medicamentos
ECG Electrocardiograma
BRD Bloqueo de rama derecha
BRI Bloqueo de rama izquierda
BIRD Bloqueo incompleto de rama derecha
BDAS Bloqueo divisional antero-superior izquierdo (antes hemibloqueo anterosuperior izquierdo)
BAV Bloqueo auriculo-ventricular
CRU Centro Regulador de Urgencias
ICC Insuficiencia cardiaca congestiva
ELISA Reacción inmuno-enzimática de ligación
IFI Inmunofluorescencia indirecta
INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
PE Prueba de esfuerzo
FA Fibrilación auricular
TVNS: Taquicardia ventricular no sustentada
FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IECA Inhibidores de la enzima convertidota de angiotensina
MPS Ministerio de la Protección Social
INS Instituto Nacional de Salud
FI Forma indeterminada
SGSS Sistema General de Seguridad Social en Salud
IPS Institución Prestadora de Servicios
PCR Reacción en cadena de la polimerasa
HAI Hemoaglutinación indirecta

1 Introducción

1.1 Antecedentes

La enfermedad de chagas (ECha), es el resultado de la infección por el *Trypanosoma cruzi*, un protozoario que tiene como reservorio diversos animales salvajes en zonas rurales de varios países de Suramerica y America Central y que es transmitido al hombre por insectos hematófagos. La fase aguda de la enfermedad pasa generalmente inadvertida, pero en los últimos años se ha incrementado la detección de casos de considerable gravedad clínica y una importante letalidad. La infección crónica con el *T. cruzi*, puede llevar a una cardiopatía con diferentes grados de severidad, que en algunos departamentos Colombianos constituye una causa importante de efermedad cardíaca, incapacidad y reducción de la expectativa de vida.

En Colombia, la infección por *Trypanosoma cruzi* se ha detectado con frecuencia a lo largo del valle del rio Magdalena, en la region del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los llanos orientales y la serrania de la Macarena. Los departamentos que presentan una mayor endemia son: Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyaca, Casanare y Arauca y más recientemente se ha comenzado a documentar la importancia de este problema en comunidades de la Sierra Nevada de Santa Marta.

En el País se han hecho avances importantes en la identificación del área endémica, el control de la transmisión transfusional y el control vectorial en varios municipios con alta infestación por triatominos. Sin embargo hay vacíos importantes sobre el acceso al diagnóstico, la calidad y cobertura de atención de la fase crónica tanto en lo relacionado con tratamiento etiológico como con el

manejo de la cardiopatía. Con respecto a vigilancia y manejo de los casos agudos, por otra parte, hay tres situaciones que requieren especial atención: la persistencia de áreas con infestación domiciliar por triatominos, el riesgo de transmisión por triatominos no domiciliados y la creciente ocurrencia de brotes de transmisión oral.

Por tratarse de una enfermedad con una historia natural compleja, con frecuencia se manejan conceptos equivocados que distraen los esfuerzos de las instituciones. La detección oportuna y el manejo adecuado de esta enfermedad en el país requiere de una amplia difusión de conceptos y recomendaciones, la adopción de procedimientos y una intensa gestión con los diferentes actores del sistema. El carácter crónico de la enfemedad hace que las demoras en adoptar masivamente conductas clínicas y epidemiológicas adecuadas tenga consecuencias irreversibles a nivel individual en una porción importante de población mayoritariamente de escasos recursos.

1.2 Objetivo y audiencia de la guía

El objetivo de esta Guía es difundir entre el gremio médico, profesionales de la salud del área de enfermería y bacteriología, instituciones prestadoras de servicios, aseguradoras y secretarias de salud, los conceptos y recomendacones técnicas que deben guiar el actuar con respecto a la detección precoz , manejo y tratamiento de las personas con enfermedad de Chagas en Colombia.

En cumplimiento del Acuerdo 117 de 1998, del Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud, en el año 2000, por medio de la Resolución 412 el Ministerio de Salud adoptó las normas técnicas y guías de atención para el manejo de las enfermedades de interés en Salud Pública. La enfermedad de Chagas, si bien

es una de las enfermedades transmitidas por vectores de mayor importancia en salud pública en el País, no fue en ese momento objeto de Guía de Atención. En los últimos años se han definido mejor algunos aspectos de la vigilancia y hay nuevos elementos epidemiológicos, que plantean la necesidad de elaborar una Guía para el manejo clínico de esta enfermedad.

Por lo tanto, en el marco de la vigencia de la Resolución 412, el Ministerio de la Protección Social, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud y con participación de expertos nacionales, elaboró esta Guía de Atención Clínica de la Enfermedad de Chagas , con el objeto de unificar y divulgar conductas para el diagnostico y tratamiento adecuado de esta efermedad que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas infectadas con el *T. cruzi* en el País.

Esta guía trata sobre los aspectos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, independiente de la vía de transmisión. Se reconocen algunas especificidades relacionadas con el mecanismo de infección, como en la enfermedad congénita, pero el documento se concentra en el manejo los casos en virtud de las situación clínica del paciente. Los aspectos epidemiológicos de la transmisión y las acciones de vigilancia son tratados en el Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas elaborado por el Instituto Nacional de Salud.

Los dos documentos hacen parte, con otros componente, de la Estrategia de Gestión Integrada para el control y la atención de la enfermedad de Chagas en el país.

1.3 Método para desarrollar la Guía

La elaboración de esta Guía de Atención Clínica partió de la revisión del documento Guías de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades en la Salud Pública, elaborado por la Universidad Nacional en el marco del Programa de Apoyo a la Reforma de Salud, del cual se incorporaron algunos contenidos. En varios aspectos las recomendaciones se basaron en el documento titulado "Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, del Ministerio de Salud de Brasil (SVS 2005), que decanta conclusiones concretas producto de un aprendizaje de muchos años de la academia y las instituciones de salud en ese país en el manejo de esta enfermedad. Literatura científica, especialmente del cono sur del continente y cuando disponible, de autores nacionales respaldan la recomendaciones que se presentan.

Una versión preliminar del documento fue elaborado entre septiembre y noviembre de 2009 y fue revisada por un grupo de expertos durante una región realizada en Bogotá en Noviembre de 2009. Los aspectos relacionados con la funciones y el papel de los distintos actores del sistema de salud con relación a las acciones en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad, se revisaron con las respectivas áreas técnicas del Ministerio de la Protección Social y los procedimientos y anexos relacionados con el diagnóstico y control de calidad fueron revisados con técnicos de la cabeza de la Red Nacional de Laboratorios en el Instituto Nacional de Salud .

Además de difundir recomendaciones para el manejo clínico de la enfermedad de Chagas, el documento hace énfasis en las implicaciones que tales recomendaciones tienen en la gestión de los distintos actores del Sistema. Para resaltar esto y facilitar la lectura el documento separa estos dos tipos de

contenidos. De esta forma en cada uno de los temas se encuentra un texto principal, donde se tratan los conceptos y consideraciones técnicas de epidemiología, clínica, parasitología y terapéutica y un texto, en cajas de fondo gris, donde se hacen las consideraciones sobre los aspectos operacionales y de implementación de tales conceptos en el contexto en que se atiende la enfermedad de Chagas en Colombia.

2 Definición y características clínicas

La enfermedad de Chagas o *Tripanosomiasis americana* es una afeccion parasitaria histica y hemática producida por *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado, sanguíneo que anida y se reproduce en los tejidos (11). *Trypanosoma cruzi* comprende una poblacion heterogenea de parasitos que circula entre animales silvestres, domésticos, insectos triatominos y el hombre (12); pero solo aquellos triatominos que se relacionan con el hombre en su ambiente intradomiciliario tienen importancia en la transmision. *Triatoma infestans* al sur de la linea ecuatorial, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* (Grafico 1) al norte de ella, son consideradas las especies vectoras mas importantes (13).

El *Trypanosoma* puede ser transmitido de varias formas, la mas importante es la transmisión vectorial que ocurre cuando hay contaminación de piel y mucosas con heces de triatominos infectados, que al picar defecan sobre el huesped, dejando tripomastigotes metacíclicos en contacto con conjuntivas oculares o con pequeñas ulceraciones de la piel producidas por el rascado o la penetración de la proboscis del insecto en el momento de la picadura. La transmisión oral se da por el consumo de alimentos o bebidas que han sido contaminados con heces de triatominos infectados. La transisión transfusional ocurre por la presencia de tripomastigotes vivos e infectantes en la sangre de donantes provenientes de

zonas endémicas. Transmisión vertical, por el paso del parásito a través de la placenta hacia el feto, también se presenta en la enfermedad de Chagas y aunque la tasa con la que ocurrre es baja, es un evento importante en áreas de alta prevalencia de enfermedad de chagas crónica en mujeres en edad fértil. Finalmente cabe mencionar la transmisión accidental por punción u otro tipo de contacto con material contaminado con el *T. cruzi*, así como la transmisión mediante la leche materna. Más información relacionada con los mecanismos de transmisión, determinantes epidemiologicos, los vectores y las implicaciones en el marco de la vigilancia en salud pública pueden ser consultados en el Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas del Instituto Nacional de Salud (INS 2009)

En la evolucion natural de la enfermedad de Chagas se distinguen dos fases con presentaciones clínicas, criterios diagnósticos y terapeuticos diferentes. La enfermedad se inicia con una fase aguda caracterizada por sindrome febril infeccioso y parasitemia. En los casos agudos no tratados, la enfermedad progresa hacia la fase crónica, donde un porcentaje grande de personas permanecen asíntomáticos (aproximadamente 70%) y sin compromiso clínico (la llamada forma “indeterminada”), pero un grupo desarrolla después de un periodo, que puede ir de 10 – 30 años, lesiones irreversibles, especialmente cardiacas.

2.1 Fase aguda

En la fase saguda (inicial) predomina el parasito circulante en la corriente sanguínea en cantidades expresivas. Las manifestacones de enfermedad febril pueden persistir por hasta 12 semanas. En este periodo los signos y síntomas pueden desaparecer espontáneamente de forma que la enfermedad

evolucionará hacia la fase crónica o puede progresar para formas agudas graves con riesgo de llevar a la muerte.

El periodo de incubación es de duración variable, con un término medio de una semana. Una vez terminado este, se inicia un cuadro clínico caracterizado por la presencia del parasito en la sangre acompanada de un sindrome febril y otras manifestaciones clínicas; signos inespecíficos de cualquie otra causa de sindrome febril agudo. Este cuadro clínico puede pasar inadvertido, diagnosticandose solo en el 1 o 2% de todos los pacientes (28-30). Esta fase aguda de la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, teniendo la enfermedad peor pronóstico si la infección aguda se presenta en niños menores de dos años (30).

Las manifestaciones clinicas mas frecuentes encontradas en poblaciones similares a la nuestra incluyen (32-33), síndrome febril 84,7%, mialgia (50%), cefaleas (47,5%), signo de Romana (edema bipalpebral, unilateral con adenopatia preauricular) (45,8%), signos de falla cardiaca (17%) con 100% de miocarditis aguda en las biopsias endomiocardicas, hepatomegalia (8,5%), edema (3,4%) y chagoma (induracion en el sitio de la piel por donde ocurrio la entrada del parasito) (1,7%). Los patrones sintomaticos mas frecuentes son fiebre, mialgia, cefalea y signo de Romana (20,2%), fiebre, mialgia y cefaleas (11,9%), y solo fiebre (11,9%). En los casos debidos a transmisión oral no se presenta signo de entrada (signo Romaña o Chagoma de inoculación) y en las series de Brasil, donde más casos por este tipo de tansmisón se han documentoado (*Pinto A, et al. 2008)* se destaca la fiebre prolonbada como el síntoma más frecuente (99,1% de los episodios en una seria de 233 casos), seguido por edemas en la cara (57.5%) y en miembros inferiores (57,9%). La miocarditis se puede presentar con o sin manifestaciones de compromiso

cardiaco (prolongacion PR e intervalo QT, cambios de la onda T, disminucion del voltaje QRS, extrasistole ventricular, bloqueo de la rama derecha (mal pronostico en la fase aguda); imagen radiologica aumentada del corazón (predomina ventrículo izquierdo, 85%), pericarditis y derrame pericardico (que puede llevar a taponamiento cardiaco) y falla cardiaca (C, 4) (34). Otras manifestaciones posibles de la enfermedad en esta fase incluyen en menor proporción en lactantes irritabilidad y llanto continuo, en adolescentes y adultos cefalea, insomnio, astenia, ialgias, y meningoencefalitis o encefalitis, hipoproteinemia, diarrea, adenopatias generalizadas o regionales con predominio cervical e inguinal; orquiepidimitis y parotiditis (C, 4) (29).

2.2 Fase crónica

La fase crónica de la enfermedad de Chagas se inicia desde el momento en que persiste la infección por el *T. cruzi* y el episodio agudo se resuelve clínicamente. Si el parásito no es eliminado mediante tratamiento etiológico durante el episodio agudo o, con menos posibilidad de éxito, en etapas posteriores, en general se considera que la persona va a permanecer infectada por el resto de la vida. En el torrente sanguineo el parásito persistirá en muy bajas cantidades, lo que hace los métodos parasitológicos (especialemnte los directos) sean casis siempre negativos. La mayoría de las casos (aproximadamente 70% en series de otros países), nunca desarrollan daño importante en organos blanco y persisten asíntomáticos el resto de la vida (forma indeterminada). En el resto de los casos la enfermedad transcurrirá con esta forma asintomática durante 10 – 30 años, cuando comenzará a manifestarse el daño cardíaco con diferentes tipos de deterioro, conifigurando la llamada “Forma Cardiaca”. En algunas personas, especialmente infectados con cepas del parásito que circulan en los paises del sur del continente (Brasil, Argentina) se puede presentar compromiso de

visceras huecas, especialmente esófago y colón, configurando la forma digestiva de la enfermedad. En nuetro medio esta forma es poco frecuente.

2.2.1 Forma indeterminada

Se considera que padecen la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas aquellas personas positivas en la serología que no presentan manifestaciones clínicas características de la enfermedad de Chagas y que no presentan alteraciones en el electrocardiograma de resposo y en la radiografía de torax (la realización de estudios radiológicos de esófago y colon para descarctar la forma digestiva tiene poca importancia en nuestro medio). Al igual que el resto de pacientes en fase crónica, normalmente los exámenes directos para detección del parásito en sangre son negativos y los hemocultivos y xenodiagnósticos tienen una positividad menor del 50%. Se estima que anualmente 2 a 5% de los pacientes con esta forma evolucionan a la forma cardíaca de la enfermedad Los estudios longitudinales demuestran que entre 70 y 80% de los pacientes que cursan la etapa indeterminada evolucionan en forma favorable y benigna sin evidencia de dano cardiaco o digestivo, este ultimo especialmente frecuente en los paises del Cono Sur, pero no se presenta en los paises andinos ni en Centroamerica) (B, 3b) (56, 58).

2.2.2 Forma cardíaca

La forma cardíaca se caracteriza por evidencias de compromiso cardíaco que frecuentemente evoluciona para cuadros de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Esta forma de la enfermedad ocurre em cerca de 30% de los casos crónicos y es la mayor responsable de la mortalidad por la enfermedad de Chagas crónica.

Entre las características mas peculiares de la cardiopatia chagásica cronica, se destacan de manera especial su carácter fibrosante, considerado el más expresivo entre las miocarditis, la destacada frecuencia y complejidad de las arritmias cardíacas y su combinación con disturbios de conducción del estímulo atrioventricular e intraventricular, la gran incidencia de muerte súbita y fenómenos tromboembólicos y de aneurismas ventriculares. (SVS 2005). La Tabla 1 describe una clasificación de la cardiomiopatía chagásica que tiene en cuenta manifesaciones clínica, electrocardiograficas, los hallazgos ecocardiográficos y la función autonómica 1(Puigbo J, 1992) Se configuran esencialmente dos cuadros clínicos :

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): caracterizada por una dilatacion cardiaca creciente, con perdida progresiva de la capacidad efectiva del ventrículo izquierdo; con gran dilatacion, fibrosis miocardica y proclividad para el desarrollo de tromboembolismo como cualquier otra cardiopatia dilatada (39, 70).

Arritmias: la miocarditis chagasica cronica, con sus caracteristicas de difusa, progresiva y fibrosante, proporciona un excelente sustrato anatomopatologico para la ocurrencia del fenomeno de reentrada y surgimiento de arritmias. Entre estas los eventos mas frecuentes son: extrasistoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilacion ventricular, fibrilación auricular, bradiarritmias, bloqueos AV.

Las arrítmias se pueden manifestar con papitaciones, tonturas, pérdida de conciencia y otras manifestaciones de bajo flujo cerebral. Los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aparecen generalmente en personas entre los 20- 50 años de edad, la insuficiencia es biventricular, con predomínio de

fenómenos congestivos sistémicos, siendo raros los episodios de disnea paroxística nocturna y de edema agudo del pulmón. Los paciente raramente asumen una actitud ortopnéica (Prata, A. en Dias, JC e Coura J 1997).

Tromboembolismo: El tromboembolismo constituye algunas veces la primera manifestación de la enfermedad de Chagas. Los émbolos cardiacos pueden alcanzar tanto la circulación pulmonar como la sistémica, siendo que el cerebro es el órgano blanco donde más se hacen evidentes. La formación de los trombos se asociacon el hallazgo de áras discinérgicas en la pared ventricular, que son detectadas mediante la ecocardiografía y generalmente están localizadas en las paredes apical, inferior y postero-lateral del ventrículo izquierdo (SVS 2005).

2.2.3 Forma digestiva

La denervación de los plexos del tubo digestivo ocasiona trastornos en la absorcion, motilidad y secrecion que causan incoordinacion motora y dilatacion llevando a la formacion de megavisceras, involucrando sobre todo al esófago y al colon (74). La esofagopatía chagásica es similar al megaesofago idiopático (acalasia del esofago) tanto en su patogenia como en su fisiologia, sintomatologia, evolución y tratamiento. La diferencia fundamental es la serologia positiva para tripanosomiasis americana, asi como en algunos casos la asociacion con megacolon o cardiopatia.

La disfagia es el principal sintoma en casi todos los casos (mayor de 96%), es lentamente progresiva, exacerbada por la ingestion de alimentos solidos o frios; habitualmente consultan por regurgitacion, dolor esofa- gico, pirosis, hipo,

sialorrea con hipertrofia de las glandulas salivales, tos, y desnutricion en el orden citado (76.)

*L*a presencia de megacolon en un adulto proveniente de area endemica es un indicador de alto riesgo de existencia de megacolon chagasico; y si los resultados serologicos son negativos deben ser repetidos, pues es muy rara la ausencia de anticuerpos especificos en un caso con megacolon (52, 79). El sintoma principal es la constipacion inpruebainal, de instalacion lenta y progresiva. Otro sintoma es el meteorismo con distension abdominal y timpanismo. La disquesia, que consiste en la dificultad para evacuar exigiendo un gran esfuerzo de la musculatura abdominal para el desprendimiento del bolo fecal, aun en presencia de heces de consistencia normal, es tambien una manifestacion frecuente y caracteristica (52, 79).

2.3 Enfermedad de Chagas congénita

La transmision transplacentaria del *T. cruzi* al feto en formación se puede producir en cualquier etapa de la infeccion materna. La transmisión pre-natal depende de la tasa de prevalencia de infección chagásica en embarazadas (o en mujeres en edad fértil) y de la tasa de incidencia de la transmisión vertical. En Colombia no hay información sobre estos parámetros que permita aproximarse a la magnitud del problema de la transmisión congénita de la infección por el *T. cruzi*. En otros países de considera que la transmisión puede ocurrir en 0.5 – 3.5% o entre 1 - 8% de los embarazos en mujeres chagásica (Dias JCP, Macedo V 2005), (Moya et al en Dias JC 1997). El embarazo puede infectar el feto con o sin que ocurra compromiso placentario 1.

En general se considera que la enfermedad de Chagas en el embarazo tiene un bajo riesgo perinatal y que la mayoría de los partos se dan a término, sin alteraciones en el crecimiento intrauterino1. Si bien la mayoría de los neonatos con enfermedad de Chagas no presentan enfermedad aparente al nacer1,pueden producirse fetopatías y el niño al nacer puede presentar una amplia gama de manifestaciones que van desde RN aparentemente sanos y de peso adecuado a la edad gestacional (90% de los casos) hasta cuadros graves que pueden llegar a ser mortales con recien nacidos de bajo peso, prematuros con hepatoesplenomegalia, fiebre y otros sintomas caracteristicos del sindrome de TORCH (10% de los casos) (97, 98). En trabajos realizados en Brasil, Argentina, Chile y Paraguay, se ha demostrado que 60 – 90% de los casos de infección congénita son asintomáticos.

Entre las manifestaciones clínicas más importantes de la enfermedad congénita están la hepatomegalia y la esplenomegalia. La hepatomegalia es el signo más importante y generalmente está presente desde el nacimiento (*Moya P et al en Dias, Coura 1997).* Surge antes de la esplenomegalia y en los casos no tratados desaparece alrededor de los 6 -12 meses de vida. La superficie del hígado a la palpación es lisa, de consistencia firme, indoloro. La esplenomegalia es menos frecuente y ocurre simmultáneamente con la hepatomegalia. De superficie lisa e indoloro a la palpación puede alcanzar dimensiones importantes. Estos dos hallazgos en recien nacidos en área endémica son elementos importantes en la sospecha clínica de enfemedad de Chagas congénita (*Moya P et al en Dias, Coura 1997).*

Entre las alteraciones cardiovasculares en esta forma de la enfermedad se puede observar taquicardia como manifestación de una miocarditis aguda o

insuficiencia cardíaca, que es referida como una alteración poco frecuente pero que denota un compromiso grave (*Moya P et al en Dias, Coura 1997). El ECG en la* mayoria de los casos tiene el aspecto normal para la edad, pero se describen alteraciones como cambios en la onda T y segmento ST y reduucción del voltaje del complejo QRS. El compromiso del sistema nervioso central, por otra parte es una causa importante de muerte en niños mernores de un año con enfermedad de Chagas y son de hecho cuadros muy exclusivos de estas edades. El daño se produce durante la vida fetal o durante los primeros dias o meses de vida. Anemia e hiperbilirrubinemia son alteraciones descritas por varios autores en esta forma de la enfermedad (*Moya P et al en Dias, Coura 199).*

3 Características de la enfermedad de Chagas en Colombia

En Colombia las pocas series clínicas han sido descritas en centros de atención de tercer nivel y generalmente asocian la enfermedad de Chagas a falla cardíaca secundaria a una cardiomiopatía dilatada, a trastornos de conducción AV, a disfunción sinusal o a muerte súbita secundaria a una arritmia ventricular de alto grado (Rosas F, e tal 2008), siendo escasos los estudios poblacionales con muestras no seleccionadas. En un estudios de este tipo realizado en zona endémica del departamento de Boyacá, (Rosas F, e tal 2002), en una población con un promedio de edad de 45 años, se encontraron alteraciones elctrocardiográficas típicas de la enfermedad de chagas y singos clínicos compatibles, con una frecuencia dos veces mayor entre los chagásicos que en el grupo control; pero en general se reveló un perfil del daño menos agresivo que lo que refieren algunas casuísticas del sur del continente. Sin embargo los registros de los centros de atención de cardiología en el país, demuestran la existencia de la cardiopatía de etiología chagásica en nuestro medio, la variedad

del cuadro clínico y el elevado peso que la infección por *T cruzi* tiene como etiología entre la atención regular de cardiopatía grave. Una revisión de 120 casos atendidos en la Fundación Clínica Shaio de Bogotá ((Rosas F et al 2008), mostró entre otras cosas una elevada proporción de casos con alteraciones electrocadiográfica tipicas de esta cardiopatia (40% de lso casos con BCRD), frecuencia elevada de casos con anormalidades en el ecocardiogrma (67%) y evidencia sobre la gravedad del daño expresado en una elevada proporción de pacientes (50%) que requirieron implante de marcapaso definitivo.

El análisis de la importancia de la cardiopatía Chagásica en Colombia ha incluído la discusión sobre la circulación en el país, de linajes de *T. cruzi* tipo I, y no el II, que es el que en el sur del continente se asocia con mayor cardiopatía. Se estima que en Colombia *T.cruzi* I representa cerca del 80% de los aislados obtenidos de los vectores, con ocasional aislamiento del zimodemo Z3 (Tc IIa sublinaje) (Devia, 1999; Cuervo et al. 2002). Sin embargo hallazgos recientes hacen pensar que la presencia del linaje II (más cardiopático) pueda ser más importante de lo que se había pensado. El aislamiento de dos cepas de *T. cruzi* II en cultivo, a partir del contenido intestinal de *Panstrongylus geniculatus* (Mejía-Jaramillo et al., 2009; Montilla M. et al., 2002) muestró que en Colombia, este vector Detección precoz del casos de enfermedad de Chagas y orientación adecuada dentro del sistema de salud

La enfermedad de Chagas, tanto en su forma aguda, como en la crónica, transcurre en la mayoría de los casos de forma silenciosa, de modo que cuando se detecta por demanda espontánea de las personas en los servicios, es cuando ya se presenta con daños irreversibles que comprometen seriamente la calidad y la espectativa de vida de la persona y representan atenciones de alto costo para el Sistema de Salud. La detección precoz es el primer elemento de una

estrategia que busque mejorar el abordaje de este problema en el País. El Ministerio de la Protección Social, con el Insitituto Nacional de Salud, a través del protocolo de vigilancia epidemiológica de la enfermeda de Chagas (citar) presentan las definiciones de caso y procedimientos para la detección precoz, notificación, vigilancia e investigación de caso. A continuación se describen los aspectos de la detección precoz de estos casos, que los diferentes actores del Sistema deben tener en cuenta para hacer más oportuno el tratamiento.

Detección precoz de casos agudos

La enfermedad de Chagas en fase aguda generalmente se caracteriza por un cuadro febril que pasa desapercibido para el sistema de salud. Debido a lo inespecífico del cuadro y a la poca sospecha estos casos pierden la opción de beneficiarse de tratamiento etiológico en el momento en que este sería más efectivo y comienzan un proceso morbido de muchos años que puede terminar en cardiopatía crónica. En la detección precoz de los casos agudos e necesario que en todas las unidades de salud de las zonas en riesgo se adopten protocolos para decartar infección por T. cruzi entodos los casos de fiebre prolongada. Esta política de vigilancia implica acciones conjuntas de secretarias de salud, aseguradoras y IPS para desarrollar en las unidades de salud la capacidad de realizar de forma confiable los métodos parasitológicos para detección del T. cruzi. La sospecha de casos agudo de enfermedad de Chagas debe ser rutina en los servicios de urgencias y consulta externa en casos de fiebre prolongada procedentes de la zona endémica (Anexo lista de municipios). La fiebre prolongada con los edemas en cara y miembros inferiores representa un conjunto sintómatico que ha sido frencuente en los casos agudos de transmisión oral y que no puede por lo tanto pasar sin sospecha de enfermedad de chagas en fase aguda en ningún lugar del País.

En las zonas en las que el riesgo de transmisión de enfermedad de Chagas y de malaria coexisten y donde la gota gruesa se hace de rutina para estudio de casos febriles, esta constituye un mecanismo de gran importancia para la detección de eventuales casos agudos de enfermedad de Chagas. Si bien la gota gruesa no es el método más sensible, la gran cobertura que este exámen tiene y la elevada frecuencia con que se realiza en el país (alrededor de 500.000 exámenes al año) elevan su potencial en vigilancia en salud pública. Por este motivo, debe ser rutina, en la lectura de la gota gruesa en el país la búsqueda de infección por T. cruzi.

La detección activa de niños seropositivos a ser beneficiados con tratamiento Etiológico Una actividad de diagnóstico prioritaria en la zonas endémicas es la detección activa de niños seropositivos (en los primeros años de la fase crónica) para instauración de tratamiento etiológico. La detección de esta población debe hacer parte de metas inmediatas en salud públicca en las entidades territoriales, debido a que las demoras en la detección de esta población es un factor en contra del beneficio que pueden obtener del tratamiento. Las entidades territoriales, junto con aseguradoras y prestadores de servicios deben organizar campañas de detección masiva de esta estaría involucrado en la transmisión de *T. cruzi* II en los ciclos silvestres del parásito. Más recientemente se reportó el aislamiento de *T. cruzi* II en 3 de 6 cepas aisladas de niños con enfermedad de Chagas congénita en el departamento de Boyacá (Pavía et al., 2009), lo cual confirma la circulación de *T. cruzi* II en Colombia. Población mediante la realización de serología en el universo de menores de 15 años en municipios donde ha habido riesgo de transisión vectorial en los últimos años. Los laboratorios de salud pública y los grupos de epidemiología de las entidades territoriales tienen un papel preponderante en la ejecución de dichas acciones

Detección precoz de mujeres embarazadas o mujeres en edad fertil con enfermedad de Chagas en fase crónica Las acciones de detección precoz de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil seropositivas tiene un triple propósito. Por una parte preveer medidas para el tratamiento precoz del producto del embarazo, ante la posibilidad de ocurrir transmsión transplacentaria En segundo término la posibilidad de prevenir posibles casos congénitos en embarazos posteriores y por otra parte la posibilidad de captar un caso crónico de corta evoución que puede beneficiarse de tratamiento etiológico y/o de manejo clínico preventivo del compromiso cardíaco. Por este motivo la serología para infección por T. cruzi debe hacer parte de los exámentes de rutina en el estudio prenatal en las áreas de alto riesgo y en cualquier región del país en mujeres embarazadas que reunan los siguientes criterios:

- Residencia en area rural de municipios localizados por debajo de 2.000 msnm
- Condiciones de vivienda propicias para la infestación por triatominos
- Antecedentes familiares de enfemedad de Chagas

La detección precoz de casos crónicos con cardiopatía incipiente El paciente con cardiopatía chagásica incipiente puede, en muchos casos, beneficiarse del inicio precoz de tratamiento con medicamentos que mejoran la función cardiovascular y, dependiendo del caso, incluso pueden beneficiarse de tratamiento etiológico. La detección precoz de estos casos se logra si los pacientes tienen acceso a los procedimientos adecuados de diagnóstico serológico y estudio clínico desde un momento temprano en su contacto con los servicios de salud. El escenario es diferente al de los casos agudos y los niños en fase crónica, una vez que, en virtud de los procesos migratorios dentro del país, el contacto del adulto crónico con los servicios no necesariamente ocurre en la zona endémica. La realización de la serología (4.2) en primer término, y posteriormente el estudio

cardiovascular de los pacientes seropositivos, (7.1, 6.2) son los elementos que el Sistema debe garantizar.

Se identifican tres tipos de pacientes en este grupo:

1. Pacientes con diagnóstico serológico, que hacen contacto con el Sistema, pero en quienes no se estudia debidamente la cardiopatía
2. Pacientes con estudio serológico incompleto (pacientes descartados como donantes en los bancos de sangre)
3. Pacientes con factores de riesgo epidemiológico que no son captados por el Sistema La situación de los pacientes del primer subgrupo se analiza en detalle en 6.2 y en principio no constituye un desafía en términos de diagnóstico serológico sino con relación a la calidad de la atención.

El segundo grupo se refiere a completar el proceso detección precoz de la enfermedad en las personas seropositivas en los tamizajes serológicos realizados por los bancos de sangre, el Sistema tiene que disponer mecanismos para completar el estudio de dichas personas y garantizar acceso a la atención que requieran. Las personas deben ser debidamente informadas sobre el significado de una serología positiva y deben ser orientadas para confirmación serológica por los LDSP. Una vez confirmado el caso, las aseguradoras deben garantizar los procedimientos para estudio clínico y la atención especializada (medicina interna) según se requiera, de acuerdo a las conductas que se recomiendadn en el 6.1 y 6.2.

Finalmente, el tecer subgrupo hacer referencia a la detección precoz de infección crónica con T. cruzi en adultos jóvenes y menores con factores de riesgo. A nivel de la atención individual, según criterio médico, se recomienda

aprovechar el contacto de las personas con el sistema de salud para detectar mediante una serología con ELISA una posible infección por T. cruzi en las personas que reunan los siguientes factores de riesgo:

- Residencia en area rural de municipios localizados por debajo de 2.000 msnm
- Condiciones de vivienda propicias para la infestación por triatominos
- Antecedentes familiares de enfemedad de Chagas

Los pacientes con ELISA positivo deberán tener acceso a la segunda prueba serológica y en caso de esta ser positiva, al estudio clínico de acuerdo a las conductas definidas en 6.1 y 6.2

4 Diagnóstico

4.1 Métodos de diagnóstico

4.1.1 Métodos parasitológicos directos

Los exámenes parasitológicos son aquellos en los que la presencia del parásito es detectada mediante observación directa. Están particularmente indicados en el diagnóstico de la fase aguda e incluye los siguientes métodos:

Detección de los trypanosomas en fresco: es la primera alternativa de diagnóstico directo por ser rápida, simple, costo efectiva y más sensible que el extendido. El parásito puede ser detectado por su motilidad. Lo ideal es que el paciente esté febril en el momento de la toma de la muestra. La sangre debe ser colocada entre lámina y laminilla y debe examinarse un minimo de 200 campos en 400X. Si es negativo debe repetirse diariamente, examinándose varias preparaciones. Puede ser necesario incluso al realización de 5 o más

preparaciones diarias. El anexo 2 presenta en detalle los procedimientos de laboratorio para el diagnóstico parasitológico y serológico de la enfermedad de Chagas.

Métodos de concentración: estos exámenes presentan mayor sensibilidad y están recomendados cuando el exámen directo en fresco sea negativo. En la fase aguda (que es cuando están indicado el diagnóstico parasitológico) ante la presencia de síntomas por más de 30 días estos deberán ser los métodos seleccionados. Los métodos son Strout, microhematrocrito y creme leucocitário.. En el método de Strout se usa sangre venosa, en tubo seco, sin anticoagulante, dejando que coagule y centrifugando a baja rotación durante 1 -2 minutos para separar el coágulo. El suero, conteniendo leucocitos, plaquetas e algunos glóbulos rojos es entonces centrifugado a mayor rotación (600g) por 5 minutos, para concentrar los parásitos en el sedimento (Guhl, 2001). El sedimento es observado entre lámina y laminilla en busca del *T. cruzi*. En el método del microhematrocrito se cargan con sangre varios capilares heparinizados y se llevan a centrifugación por algunos minutos en bajas rotaciones. Los capilares se cortan en la interfase glóbulos-plasma para exámen entre lámina y laminilla al microscopio. (el corte de los capilares implica riesgo de contaminación en el procedimiento). El método del creme leucocitario consiste en la centrifugación de la sangre con anticoagulante y la búsqueda de los parásitos en el creme formado en la interface del sedimento de los eritrocitos y el plasma Gota gruesa o extendido: aunque tiene una sensibilidad inferior con relación a los métodos ya descritos, las preparaciones con colorantes son importantes para la comprobación de características morfológicas del parásito, especialmente en áreas donde la infección por T. rangeli también está presente. La gota gruesa es además útil en regiones donde se sospecha que pueda haber al mismo tiempo transmisión de malaria y transmisión de la enfermedad de Chagas. La

realización de la gota gruesa como rutina en estas regiones para el diagnóstico de malaria en febriles puede detectar casos agudos de enfermedad de Chagas

4.1.2 Métodos parasitológicos indirectos

Los métodos parasitológicos indirectos son el xenodiagnóstico y el hemocultivo. En la fase aguda de la enfermedad, cuando la parasitemia es importante, la sensibilidad de estos métodos es semejante a la de los métodos directos, pero en la fase crónica, cuando es difícil la observación de los parásitos en la sangre, estos métodos son más sensibles. El principio en los dos casos es mejorar la sensibilidad mediante la multiplicación de los parásitos en el vector (xenodiagnóstico) o en un medio de cultivo apropiado (hemocultivo).

Cualquiera de los dos procedimientos sin embargo está limitado a laboratorios especializados y tienen poca utilidad en la práctica, debido a que la serología positiva es suficiente criterio para la confirmación diagnóstica. Algunas situaciones en que estos métodos, o la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) tendrían indicación son:

- Necesidad de confirmación de casos agudos negativos en los métodos parasitológicos directos (repetidos) y no conclusivos desde el punto de vista serológico, siempre que la confirmación tenga implicaciones clínicas y epidemiológicas importantes.
- Pacientes crónicos inmunosuprimidos en riesgo, o con sospecha de reactivación de la infección y por lo tanto en quienes la confirmación de la infección va a definir conductas clínicas (4.2)Error! Bookmark not defined.. En estos pacientes las pruebas serológicas pueden ser no conclusivas debido a la inmunosupresión.

- Casos crónicos muy excepcionales, con serologías discordantes o no conclusivos, en los que haya relevancia clínica o epidemiológica en la confirmación
- Recien nacidos de madre chagásica seropositiva, con cuadro clínico compatible y pruebas directas negativas, en quienes es necesario lograr una definición diagnóstica antes de los 6 meses en que puede hacerse la confirmación serológica (en estos casos la única alternativa entre estas técnicas es el PCR, no siendo posible la realización de xenodiagnóstico y hemocultivo, debido a las cantidades de sangre requeridas).

- Situaciones exepcionales en las que tenga relevancia clínica la confirmación de fracaso terapéutico.

Xenodiagnóstico: usa el triatomino como medio de reproducción de los parásitos presentes en la sangre. Los insectos criados en laboratorios son colocados en cajas en el antebrazo del paciente, dejándolos durante 30 minutos para que se obtengan la sangre. Después de 30 – 60 días se examina el contenido intestinal de los triatominos en búsqueda de los parásitos en formas epimastigotas y tripomastigotas metacíclicas. Este método no se recomienda para los servicios de salud y su realización es solo posible en algunos centros de investigación. Alternativamente puede realizarse el llamado xenodiagnóstico artificial, que consiste en que la sangre del paciente es extraída por venopunción, heparinizada y colocada en recipientes mantenidos a la temperatura corporal y con membranas finas de latex, a través de las cuales los insectos se alimentanError! Bookmark not defined.. La sensibilidad varía mucho y depende especialmente de la fase de la enfermedad y del tiempo de infección. En la fase aguda la sensibilidad debe ser de 100% , mientras en fase crónica en general se acepta que no es mayor del 50 %.

Hemocultivo: para el hemocultivo se emplean medios líquidos tales como LIT (triptosa de infusión de hígado) o BHI (infusión cerebro-corazón). La sensibilidad es semejante a la del xenodignóstico, pero en nuestro medio en general se considera que no es superior a 40% en la fase crónica (100% en la fase aguda). La realización de hemocultivos de forma seriada aumentan la positividad de la técnica, sin embargo la variabilidad en positividad es importante entre regiones, lo que probablemente refleja la diferente constitución genética de las cepas de T. cruzi (Chiari et al 2005) El tiempo en que normalmente el hemocultivo se positiviza es de 30 – 60 días.

La Reación en Cadena de la Polimerasa (PCR): Esta técnica se basa en la amplificación de fragmentos de minicírculos de ADN del cinetoplasto, ó de otros ácidos nucléicos del parásito. La positividad del PCR en la fase crónica es semejante a la del xenodiagnóstico y el hemocultivo, sin embargo, en experiencias en las que el PCR se ha realizado de foma simultánea con los otros dos métodos, ha demostrado tener una sensibilidad superior (Chiari et al 2005. Al igual que lo que ocurre con los otros métodos la negatividad en la fase crónica no es en si debida a una baja sensibilidad de la técnica para la detección de los parásitos en sangre, sino un resultado dependiente de la presencia intermitente del parásito en sangre que dependen del ciclo biológico y de los cambios en la relación parásito – hospedero en el tiempo(Chiari et al 2005) .

4.1.3 Diagnóstico serológico

Los métodos serológicos son la esencia del diagnóstico de la infección en la fase crónica. En una etapa inicial de la infección, los anticuerpos contra el *T. cruzi* son de la clase IgM, siendo reemplazados gradualmente por IgG.

Detección de anticuerpos IgG: El diagnóstico de la Enfermedad de Chagas en fase crónica se hace a través de la presencia de anticuerpos IgG anti *T. cruzi*, detectados al menos por dos técnicas serológicas de principios diferentes de preferencia con titulación, pueden ser empleadas dos de las siguientes tres técnicas

1. Ensayo inmunoenzimático (ELISA): títulos positivos mayor o igual a dos veces el valor del punto de corte de la densidad óptica. En general el fabricante de los estuches diagnósticos indica cómo definir la zona límite o zona gris donde se ubican las muestras indeterminadas. Cuando no existe tal orientación se recomienda considerar como indeterminadas las muestras con valores de densidad óptica en el intervado entre 10 y 20% por debajo y por encima del punto de corteError! Bookmark not defined. Las muestras indeterminadas deben ser remitidas a laboratorios de referencia para ser procesadas por otras técnicas.

2. Inmunofluorescencia indirecta (IFI): títulos positivos mayor o igual a 1:32.

3. Hemoaglutinación indirecta (HAI): dependiendo del punto de corte señalado por la información tecnica del kit correspondiente Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

-Siempre el diagnóstico debe realizarse con dos de estas técnicas

-Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado.

-Se considera que la prueba de ELISA tiene una alta sensibilidad y por lo tanto se recomienda como la primera prueba a realizar en el proceso de confirmación diagnóstica.

-Falsos negativos pueden ocurrir con la técnica de ELISA y por lo tanto se recomienda que ante un paciente con importantes elementos clínicos y epidemiológicos para sospechar enfermedad de Chagas se debe continuar con el estudio serológico con la segunda prueba

-En la fase aguda, el uso de la IgG para diagnóstico requiere de dos muestras de sangre que permitan comparar la seroconversión (pasar de negatividad a positividad) o la variación en tres títulos serológico (IFI) con intervalo de mínimo 21 dias entre una muestra y la otra

4.2 Enfoque del diagnóstico según la fase y la forma de la enfermedad

En la fase aguda el *T. cruzi* está comúnmente presente en la circulación periférica durante seis a ocho semanas después de la infección. El abordaje inicial es la búsqueda de los parásitos con el examen en fresco, en caso de ser negativo se debe seguir con métodos de concentracion como microhematocrito o Strout, si la sospecha persiste, en caso de negatividad, se deben repetir los examenes en dias sucesivos según explicado en 3.1.1. De forma simultánea se debe proceder con las pruebas serológicas para la detección de serovonverción o variaciones en los títulos de IgG según explicado en 3.1.2. La IgM está indicada pero no está disponible en Colombia. Ante la negatividad de examenes directos, si es posible, se puede intentar la detección del parásito con xenodiagnóstico y/o hemocultivo.

La fase crónica de la enfermedad se caracteriza por parasitemia subpatente en sangre periférica y altos títulos de anticuerpos específicos IgG. En la práctica clínica no interesa en esta fase la detección directa del parásito, por lo tanto el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgG de acuerdo a los

criterios descritos en 3.1.2. En casos especiales, ante una serología dudosa en un paciente donde la definición diagnóstica tenga implicaciones de manejo, puede intentarse la detección del parásito por hemocultivo o xenodiagnóstico, o mediante PCR. En cualquiera de los casos esta alternativa requiere de un laboratorio especializado que en el País funcionan en algunos centros de investigación(Anexo) y en el Instituto Nacional de Salud.

En la infección congénita el diagnóstico comienza con el diagnóstico de la infección en la madre. Como la infección materna es un caso crónico, la confirmación en la madre es serológica (IgG) según lo descrito en 3.1.2. Una vez confirmado el diagnóstico en la madre, el siguiente paso es tratar de detectar el parásito en el recién nacido mediante los métodos parasitológicos (3.1.1). Si el diagnóstico de la madre se conoce desde antes del
parto, debe obtenerse sangre del cordón umbilical al momento del parto para realización de los métodos directos y de concentración. Si es negativo en sangre del cordón o si la sospecha surge después del parto, la búsqueda debe hacerse en sangre venosa. Si el recién nacido es positivo en los exámenes directos, debe ser sometido al tratamiento etiológico (4.1). Si la infección no se diagnostica en este momento, el hijo de la mujer seropositiva deberá ser examinado con serología (IgG) a los seis y a los nueve meses de nacido. Anticuerpos IgG pueden estar presentes antes de este periodo, pero pueden haber pasado de la madre, por eso el diagnóstico al inicio debe ser con métodos directos y la recomendación de verificar su presencia a los 6 y a los 9 meses para poder basar el diagnóstico en la serología. Si la serología es negativa se descarta la transmisión vertical.

Los casos seropositivos a los seis meses deberán recibir tratamiento etiológico considerando la elevada tasa de cura en esta fase (item…..). Los casos de

pacientes en fase crónica que cursan con situaciones de inmunodepresión por enfermedades coexistentes, son susceptibles a presentar una reactivación de la infección. En estos casos el diagnóstico es posible mediante la observación directa del parásito en sangre periférica, en liquido cefalorraquídeo o en otros fluídos. El diagnóstico entonces se basa en los métodos directos. Ante la negatividad de los exámentes directos y la necesidad de confirmar el diagnóstico, puede recurrirse incluso a la realización de PCR en el fluído corporal correspondiente, por ejemplo en líquido cefalorraquídeo (la meningoencefalitis chagásica aguda es el cadro descrito con mayor frecuencia en los casos de reactivación). La serología deberá siempre realizarse, pero puede no ser positiva en estos casos.

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas en el sistema de salud y Red de Laboratorios

La confirmación de la infección por el T. cruzi requiere que el Sistema de Salud disponga de la capacidad de diagnóstico por laboratorio en las diferentes niveles de la Red de Servicios.

En el primer nivel de complejidad se debe estar en capacidad de realizar las pruebas directas para diagnóstico de casos agudos (diagnóstico parasitológico) y la toma de sangre para la realización de pruebas serológicas. Todos los pacientes con sospecha de infección por T. cruzi deben tener acceso, en el marco del POS, al estudio serológico completo para confimación de la infección. Desde la atención en el primer nivel de complejidad el POS debe garantizar la realizción de las dos pruebas necesarias para la confirmación diagnóstica. La prueba de ELISA se recomienda como el método inicial y siendo positiva, el sistema debe garantizar la realización de la segunda prueba (generalmente IFI).

El ELISA debe estar disponible en los laboratorios de las IPS y en caso de hospitales locales donde no esté disponible, deben adoptarse procedimientos para garantizar un adecuado manejo del material para la realización de la serología. La confirmación mediante la IFI deber ser también garantizada por el POS como procedimiento del primer nivel de complejidad, pero es realizada en los Laboratorios Departamentales de Salud Pública o en el Insituto Nacional de Salud.

En los hospitales de segundo y tercer nivel también debe tenerse la capacidad de realizar la detección, por métodos directos del parásito en otros fluídos corporales como liquido cefalorraquídeo o líquido pericardico, en casos de sospecha de reactivación de la infección en pacientes inmnosuprimidos. De igual forma la obtención y manejo adecuado de muestras de estos fluídos para envío a laboratoios de referencia, cuando se requiera la realización de cultivos o PCR. La realización del PCR en este grupo específico de pacientes debe ser también cubierta por el POS ya que es en muchos casos la única prueba que puede orientar una conducta en el manejo de estos pacientes.

En cumplimiento de la resolución 04547 de 1998 los laboratorios departamentales de salud pública (LDSP) deben estar en capacidad de realizar la técnica de IFI para diagnóstico de ifección por T. cruzi. El anexo… presenta la lista de laboratorios de salud pública acreditados para realización de la técnica de IFI y los laboratorios de referencia y centros de investigación que apoyan a la Red en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas y que pueden apoyar la realización de cultivos y/o PCR. Los LDSP, en coordinación con el INS deben también garantizar la realización de pruebas serológicas serologías para detección de IgM ante la sospecha de un casos agudo de enfermedad de

Chagas. Así como apoyar a las IPS en la confirmación por métodos directos de estos casos.

El Instituto Nacional de Salud y los Centros Especializados (Anexo) apoyan la Red en los siguientes procedimientos cuando sean necesarios:

- Serología por inmunofluorescencia indirecta IFI para confirmación diagnóstica
- Confirmación serológica en casos discordantes
- Realización de títulos de IFI para monitoreo de respuesta terapéutica
- Hemocultivos en casos agudos o cronicos o cuando se requiera
- Xenodiagnóstico
- Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)

Calidad del diagnóstico serológico

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en fase crónica es en muchas ocasiones estigmatisante y trae una serie de implicaciones personales que pueden deteriorar la calidad de vida del paciente así no haya compromiso clínico. Por lo tanto la emisión de un diagnóstico debe hacerse solo cuando confianza en la calidad de los procedimientos. Falsos positivos también pueden llevar a la realización inecesaria de tratamiento etiológico, con medicamentos que tienen muchos efectos adversos.

Falsos negativos, por el contrario pueden privar a la persona del beneficio de terapia etiológica o de acceder a un programa de prevencón de daños cardiovasculares. La calidad del diagnóstico serológico por lo tanto es un tema de fundamental importancia. Los laboratorios departamentales de salud pública deben por lo tanto trabajar de forma coordinada con los laboratorio de las IPS para garantizar la pariticipación en un sistema de gestión de calidad.

Existen en el mercado Kits de ELISA para diagnóstico de enfermedad de Chagas. La adquisición y uso de dichos Kits , por parte de las IPS debe seguir las recomendaciones del INVIMA y del MPS. El uso de pruebas rápidas de diagnóstico debe seguir también las disposiciones establecidas por la autoridad reguladora en esta materia.

La legislación vigente en el país exige a los laboratorios clínicos de los Niveles I, II, III. Los laboratorios departamentales de salud pública y los laboratorios distritales de salud (LDS) realizar actividades de control de calidad, referencia y contrarreferencia para los exámenes de laboratorio de interés en salud pública mencionados en la resolución 04547 de 1998, entre los que se encuentra el diagnóstico de la enfermedad de ChagasError! Bookmark not defined.. El Instituto Nacional de Salud, como cabeza de la Red Nacional de Laboratorios, coordina las acciones de control calidad, por intermedio de los LDSP.

Con respecto a la detección del T. cruzi en gota gruesa en casos agudos, durante las acciones de rutina de diagnóstico de malaria, la competencia de los microscopistas para la detección de forma trypomastigotes de tripanosomatideos debe ser contemplada dentro de los procesos de capacitacón, evaluación y certificación de competencias. El MPS, en coordinación con el SENA y el INS biene adelantando un proceso para establecer estándares obligatorios de desempeño en el marco de los procesos de certificación de competencias laborales. Las IPS y entidades territoriales que desarrollen concursos para contratación de recurso humano deben adoptar dicha normatividad para garantizar la calidad del diagnóstico.

5 Tratamiento etiológico

El tratamiento etiológico en la enfermedad de Chagas se refiere al uso de medicamentos de acción tripanosomicida con el objeto de curar la infección. En la fase aguda el tratamiento etiológico está siempre indicado, busca evitar la progresión hacia la fase crónica, pero tiene como un primer objetivo evitar complicaciones inmediatas que pueden surgir por el compromiso de organos blanco durante esta fase de la enfermedad. La instauración del tratamiento etiológico, por lo tanto, en la fase aguda consituye una urgencia médica. En la fase crónica el uso del tratamiento, cuando indicado, busca evitar la progresión de la enfermedad hacia el daño cardiaco o digestivo (este último poco frecuente en nuestro medio) que pude ocurrir a mediano y largo plazo por la infección crónica con el *T. cruzi*.

5.1 Indicaciones

Las indicaciones para la administración del tratamiento etiológico en la enfermedad de Chagas son:

- Todos los casos en fase aguda de la enfermedad
- Infección congénita
- Pacientes menores de 18 años en fase crónica independiente de la forma clínica
- Paciente en fase crónica con reactivación de la infección debido a terapia inmunosupresora (pacientes sometidos a trasplantes) o por otras causas de inmunosupresión (VIH)
- Exposición accidental a material conteniendo formas vivas de *T. cruzi*

Clásicamente se ha reconocido la eficacia del tratamiento etiológico en la fase aguda de la enfermedad y durante mucho tiempo se consideró inútil el tratamiento con tripanosomicidas en la fase crónica. Evidencias surgidas en los

últimos años mediante el seguimiento de niños tratados con nitroimidazoles han llevado a un consenso sobre la indicación de tratamiento en niños en fase crónica. La eficacia del tratamiento en niños tendría que ver con el menor tiempo de convivencia con el parásito. La indicación de esta medida como conducta en salud pública tiene que ver además con la posibilidad de tratar personas en las que no se ha iniciado el daño en los órganos blanco y con la menor frecuencia de reacciones adversas del medicamento en los menores. Con respecto al tratamiento de los adultos en fase crónica no hay evidencias que garanticen el éxito del tratamiento y por el contrario esta bien documentada la mayor frecuencia de reacciones adversas. Si bien el acceso al tratamiento, debe ser una opción en el sistema de salud, la decisión de tratar debe ser a criterio médico en el análisis de cada caso en particular. Los pacientes que podría beneficiarse más de esta conducta sonlos casos con menor tiempo de exposición al parásito (menos de 15 años), sin daños graves ya instaudados en el corazón. No hay evidencia clínica que confirme que pueda haber regresión de lesiones inflamatorias debido a la infección por el *T. cruzi* y en general no se indica el tratamiento en fases avanzadas de la cardiopatía.

En el tratamiento de los casos crónicos deberá haber suficiente ilustración al paciente y acudientes (en el caso de niños), sobre las limitaciones y las reacciones adversas del tratamiento. Se recomienda que se deje constancia escrita de este consentimiento. 2 Cançado, R. Tratamento específico da doença de Chagas em fases aguda e crônica. Em Coura, J. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitarias. Guanaabara Koogan 2005 3 Cançado, R. Terapêutica específica. Em Dias, JC e Coura, J. Clinica e Terapêutica da Doença de Chagas. Editoria Fiocruz 1997.

5.2 Medicamentos y administración del tratamiento

El seguimiento del tratamiento debe realizarse bajo supervision medica con una frecuencia de contacto con el paciente de al menos una vez por semana buscando signos de intolerancia a la medicacion. Además, se recomienda efectuar un analisis de laboratorio previo al inicio del tratamiento, a los 20 dias de iniciado el tratamiento y una vez finalizado el mismo, que incluya : cuadro hemático con recuento de plaquetas, TGO y TGP, Nitrogeno ureico y creatinina.
El nifurtimox y el benzonidazol son las únicas drogas aceptadas internacionalmente El benzonidazol (comprimidos de 100 mg) se utiliza en una dosis 5-10 mg/kg/dia distribuida en dos o tres tomas durante el día (cada 12 o 8 horas), durante 60 días. Generalmente en los adultos se prescriben 5 mg /kg/ dia debido a mayor frecuencia de efectos adversos en este grupo. Los niños toleran mejor el medicamento, por lo tanto se pueden intentar la dosis próximas a los 10 mg/ kg / dia. La dosis máxima recomendada de benznidazol es de 300 mg por día. Para adultos con peso superior a 60 Kg se debe calcular la dosis total indicada y extender el tiempo de tratamiento más allá de los 60 días para no pasar los 300 mg/dia. Sin embargo el alto riesgo de polineuritis que ha sido observado con dosis totales mayores a 18 gramos2 (Cançado en Coura 2005) puede hacer con que el tratamiento deba limitarse a los 60 días.

El margen terapéutico en el benzonidazol es estrecho de forma que la dosis terapéutica no es en general fácilmente tolerada por los adultos, causando varias reacciones adversas, entre las cuales se destacan:

- Disturbios gastrointestinales como náuses, vómitos, anorexia y diarrea deben recibir tratamiento clínico sintomático
- La dermatitis surge en importante proporción de los pacientes adultos, en parte en dependencia de la dosis, entre el quinto y el décimo día de tratamiento.

Se trata de una erupción cutánea, morbiliforme o apenas eritematosa y pruriginosa, precedida de malestar e prurito difuso. Puede ser discreta o intensa extendiéndose a todo el cuerpo e incluso acompañados de edema , fiebre, inflamación ganglionar y dolores generalizada en articulaciones y músculos3 (Cançado en Dias y Coura 1997) Se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata como ocurre con algunos antimicrobianos. La elevada frecuencia del evento debe llevar a prevenir al paciente desde el inicio. La reacción es más frecuente e intensa con dosis altas, desaparece con la suspensión y aparece de nuevo con la ingestión del medicamento. Siendo leve, como ocurre en aproximadamente 20% de los casos el tratamiento puede ser continuado. En menos de 5% de los casos el exantema es moderado y re recomienda la interrupción temporal del tratamiento, prescripción de antihistaminicios o corticoides (en general prednisolona 20mg/dia) a criterio médico y reintroducción del tratamiento de acuerdo a la tolerancia clinica. En los casos de mayor intensidad (<1%) el tratamiento debe ser interrumpido y el paciente hospitalizado. El prurito, la deshidratación y la descamación cutáneas pueden ser manejadas complementariamente con pomadas a base de corticoide y lociones hidratantes después de la pomada, dos veces al día. El Nifurtimox produce menos efectos dermatológicos.

 El benznidazol puede producir depresión de la médula ósea, caracterizada por granulocitopenia, en especial neutropenia, que puede pasar desapercibida pero que puede lleva a agranulocitosis. Normalmente puede aparecer entre el dia 20º y 30º de tratamiento. Aunque la frecuencia es baja (<1%) es necesario vigilar este evento con la realización de leucometrias de control durante el tratamiento y el paciente debe ser advertido sobre la necesidad de contactar inmediatamente al médico en casos de dolor de garganta y fiebre y suspender temporalmente el medicamento hasta la valoración médica. Casos de púrpura trombocitopénica también han sido descritos (Cançado en Dias e Coura 1997) 3

 La neuropatía periférica es dosis dependiente y puede causar gran sufrimiento al paciente. Con dosis diarias de 8 mg por kilo de peso corporal por más de 30 días ocurre gran riesgo de polineuritis, en especial si la dosis total del tratamiento pasa los 15 gramos. Algunas veces puede aparecer hasta una semana después de finalizado el medicamento. Los síntomas iniciales pueden ser incomodidad al lavarse las manos con agua fria o al cortarse las uñas. Con la interrupción del tratamiento la regresión de los síntomas es lenta. El algunos pacientes con síntomas graves, puede permanecer cierto grado de parestesia, con dosis altas, pudiendo incluso resultar en lesión ireversible, un aspecto importante a tener en cuenta ante la prescripción innecesaria del medicamento). A diferencia de la dermatitis y la agranulocitosis, la neuritis ocurre al final del tratamiento y puede ser evitada. El Nifurtimox también está asociado con efectos colaterales semejantes.

 Ageusia (disminución o perdida del sentido del gusto) puede aparecer tambien al final del tratamiento, su ocurrencia es rara (0.5% de los casos) e implica interrupción del tratamiento. El nifurtimox (comprimidios de 120 mg) se utiliza en los adultos en una dosis de 5-8 mg/kg/dia, durante 60 días en tres o dos tomadas diarias (cada 8 o 12 horas) y en los niños se prescribe en dosis de 10 mg/kg/dia, durante 60 días. Las reacciones adversas y la toxicidad son semejantes a las del Benznidazol, pero con menos tolerancia digestiva, con anorexia, pérdida de peso significativa y distúrbios psíquicos.

Una medida que puede ser útil para disminuir el riesgo aparición de efectos indeseables, es iniciar gradualmente el medicamento, de forma que el primer dia se administre 1/4 de la dosis óptima. El segundo y tercer dia dar la mitad de la dosis óptima y el cuarto dia llegar a la dosis maxima; a partir de alli, administrar asi hasta terminar el tratamiento Se debe recomendar la suspensión de la

ingesta de bebidas alcohólicas por riesgo de efecto antabuse y ninguno de los dos medicamentos debe ser prescrito en mujeres embarazadas o en mujeres en edad fértil con posibilidad de quedar en embarazo durante el tratamiento. También están contraindicados en trastornos neurologicos, hepaticos o renales severos

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) deben ser notificadas de acuerdo a lo establecido en 8.3, cumpliendo así con las disposiciones del INVIMA y el Ministerio de la Protección Social. En el Anexo…. se presenta una tabla que resume las características y la conducta a seguir ante las principales reacciones adversas.

5.2.1 Esquemas de tratamiento en casos especiales Infección congénita

En todos los casos en que se demuestre infeccion congenita existe indicacion para administrar tratamiento tripanocida. Se utiliza nifurtimox o benzonidazol iniciando 5 mg/kg/dia dosis progresivas durante seis dias hasta llegar a la dosis de 10 mg/kg/dia por 60 dias, administrando el medicamento despues de las comidas. Se deben seguir las mismas consideraciones del paciente cronico en cuanto al seguimiento clinico y de laboratorio durante y despues del tratamiento
Reactivación por inmunosupresión En pacientes crónicamente infectados con el T. cruzi, que estén cursando procesos de inmunodepresión, como los portadores de neoplasias hematológicas, usuarios de medicamentos inmunodepresores o coinfectados con el virus HIV, puede haber reactivación de la enfermedad de Chagas, que debe ser confirmada por examenes parasitológicos directos en sangre periférica, otros fluídos o en tejidos (como anotado anteriormente, puede ser necesario la realización de PCR). Ante la evidencia de reactivación, el

tratamiento etiológico está indicado por 60 días, pudiendo ser necesario extenderlo a 90 días.

Infección accidental

Se trata esencialmente de accidentes de laboratorio donde haya riesgo de infección con material conteniendo formas vivas de *T. cruzi*, tales como accidentes perforo-cortantes o contacto con mucosas con material de muestras de cultivo, insectos vectores, animales de laboratorio infectados, muestras de pacientes sospechosos de elevada parasitemia y material de autopsias. El tratamiento debe ser iniciado inmediatamente después del accidente considerado de riesgo elevado. Antes de iniciar el medicamentos deber recolectarse sangre para comparación con pruebas serológicas a ser realizadas en el seguimiento posterior. El tratamiento con benzonidalzol debe ser a una dosis de 7-10 mg / kg, durante 10 dias. Accidentes con sospecha de alta carga parasitaria deben ser tratados durante 30 días. En situaciones de riesgo mínimo, como por ejemplo, el contacto con sangre de paciente en fase crónica, la profilaxis con medicamento no está indicada. En estos casos se recomienda solo tomar meustra de sangre para comparación con futuras serologías de control. Ante una eventual positivizacón serológica debe iniciarse cuanto antes el tratamiento.

5.3 Evaluación de la respuesta al tratamiento

Siendo el objetivo del tratamiento etiológico eliminar o reducir la carga parasitaria en la infección por el *T. cruzi*, la eficacia del tratamiento debería ser verificada mediante la negativización definitiva postratamiento de los exámenes parasitológicos y serológicos. La baja sensibilidad de los métodos

parasitológicos, xenodiagnóstico y hemocultivo (especialmente en la fase crónica), sin embargo y la limitación de su uso solo en laboratorios especializados, han llevado a que el criterio de negativización parasitológica no sea usado en la práctica clínica, si bien, el hallazgo del parásito en cualquier momento posterior al tratamiento si va a indicar fracaso terapéutico.E l criterio de cura usado en la clínica es entonces la negativización serológica, que consiste en resultados negativos en por lo menos dos reacciones serológicas convencionales, consecutivas como las de IFI (considerando como positivo titulos mayores e iguales a 1:16) y HA indirecta (vs ELISA??), realizadas semestral o anualmente. Se entiende que una condición obligatoria antes del inicio del tratamiento ha sido la realización de dos serologías convencionales que han confirmado la infección por el T. cruzi. Se sugiere sin embargo, antes del inicio del tratamiento realizar una nueva toma de sangre que pueda ser debidamente conservada en los laboratorios de referencia para evaluaciones posteriores en las variaciones de los títulos. El tiempo necesario para la negativización es variable dependiendo de la fase de la enfermedad, siendo de aproximadamente 1 año en la infección congénita, de 3-5 años para personas tratadas en la fase aguda, de 5 – 10 años para pacientes crónicos recientes y más de 20 años para pacientes que han permanecido infectados por muchos años. En la fase crónica se espera que en caso de éxito del tratamiento, ocurra una disminución progresiva en los títulos serológicos y si esta reducción se da de forma persistente y en más de tres diluciones se considera sugestivo de un futura negativización.

La eficacia del tratamiento en la fase aguda es ampliamente reconocida y se considera que es de 100%. En enfermedad congénita el comportamiento de la infección es semejante y la respuesta al tratamiento también es de negativización completa y persistente en las pruebas parasitológicas y

serológicas, siempre que el tratamiento sea realizado precozmente. En una serie de pacientes seguidos por 20 años se observó que en los pacientes tratados después de los 3 años de edad la eficacia no fué elevada (*Moya P, 1997).*

L*a* evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanomicida en pacientes con infeccion cronica por *T. cruzi* en terminos de desenlaces clinicos es limitada en cantidad y calidad. Los datos disponibles senalan que estos agentes reducen significativamente la carga parasitaria (solo tres ensayos clinicos con resultados homogeneos) (65-67). Aunque los resultados en desenlaces "sustitutos" (marcadores de carga parasitaria) son convincentes, los resultados en desenlaces clinicos son inciertos, no significativos estadisticamente, heterogeneos a traves de los estudios y provenientes de estudios de cohortes (66). Los estudios que asocian los marcadores de carga parasitaria y desenlaces clinicos, corresponden a estudios de cohorte con problemas metodologicos que limitan su validez interna y con ello el nivel de evidencia y grado de recomendación que se puede derivar de los mismos. En sintesis, en los casos crónicos, la evidencia actual solo permite la recomendación de tratamiento tripanomicida con el proposito de reducir la carga parasitaria pero todavía es incierto el beneficio con relación al pronóstico clínico.

Suministro de medicamentos y acciones en salud pública con respecto al tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Con respecto al acceso al tratamiento parasitológico se identifican tres sicuaciones principales que los diferentes actores deben reconocer para un manejo racional del medicamento y garantizar una respuesta efectiva del Sistema de Salud en este tema en virtud del tipo de respuesta y la urgencia en el manejo que cada caso requiere :

1. El tratamiento etiológico en la fase aguda de la enfermedad de Chagas es una urgencia médica que requiere que exista un stock pemanente de medicamentos tripanosomicidas (benzonidazol o nifurtimox) en cantidades adecuadas a cargo de los Centros Reguladores de Urgencias en todos los departamentos. Estos CRU deben coordinar con las oficinas de Epidemiología de los Departamentos y Distritos, la adopción de mecanismos efectivos para el envío inmediato de medicamentos a los municipios. En regiones donde hay antecedentes recientes de casos agudos o en municipios donde persiste infestación intradomiciliar de viviendas por T. cruzi o que están caracterizados como de alto riesgo de transmisión vectorial es necesario que haya stock mínimo permanente de medicamentos o garantía de acceso inmediato.

2. El consenso de los últimos años sobre el beneficio que los niños en fase crónica puede obtener del tratamiento etiológico, ha llevado a que la detección masiva de niños seropositivos potenciales beneficiados del tratamiento, sea una tarea hoy proritaria en departamentos y municipios donde exista actualmente transmisión o donde haya habido transmisión vectorial en los últimos años.

3. La indicacion de tratamiento etiológico en adultos en fase crónica es motivo de controversia devido a incertidumbre sobre el efecto parasitológico del tratamiento en estos casos y el beneficio clínico cuando hay un daño cardiaco ya instaurado. Sin embargo todas las situaciones deben ser evaluadas individualmente. La adecuada racionalización del uso de tratamiento etiológico en estos casos requiere de un trabajo de educación médica que involucra al nivel nacional, universidades, las entidades territoriales, aseguradoras e instituciones prestadoras de servicios, especialmente en las zonas con mayor población de seropositivos.

Acceso al tratamiento etiológico

El Ministerio de la Protección Social adquiere los medicamentos tripanosomicidas y los distribuye por medio de las Secretarias Departamentales y Distritales de Salud. En los casos agudos tiene que haber a nviel de cada departamneto, una estrategia para garantizar la disponibilidad rápida del medicamento y en los municipicos tiene que haber un stock mínimo permanente. Dicho stock de emergencias debe responder también rápidamente a las urgencia relaconadas con reactivaciones en trasplantados y eventuales accidentes de laboratorio. Para las campaña de detección y tratamiento de niños tiene que haber un plan de acción elaborado por la Insitutición en coordinación con la Secretaria Departamental de Salud y el Laboratorio Departamental de Salud Pública. Finalmente, las Secretarias Departamentales de Salud deben manejar un stock para el tratamiento de los pacientes crónicos a los que se les prescribe tratamiento en el contexto de la atención individual. En estos casos la IPS y el médico tratante tramitarán ante la Entidad Territorial la solicitud del medicamento mediante un formato único nacional. El suministro delmedicamento ser hará a la IPS o al médico tratante y en estos casos está sujeto al compromiso de garantizar el adecuado seguimiento del paciente de acuerdo a un protocolo nacional establecido por el Instituto Nacional de Salud.
En todos los casos objeto de tratamiento, sean agudos o crónicos, el paciente debe ser incluído en un Registro Nacional que se actualizará con base en las solicitudes de medicamento tramitadas con las Secretarias Departamentales o Distritales de Salud.

El seguimiento del protocolo de manejo difundido por el INS junto con el Registro Nacional permitirá monitorear el desarrollo de este importante componente del Programa en el país.

A continuación se destacan para cada uno de los actores del Sistema, las funciones que deben desarrollar para que los personas con enfermedad de Chagas en el país obtenga el mayor beneficio posible del tratamiento etiológico:

Ministerio de la Protección Social: adquisición y distribución de tripanosomicidas, distibución de guias y recomendaciones técnicas, diseño de planes y estrategias para la detección rápida y tratamiento etiológico de niños, diseño de disposiciones para mejorar el acceso a servicios en adultos con enfemedad en fase crónica de poca evolución, coordinación intersectorial y con instituciones académicas Secretarias Departamentales y municipales de Salud: mantener stock de medicamentos adecuados y diseñar estrategias para suministro oportuno en todo el departamento, coordinar estrategias para la detección rápida y tratamiento de niños seropositivos, gestión con aseguradoras y IPS, diagnóstico y seguimiento de casos desde el laboratorio departamental de salud pública, Entidades administradoras de planes de beneficio de salud: Estas entidades deben gestionar ante las Secretarias Departamentales de Salud, los medicamentos para tratamiento etiológico de los casos que cumplan con las indicaciones según establecido en esta Guía. El diagnóstico y tratamiento parasitológico de los niños menores de 18 años seropositivos es una acción que requiere la elaboración de planes municipales y departamentales, de realización a corto y mediano plazo, con la participación de estas Entidades como responsables de la población afectada. Para los no afiliados el diagnóstico será asumido por las secretarias de salud departamentales a cargo del PIC.

Instituciones Prestadoras de Servicios: Identificar y notificar oportunamente los casos de enfermedad de Chagas que pueden beneficiarse de tratamiento etiológico e instaurar y acompañar la terapia siguiendo las recomendaciones de esta Guía.

Coordinar con aseguradoras, secretarias municipales y departamentales de salud acciones de búsqueda activa para detección de niños seropositivos que puedan benficiarse de tratamiento etiológico.

La relevancia de las acciones masivas de diagnóstico de niños en las zonas endémicas se reduce cada día, en virtud de que el tratamiento tiene sentido hacerlo cuando hay poco tiempo de exposición al parásito y cuando no se ha instaurado el daño cardíaco. Los niños que hoy serían buenos candidatos para beneficiarse de esta medida, en unos años no lo serán más y una proporción de ellos habrán comenzado a desarrollar lesiones irreversibles. La búsqueda activa de estos casos es una estrategia necesaria y urgente a ser instaurada con el concurso de todos los actores involucrados.

6 Estudio y manejo del pacientes en fase aguda

El diagnóstico de la infección por *T. cruzi* se debe sospechar en todo paciente con síndrome febril y antecedentes epidemiológicos que caracterizen una situación de riesgo de transmisión vectorial, como el conocimiento del vector, las características de la vivienda, la procedencia de un municipio considerado en riesgo de transmsión. Ante la posibilidad de tratarse de un caso de transmisión oral, debe indagarse, además, sobre la ingesta de alimentos que puedan haber sido contaminados con heces de triatominos y la posibilidad de haber otras pesonas con sintomatología semejante. Debido a que en lo casos de transmisión oral la convivencia con triatominos es también determinante, los antecedentes de vivienda y exposición a ambientes con triatominos domiciliados son igualemnte importantes. Con relación a otras vías de transmisión se debe explorar sobre el antecedente de transfusiones o sobre la posibilidad de una infeccion accidental en trabajadores de la salud. Ante un recién nacido deberá

indagarse sobre el antecedente de enfermedad de Chagas en la madre. El Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad de Chagas (citar) define adecuadamente los factores de riesgo y las definiciones de caso.

Una vez confirmado el diagnóstico, de acuerdo con los procedimientos indicados en 4.1.1 y 4.1.3, debe iniciarse cuanto antes el tratamiento etiológico siguiendo la dosificación y consideraciones hechas en 5.2. El tratamiento de la infección por el *T. cruzi* debe acompañarse del estudio del compromiso de los órganos blanco y las complicaciones. Por lo tanto, de forma simultánea con el inicio del tratamiento etiológico, y de acuerdo con los hallazgos clínicos, el estudio del caso debe incluir una serie de exámentes paraclínicos. La tabla 1 presenta los examenes más frecuentemente realizados en el estudio de los casos en fase aguda (OPS, 2009.).

Tabla 1. Examenes paraclínicos para estudio del caso de Enfermedad de Chagas en fase aguda (OPS 2009)

Exámen Hallazgos

Cuadro hemático completo y con plaquetas puede observarse leucopenia o leucocitosis discreta, con desviación a la izquierda, asociada a linfocitosis, así como eventual anemia hipocrómica y velocidad de eritrosedimentación moderadamente aumentada. En casos graves puede ocurrir plaquetopenia y leucopenia moderada

Uroanalisis util para verificar sangrado por vias urinarias

Pruebas de función hepática las aminotransferasas frecuentemente aparecen elevadas. Bilirrubinas totales y fracciones, pueden estar alteradas, con o sin ictericia visible.

El tiempo de pro trombinapuede estar prologado sugiriendo daño hepático.

Radiografía de torax en los casos agudos la cardiomegalia puede ser debida a miocarditis o derrame pericárdico. Los campos pleuro-pulmonares generalmente están limpios, pudiendo ocurrir derrame pleural en caso de insuficiencia cardíada congestiva

Electrocardiograma en la fase aguda son sugestivo los signo de sufrimiento miocárdico, con alteraciones de la onda T, aumento del intervalo PR, taquicardia sinusal y bajo voltaje del QRS. Extrasístoles ventriculares y bloqueos AV o intraventriculares avanzados son raros y de mal pronóstico. El ECG se normaliza en algunos meses con el tratamiento específico o por la evalución de la enfermedad.

Pruebas de coagulación deben ser realizadas siempre que estén disponibles, especialmente en casos que haya compromiso hepático importante o manifestaciones hemorrágicas.

Endoscopia digestiva alta indicada en casos de dolor epigástrico intenso y refractario al tratamiento específico o ante manifestaciones como hematemesis, melena, vómitos persistentes, disfagia o anemia.

Estudio ecocardiográfico con doppler recomendado en casos con compromiso cardíaco en razón de la elevada frecuencia de derrame pericárdico.

Examen del líquido cefalorraquídeo: debe realizarse en casos que presenten signos y síntomas de meningoencefalitis (convulsiones, estupor, compromiso de conciencia o coma). Generalmente aparece limpio, con pequeño aumento de células y con la glucosa y proteínas en niveles normales.

Pudiéndose identificar el parásito por exámen directo o aislarlo mediante cultivo en el medio adecuado. El tratamiento etiológico debe abortar la evolución clínico patológica con regresión del proceso inflamatorio por la muerte masiva de parásitos sanguíneos e intracelulares (*Dias, JC., Macedo V. en Coura 2005)*. De forma simultánea deberán tomarse las medidas necesarias para garantizar el manejo adecuado y oportuno de las posibles complicaciones en el nivel de complejidad adecuado.

7 Estudio y manejo del paciente en la fase crónica

La morbilidad y mortalidad de la enfermedad en fase crónica es casi exclusivamente cardiovascular en zonas endémicas de tripanosoma zimodema tipo I, prevalente al norte de la línea ecuatorial. Se sabe que 30% de los sujetos seropositivos desarrollarán cardiopatía. La mortalidad anual varía según las cohortes analizadas oscilando entre 2 y 7% anual en población general seropositiva, hasta 40% anual en pacientes con cardiopatía seguidos en Instituciones de atención terciaria. Este escenario convierte la enfermedad en un enorme problema de salud pública y en generadora de la cardiopatía más agresiva por encima de la enfermedad coronaria. De otra parte los reportes de implante de desfibriladores implantados en Latinoamérica muestran que un 25% son implantados (casi exclusivamente como prevención secundaria de muerte arrítmica y sin uso de guías para prevención primaria) por enfermedad de Chagas, lo que la convierte en una entidad de alto costo.

Hasta la presente guía básicamente existían dos formas en la que se identificaba y se iniciaba el estudio del paciente chagásico crónico. La más frecuente en nuestro medio es la identificación de pacientes por el desarrollo de síntomas cardiovasculares (dolor torácico atípico, palpitaciones ó clínica de falla cardiaca) que los lleva a consultar al servicio de salud. Desafortunadamente con frecuencia estos pacientes tienen considerable grado de cardiopatía cuando son estudiados por primera vez para enfermedad de Chagas. El otro contexto en que se daba el estudio del paciente chagásico crónico, es por el hallazgo incidental de una serología positiva con motivo de tamizaje a donantes en bancos de sangre, en estudios sero-epidemiológicos, en el estudio de familiares de casos crónicos y ocasionalmente en el marco de la investigación de casos agudos. Las anteriores serían la única forma de detectar a un sujeto en fase indeterminada o forma cardiaca incipiente lo cual es absolutamente insuficiente si consideramos que históricamente menos del 1 a 2% de la población tiene actitud de donante en nuestro país. Luego la probabilidad de detectar tempranamente una adecuada proporción de sujetos indeterminados para implementar intervenciones que tengan un real impacto en carga de enfermedad es ínfima.

Desafortunadamente la mayor parte de estos sujetos por diferentes razones de todas formas quedan sin intervención. Bajo este raciocinio y adoptando medidas mundialmente aceptadas en prevención y detección temprana de otros tipos de cardiopatías, esta guía considera prioritario (bajo consenso de expertos) la detección activa y precoz, intervención y seguimiento a sujetos en fase indeterminada o con fases tempranas de compromiso cardiaco para su estudio, estratificación y si corresponde intervención.

De esta manera se recomienda que cualquier sujeto procedente de zona endémica que cumpla alguno de los siguientes requisitos deba ser llevado a

realización de una serología con ELISA para detección de enfermedad de Chagas:

1. Reconocimiento de convivencia con el vector.
2. Haber vivido en vivienda “chagásica” (Techo de palma y paredes o piso de barro)
3. Antedecente familiar en primer grado de serología positiva o enfermedad de Chagas Si la prueba es negativa se sugiere realización de una segunda prueba de tamizaje con IFI. Si resultará positiva se requeriría de una tercera prueba de conciliación. En este grupo hay pacientes que, dependiendo del tiempo probable de infección, podrían beneficiarse de tratamiento etiológico y/o de medidas clínicas que pueden prevenir mayor compromiso cardiovascular o mejorar la calidad de vida. El primer paso en el estudio de estos pacientes, después de la confirmación con doble técnica serológica (4.1.3) es la realización de electrocardiograma en reposo y radiografía de tórax. De esta forma, junto con una cuidadosa anamnesis y examen físico es posible la clasificación del caso como en forma indeterminada o en forma cardíaca de la enfermedad. Los pasos siguientes y mayores orientaciones sobre el abordaje de los pacientes en fase crónica se describen a continuación de acuerdo a si se trata de la forma indeterminada, la forma cardíaca, o excepcionalmente en nuestro medio, la forma digestiva de la enfermedad.

7.1 Forma indeterminada

Por definición el paciente en forma indeterminada es asintomático y en principio no debe tener afección de un órgano particular por la enfermedad. En este sentido se considera en general que los pacientes en fase indeterminada son de “buen pronóstico” en la evolución de la enfermedad y se manejan expectantemente. Esto sigue siendo cierto si se está seguro que el paciente es

realmente asintomático y no tiene compromiso de órgano blanco por la infección; sin embargo hoy es claro que bajo los criterios clásicos de definición de la forma indeterminada (2.2.1) puede ocurrir que en algunos pacientes esté progresando una afectación cardíaca incipiente de sintomatología inespecífica y sean clasificados como “indeterminados”, dada la poca expresión clínica del daño y las limitaciones del ECG y la Rx de tórax.

La definición es crítica pues la conducta, de no continuar con el estudio del paciente por considerarlo “inderterminado”, debe ser siempre derivada de una cuidadosa anamnesis y exámen físico, análisis minucioso del ECG y eventualmente en casos de sospecha de un ecocardiograma que defina si hay o no compromiso cardiaco ya que la radiografía de tórax es muy poco sensible.

La detección temprana de anormalidades contráctiles del ventrículo izquierdo, aunque mínimas, pueden tener implicación pronóstica, constituyendo un factor precoz de depresión contractil global del ventrículo (Marin-Neto e 2002) Pacientes con compromisos incipientes en la función ventricular, así no presenten otras alteraciones que se hagan manifiestas en el ECG, podrían obtener beneficio de manejo médico como el uso de IECA o bloqueadores beta-adrenérgicos.

Esta forma crónica incipiente especialmente en sujetos jóvenes es susceptible de ser modificada con intervención farmacológica tripanocida, su papel en fases mas tardías de la enfermedad está por definirse pues a pesar de evidencia indirecta a favor de disminución en la progresión de la cardiopatía y seronegativización en el largo plazo hasta ahora está en curso el primer experimento clínico controlado metodológicamente adecuado (estudio Benefit) que definirá si pacientes en fase incipiente de la forma crónica de la enfermedad,

pero infección no reciente, se benefician masivamente de intervención etiológica. Entre tanto se considera que los pacientes con evidencia de daño cardíaco incipiente son buenos potenciales candidatos para tratamiento etiológico y queda a criterio clínico la intervención, especialmente en sujetos que tengan menos tiempo de infección (personas con edad menor a 30 años, por ejemplo), hasta tanto se tenga evidencia del estudio Benefit que permita recomendarl la intervención de forma sistemática Si, por el contrario, el paciente cumple a rigor con la definición de la FI, es decir es completamente asintomático y no presenta anormalidades a un examen físico cuidadoso, ni al estudio electrocardiográfico, se considera que se trata de una persona que no requiere ningún tipo de manejo médico.

El paciente debe ser informado sobre la benignidad de su cuadro clínico, la imposibilidad de donar sangre u órganos, sobre la posible sintomatología que puede llegar a presentar más adelante y orientado a consultar nuevamente en caso de presentarla y la necesidad de una evaluación de control anual con electrocardiograma así persista asintomático. Finalmente, de acuerdo a los criterios definidos en esta Guia (5.1) sobre tratamiento etiológico, deberá definirse una conducta al respecto.

La persona que cursa en la FI de la enfermedad, e incluso pacientes con alteraciones muy incipientes, apenas detectables con otros métodos diagnósticos, como alteraciones en la contractilidad segmentar, no deben se estigmatizados desde el punto de vista laboral. Por otra parte, la infección crónica con el T. cruzi, con forma indeterminada de la enfermedad, no debe interferir, per se, en el manejo de otras posibles enfermedades crónicas coexistentes, sin embargo, cuidados especiales hay que tener con las personas

que deban ser sometidas a inmunosupresión o que desarrollen enfermedades que lleven a este estado.

Hay poca evidencia en la literatura sobre el riesgo, en términos de evolución hacia forma cardíaca, que representa para una persona en fase indeterminada el hecho de continuar expuesta a nuevas infecciones por *T. cruzi*. Sin embargo se asume que la infecciones repetidas deben favorecer la progresión de la enfermedad, por lo tanto la detección de pacientes con esta forma de enfermedad debe desencadenar también acciones de salud pública, de investigación de caso y control vectorial para interrumpir la transmisión vectorial.
7.2 Forma cardiaca La presencia de alteraciones electrocardiográficas es generalmente el punto de partida en el estudio del chagásico crónico. La relevancia del ECG radica en que el pronóstico del paciente chagásico con ECG normal es semejante al de la población general y en que la realización periódica de este examen puede dectectar la evolución hacia la forma cardiaca. Para guiar el estudio y manejo del paciente chagásico con compromiso cardiaco, esta Guía presenta un flujograma (Figura 1) que orienta sobre la secuencia de exámenes y conductas de manejo, partiendo de la identificación de un paciente seropositivo.
Es recomendación de esta Guía que todo paciente seropositivo, con clara sintomatología cardiovascular (palpitaciones, disnéa, síncope), debe tener acceso a valoración por un especialista en medicina interna (o un cardiólogo) independiente de los hallazgos electrocardiográficos.

El factor pronóstico más importante en la cardiopatía chagásica crónica es la disfunción sistólica global del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma, por tratarse de un método no invasivo y de fácil ejecución, es el examen de elección para identificar marcadores importantes sobre los estados de la cardiopatía.

El reconocimiento de los casos con disfunción ventricular izquierda entre la numerosa población de personas con la enfermedad de Chagas es un desafío para el sistema de salud (Perez A, et al.),. Esto es importante porque esas personas son candidatos a tratamiento preventivo con medicamentos (IECA y/o betabloqueadores), capaces de retardar el aparecimiento de los síntomas en presencia de disfución ventricular izquierda global (SOLVD 1992.) y tienen efectos benéficos clinicos y hemodinámicas en pacientes con cardiopatía chagásica (Roberti RR, J 1992, Khoury AM et al 1996, Hunt SA et al 2001)

El flujograma propuesto en esta Guía (Figura 1), incorpora los aportes de la ecocardiografia en la clasificación de la ICC, reconoce las ventajas pronósticas de una detección precoz del daño y los beneficios que se pueden obtener del uso temprano de medicamentos como los IECA y los betabloqueadores. Este abordaje plantea que el pronóstico individual del chagásico crónico puede mejorar si hay un acceso más temprano a atención especializada.

El flujograma orienta hacia un abordaje del chagásico crónico con ECG alterado, donde se diferencian 4 grupos iniciales de pacientes dependiendo del tipo de alteración en el ECG en reposo. Tres grupos con alteraciones muy carácterísticas de enfemedad de Chagas y alteraciones que en diferentes series de pacientes han mostrado estar relacionadas con evolución hacia empeoramiento del daño. Ante pacientes en cualquiera de estos tres grupos la recomendación es orientar el caso hacia una atención especializada donde pueda ser evaluado con Ecocardiograma, y Holter o prueba de esfuerzo, para valoración de la FEVE (ecocardiograma) y la gravedad de las arritmias (Holter o PE). Los hallazgos de estos exámentes y la presencia o no de cuadro clínico de ICC orientarán el manejo apartir de este punto (6.2.1 y 6.2.2). Pacientes con ecocardiograma normal y sin presencia de arritmias ventriculares que tengan

implicación clinica, no requerirán manejo desde el punto de vista cardiovascular y recibirán instrucciones para continuar siendo evaluados periódicamente y orientaciones sobre restricciones para donación de sangre, trasplante de organos igual que en la forma indeterminada. Muchos de estos pacientes pueden ser también candidatos para tratamiento etiológico.

El cuarto grupo de pacientes en la clasificación inicial basada en los hallazgos electrocardiográficos, corresponde a aquellos con alteraciones inespecíficas, que si bien son comunes en la infección crónica por *T. cruzi*, son hallazgos que con alguna frecuencia se pueden encontrar también en la población general (alteraciones inespecíficas en la repolarizacion, bloqueo aurículo ventricular de primer grado, bradicardia sinusal con frecuencia cardiaca mayor de 40 latidos por minuto, bajo voltaje o bloqueo incompleto de rama derecha). Estos pacientes podrían beneficiarse del estudio con ecocardiograma y Holter o PE, pero en estos casos la realización de estos exámenes puede quedar a criterio del especialista (medicina interna), en virtud de los hallazgos clínicos, sintomatología, actividad laboral de cada caso. De igual forma se trata de un grupo que pueden beneficiarse de tratamiento etiológico, especialmente si son niños o adultos jóvenes. Gran parte de la personas en fase crónica pertenecen a este grupo, siendo muchas de estas inadecuadamente estudiados y excluidos de alternativas terpéuticas por no tener acceso a atención adecuada.

7.2.1 Manejo de la insuficiencia cardíaca en la cardiopatía chagásica crónica

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el chagásico crónico busca reducir los síntomas, retardar la evolución de la disfunción ventricular y prolongar la sobrevida. En los estados asintomáticos o leves de la IC (Tabla 2), se pretende retardar la evolución de la enfermedad. Por la elevada frecuencia de fenómenos

congestivos sistémicos, está recomendado dieta hiposódica y restricción hídrica rigurosa, principalmente para los pacientes en las clases funcionales más avanzadas. La actividad física también se recomienda, de forma individualizada, de acuerdo con el grado de IC y la edad. Los diuréticos son fundamentales para controlar la retención hídrica y consecuente hipervolemia, reduciendo la congestión sistémica y con potencial para disminuir la dilatación del ventrículo derecho y del grado de insuficiencia tricuspidea. La furosemida debe ser usada en dosis de 40 – 320 mg/dia. El digital está reservado para pacientes sintomáticos o con arritmias supraventriculares, sin embargo hay que estar atento por el riesgo de intoxicación y agravamiento de los disturbios de conducción. En la etiopagogenesis de la IC en la cardiopatía chagásica está demostrada la participación de la activación del sistema neurohormonal, mediado por el accionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona. Los inhibidores de esta enzima (IECA) han demostrado efectos benéficos con relación a reducción de síntomas y modificación del perfil neurohormonal. Los IECA deben ser usado en dosis optimizadas y obedeciendo los mismos principios observados para los pacientes no chagásicos. La espironolactona también está indicada en pacientes sintomáticos y posiblemente pueda tener un efecto adicional en reducir la formación de fibrosis. Debido a que la activación adrenérgica también hace parte de la etiopatogénesis, algunos estudios con metoprolol y carvedilol han mostrado efectos benéficos en téminos de mejora funcional y aumento de la fracción de eyección. (Almeida, D. 2004).

Hay controversia acerca de la utilidad de la terapia de resincronizacion cardiaca en el paciente chagásico y se escapa del objetivo del presente documento una amplia revision en el tópico. Como guia general se recomienda por ahora la utilizacion de terapia de resincronizacion cardiaca solo en aquellos pacientes

chagásicos que cumplan a cabalidad con los criterios clínicos establecidos para otras cardiopatías.

La condición de bloqueo de rama derecha es reconocida como un factor de menor respuesta a la interveción, sin embargo los casos deberan ser evaluados individual e integralmente siendo criterio clínico del cardiologo la definición de la intervención

7.2.2 Manejo de las arritmias

Las arritmias ventriculares son muy frecuentes y variadas en el paciente con cardiopatía chagásica y tienen una alta correlación con muerte súbita y otros desenlaces como falla cardiaca por su alta frecuencia en algunos pacientes y eventos tromboembólicos. El control clínico de las mismas depende de un adecuado manejo de la falla cardíaca y del uso principalmente de betabloqueadores y amiodarona. En pacientes con función ventricular conservada puede ser útil la propafenona, pero no es frecuente su uso en esta condición por la el frecuente compromiso de la fracción de eyección en el paciente chagásico. El manejo de la muerte súbita y la estratificación de riesgo en cardiopatía chagásica aunque debe ser similar al empleado para las demás cardiopatías desafortunadamente no lo es. Los pacientes con eventos de muerte súbita arrítmica por arritmias ventriculares malignas, taquicardia ventricular sostenida sincopal o que genere inestabilidad hemodinámica son candidatos a implante de un cardiodesfibrilador como prevención secundaria de muerte súbita arrítmica sino tienen otras comorbilidades que reduzcan su pronóstico de vída a menos de 1 año.

De otra parte todo paciente chagásico con o sin arritmias ventriculares debe ser estratrificado para prevención primaria de muerte súbita con ecocardiograma. Pacientes con fracción de eyección menor al 35% y que tengan concomitantemente extrasistolia ventricular muy frecuente y especialmente antecedente de sincope o taquicardia ventricular no sostenida deben ser considerados para implante de cardiodesfibrilador si no tienen falla cardiaca avanzada refractaria al manejo médico, consumo de oxigeno menor a 10 ml/Kg/min, o hipertensión pulmonar severa. Los pacientes con clase funcional IV deben ser evaluados minuciosamente como candidatos a transplante cardiaco y considerar su real beneficio de intervención con desfibrilador.

En pacientes con fracción de eyección mayor al 35%, y según el contexto clínico se puede considerar la realización de estudio electrofisiológico para evaluar la inducibilidad de arritmias sostenidas o colapsantes que indiquen el implante del dispositivo. En pacientes con función ventricular mayor al 40% con arritmias ventriculares muy frecuentes, taquicardia ventricular no sostenida sintomática o taquicardia ventricular sostenida y en aquellos con frecuentes descargas del desfibrilador la ablación con sistema de mapeo tridimensional para modulación del substrato arritmogénico esta indicada.

Los betabloqueadores y la amiodarona son utiles clínicamente pero insuficientes como tratamiento para prevención de muerte súbita, por lo tanto en ese contexto serán solo coadyuvantes del manejo del paciente, siguiendo los esquemas convencionales de seguridad en el manejo de pacientes crónicamente con amiodarona.

Arritmia supraventricular

No es infrecuente la presentación de arritmias auriculares en especial extrasistolia auricular frecuente, taquicardia auricular y flutter auricular. Curiosamente la fibrilación atrial no es tan frecuente y tiende a presentarse asociada a cardiomegalia pronunciada.

En cualquiera de estos casos interesa el control de la frecuencia ventricular, lo que se puede lograr con medicamentos que retrasen el paso del impulso por el nodo AV, siendo una opción los digitálicos y el carvedilol en presencia de insuficiencia cardíaca, y los betabloqueadores convencionales y bloqueadores del calcio (verapamilo y diltiazem) en los casos en que la función ventricular es normal.

Bradiarritmias

El tratamiento de las bradiarritmias no difiere de las recomendaciones para cardiomiopatias de otra naturaleza y es usualmente realizado con el implante de marcapaso permanente. Las principales indicaciones para el implante del marcapaso incluyen el bloqueo AV completo persistente, bloqueo AV completo paroxístico, bloqueo AV de segundo grado Mobitz II o Mobizt I sintomático (48, 50, 52).

7.2.3 Tromboembolismo

Los fenómenos tromboembólicos son la tercera causa de morbimortalidad en los pacientes con enfermedad de chagas. Por tanto debe considerarse estratificación del riesgo en todos los pacientes. Todo paciente con evidencia de cardiopatía debe estar antiagregado con aspirina y otro antiagregante en caso de intolerancia o contraindicación. Sujetos con historia de tromboembolismo previo, regiones acinéticas o discinéticas, disfución ventricular, fibrilación auricular, con evidencias ecocardiográficas de trombo mural, tienen indicación de anticoagulación formal. Dichas indicaciones deben ser individualizadas en función decircunstancias sociales de cada paciente (acceso a servicios para seguimiento de la anticuagulación, comprensión de riesgos y recomendaciones, acceso geográfico dificil, aspectos etnico-culturales)

7.3 Forma digestiva

El estudio del paciente con forma digestiva de la enfemedad de chagas se enfoca especialmente en el megaesófago y en el megacolon que son las manifestaciones más importantes. Si bien esta forma de la enfermedad no es tan frecuente en Colombia, como lo es en el sur del continente, la posibilidad de estas manifestaciones debe hacer parte de la evaluación del paciente. El diagnóstico del megaesófago es principalmente radiológico, pero es recomendable la realización de endoscopia, pues permite descartar otros procesos patológicos que pueden simular acalasia (especialmente neoplasias de la región cardiotuberositaria) (*De Rezend, J et al en Dias e Coura 1997*). La Manometría se utiliza en servicios especializados para diferenciar la acalasia de otras alteraciones motoras y para medir la presión del esfínter inferior.

Dependiendo del grupo de megaesofago y de las manifestaciones clinicas puede proponerse el tratamiento clinico en las formas incipientes, hasta el tratamiento quirúrgico en las formas evolucionadas. El tratamiento clinico consiste en medidas higienico-dieteticas, como una correcta masticacion, evitar los alimentos frios o muy calientes y comidas en la noche. Como tratamiento sintomatico se usan drogas relajantes del esfínter inferior, como la nifedipina (10 mg sublingual, 45 minutos antes de las comidas) o el dinitrato de isosorbide (5mg sublingual, 15 minutos antes de los alimentos). El efecto benéfico de estos medicamentos se limita a su periodo de acción y comúnmente se acompaña de efectos colaterales como cefaleas. Su uso, por consiguiente debe entenderse como paliativo y no como alternativa en sustitución a otras medidas terapéuticas.

Atención del paciente con cardiopatía chagásica crónica en el sistema de salud

La atención adecuada de los pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas requiere la adopción de protocolos de estudio y conductas de manejo, que iniciados precozmente, pueden mejorar la calidad de vida y la sobrevida de una porción importante de población adulta en las regiones endémicas.

Garantizar acceso a la atención especializada y a los métodos diagnósticos indicados:
Las aseguradoras e Instituciones Prestadoras de Servicios deben garantizar la atención por medicina interna y cardiología y los examenes de evaluacion funcional no invasivos necesarios para el estudio de la cardiopatía chagásica a todo paciente en fase crónica de la enfermedad de Chagas:

 Estudio inicial con ECG y Rx de torax a todos los pacientes con serología positiva

 Evaluación anual con ECG y Rx de torax a todos los paciente en fase indeterminada

 Evaluación inicial por internista o cardiólogo a todos los pacientes con ECG anormal, o pacientes con ECG normal pero con sintomatología claramente compatible con cardiopatía chagásica

 Estudio ecocardiográfico anual a todos los pacientes con forma cardíaca de la enfermedad de Chagas con alguna de las siguientes alteraciones o electrocardiográficas: BCRD (o con BDAS), EV aislada, monomórfica, BAV 2 Grado, Alteraciones primarias de la onda T, FC< 40, EV polimórficas o repetitivas, área eléctricamente inactiva, disfunción del nodo sinusal, Taquicardia Ventricular no sostenida, fibrilación auricular, Bloqueo auriculo ventricular completo, Bloqueo de rama izquierda o y según criterio médico en pacientes sintomáticos con alteraciones inespecíficas aisladas: bradicardia sinusal (FC<40), bajo voltaje, BIRD, BDAS, BAV de 1 grado, alteracones inespecíficas de ST-T.

 Realización de prueba de esfuerzo y/o Holter para el estudio inicial de pacientes con sintomatología de arritmias, en pacientes con hallazgos electrocardiográficos que requieran mejor estudio de las arritmias y en el seguimiento de pacientes con tratamiento antiarritmico en los que estén indicados estos exámenes.

 Estudio electrofisiológico de acuerdo a guías sobre este procedimiento. Garantizar acceso a medicamentos de uso crónico e tratamientos de alto costo:

 La gestión de los prestadores de servicios para mejorar el acceso del paciente al ecocardiograma en estados iniciales de la cardiopatía chagásica, permitirá que un grupo importante de pesonas se beneficien precozmente de tratamiento preventivo para la disfunción ventricular izquierda total con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betablocqueadores. La detección de estas personas entre la población de seropositivos es un desafío para el sistema pero constituye una de las pocas acciones de prevención secundaria que el Sistema puede ofrecer a la población con enfermedad de Chagas.

 Las mejoras en el estudio del paciente lleva también a inicio precoz de tratamiento médico para la insuficiencia cardíaca y las arritmias. El Sistema debe por lo tanto coordinar acciones para garantizar la oferta permanente de estos medicamentos (IECA, espironolactona, amiodarona) que por su uso crónico representan un alto costo para los estratos de la población más pobres que son los que generalmente están afectados por la ECh.

 La implantación de marcapaso permanente / cardiodesfibrilador implantable CDI) es la única alternativa de tratamiento para muchos pacientes crónicos en los que las bradiarritmias comprometen la calidad de vida y la sobrevida. Las aseguradoras deben adelantar gestiones junto con los prestadores de servicios para facilitar el acceso de este grupo de pacientes a este costoso tratamiento.

8 Manejo de la enfermedad de Chagas en el embarazo y de la infección congénita

8.1 Manejo de la mujer embarazada

La mayoría e las mujeres embarazadas con enfermedad de Chagas son asintomáticas uoligosintomáticas, siendo generalmente portadoras de la forma indeterminada o de una forma cardíaca incipiente. Los riesgos de embarazo en la mujer chagásica con cardiopatía dependen del estado funcional cardíaco, así como de la presencia y gravedad de las arritmias 4 (*SVS 2005)*. Las alteraciones cardiorespiratorias que normalmente acompañan al embarazo, en las mujeres seronegativas normalmente son bien toleradas, pero en las mujeres com cardiopatía chagásica pueden precipitar desconpensación e insuficiencia cardíaca. Las mujeres con insuficiencia cardíaca y /o arritmias deben ser debidamente informadas sobre los riesgos de quedar embarazadas. Las mujeres embarazadas en esas condiciones requieren acompañamiento y cuidados especiales por la posibilidad de agravamiento durante el embarazo.

Los programas de control prenatal en las áreas endémicas deben incluir la realización de serología para detección de infección por el *T. cruzi*, como parte de los exámenes de rutina. Las mujeres seropositivas, desde los primeros controles del embarazo deben ser estudiadas con electrocardiograma y ecocardiograma con doppler para evaluar los trastornos de la conducción, arritmias cardíacas, el estado de las cavidades y la función ventricular.

Sobre el uso de medicamentos de acción cardiovascular en la mujer embarazada con cardiopatía crónica, debe observarse con detalle las contraindicaciones absolutas del uso de los medicamentos durante el embarazo, debido al riesgo potencial de efectos en el feto.

8.2 Estudio y manejo de la infección congénita

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en la madre se basa en la serología convencional, pero en el recién nacido la verificación de una infección congénita se debe intentar en primera instancia por medio de exámenes directos y de cocentración (3.1.1) que demuestren la presencia de *T. cruzi*. El diagnostico del recién nacido puede hacerse directamente en el momento del parto buscando el parasito en sangre de cordón. En caso de que los exámenes parasitológicos sean negativos en el RN, se debe hacer seguimiento serológicos para búsqueda de anticuerpos IgG entre los seis y doce meses de vida. Si persisten los anticuerpos IgG positivos en ese rango de edad, se confirma el diagnostico de enfermedad de Chagas congénita y esta indicado el tratamiento. El abordaje del caso de transmisión congénita puede darse en dos situaciones:

 En el caso de mujeres en las que, durante el embarazo se conoce o se detecta la enfermedad de Chagas, la conducta es acompañar el embarazo y la condición clínica derivada del compromiso cardíaco según indicado anteriormente y deberán tomarse las medidas para que el estudio de la probable infección en el recién nacido se inicie desde el momento del parto, con la búsqueda de trypomastigotes en la sangre del cordón.

 En el caso de estar ante un recién nacido en quien se sospecha la infección por el *T.cruzi*, y en casos de no haber sospechado ni estudiado la enfermedad de Chagas en la madre, el abordaje comienza con la confirmación de la infección materna siguiendo los parametros de diagnostico previamente

establecidos para los casos indeterminados o cronicos. Siendo positiva la serología en la madre, el estudio de la infección en el recién nacido continuará según lo indicado anteriormente.

La infección en el recien nacido responde muy bien al tratamiento etiológico, por lo tanto una vez confirmada esta situación debe iniciarse inmediatamene el tratamiento según lo indicado en 4.1. Atención de la mujer embarazada con enfermedad de Chagas

Diagnóstico de la enfemedad de Chagas en la consulta prenatal En las zonas de riesgo de transmisión de Chagas o en áreas de departamentos donde se ha demostrado una importante prevalencia de enfermedad de Chagas en adultos, la serología para diagnóstico de la infección por el T. cruzi debe incorporarse entre los exámenes de rutina en el control prenatal. Las mujeres seropositivas deben ser evaluadas desde el punto de vista cardiovascular, de acuerdo a las recomendacones de esta guía para estudio de la fase crónica. El embarazo debe ser acompañado y deben tomarse las medidas para el estudio del recién nacido desde el momento del parto mediante el examen directo en sangre del cordón. La madre, dependiendo de su condición clínica podrá ser en el futuro, después de la lactancia, objeto de tratamiento etiológico.

9 Vigilancia en salud pública

La enfermedad de Chagas hace parte de los eventos de interés en salud pública que deben ser de obligatoria notificación y vigilancia en el País. El Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) que coordinan el Ministerio de la Protección Social y el Instituto Nacional de Salud, incluye procedimientos y

herramientas para la notificación y vigilancia de las fases aguda y crónica de la enfermedad de Chagas. En el año 2007 el SIVIGILA evolucionó de un sistema de notificación colectiva a un sistema de notificación individual de casos y desarrolló procedimientos e instrumentos para mejorar la vigilancia y el análisis del comportamiento de este evento en el País. Las recomendaciones disposiciones sobre vigilancia en salud pública de la enfermeda de Chagas están contenidas en el protocolo de vigilancia Epidemiologica (INS 2009)

9.1 Detección precoz e investigaciónes epidemológicas

Recomendaciones sobre la detección precoz de los casos de enfermedad de Chagas en las diferentes fases y formas fueron descritos premeditadamente al inicio de la Guía para enfatizar las medidas más importanes en la reorientación del abordaje de esta enfermedad en el País (citar arriba) . La detección precoz mediante estrategias específicas, como el estudio de todas las fiebres prolongadas de origen desconocido (para detección de casos agudos), la búsqueda de niños seropositivos (para instaurar tratamiento etiológico), la detección de embarazadas seropositias en el control prenatal; constituyen la mejor estrategia de vigilancia y de intervención a la vez. Un sistema eficiente de manejo de información fundado en el SIVIGILA, alimentado por los hallazgos de estas formas de vigilancia “activa” prodrá retroalimentar a su vez dichas acciones para logar un manejo más efectivo y eficiente de este problema. Orientaciones sobre las investigaciones de caso y la notificación se detallan el el Protocolo de vigilancia de la Enfermedad de Chagas (INS 2009).

9.2 Evaluación de la respuesta terapéutica en el tratamiento etiológico

La respuesta terapéutica en el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas es un componente importante de la vigilancia de este evento en el País,

dada la insuficicencia de información local que permita revisar y reorientar las politicas de tratamiento. En la fase aguda el registro de falla terapéutica es un hecho de importante connotación en terminos individuales y en salud pública. En la fase crónica, el registro sistemático de información sobre respuesta al tratamiento permitirá revisar y ajustar la recomendaciones de tratamiento y las necesidades de medicamentos. Para garantizar un adecuado manejo de información y un monitoreo sobre el uso de los medicamentos, el Ministerio de la Protección Social establecerá un protocolo único para el tratamiento etiológico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Chagas y una base de datos nacional con instrumentos y procedimientos para alimentación y consulta.

9.3 Vigilancia de efectos adversos al tratamiento etiológico

Los medicamentos usados para el tratamiento de la infección por el *T. cruzi*, tienen un margen terapéutico estrecho, con dosis tóxicas muy próximas a las dosis terapéuticas. En general se espera la ocurrencia de reacciones adversas en todos los pacientes, especialmente en los adultos. La vigilancia de las RAM reviste particular importancia en la vigilancia de esta patología en el país y para esto deben seguirse las disposiciones del INVIMA sobre farmacovigilancia. El anexo XX se presenta el instrumento establecido por el INVIMA para notificación de RAM. Además de esta notificación, que constituye una acción de carácter obligatorio para los prestadores de servicios, la vigilancia de las reacciones adversas al benzonidazole y el nifutimox, hará parte esencial de un protocolo único nacional que el MPS desarrollará para manejo y seguimiento de pacientes en tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas.

Implementación de acciones eficaces de vigilancia de la enfermedad de Chagas

La detección precoz de todas las formas de la enfermedad es la acción más importante a realizar en salud pública en la enfermedad de Chagas. La detección temprana reviste particular importancia en términos individuales en cualquiera de las formas, con implicaciones terapéutica y de pronóstico. Al comienzo de esta Guia, cuando se definen las formas clínicas de la enfermedad, se tratan en detalle las acciones de detección temprana y el papel de los distintos actores del Sistema, dependiendo de cada circunstancia. Todos los actores del sistema deben trabajar para implementar acciones de deteccion temprana junto con la adopción de procedimientos y criterios unicos de notificación de acuerdo a lo definido en el protocol de vigilancia del MPS. Estas acciones deben tener carácter de obligatorio cumplimiento El reciente desarrollo del SIVIGILA, hacia un sistema de notificación indivual, con automatización de la información en bases de datos es una fortaleza actual que es necesario implementar.

En el protocolo de vigilancia se establecen las responsabilidades de los distintos actores con respecto a la implementación del SIVIGILA y la notificación de la enfermedad de Chagas. En la medida que se incremente el uso del sistema, y se establezca una cultura de notificación y uso de la información, junto con un actuar decidido de las instituciones para realizar detección temprana, el país tendrá cada dia más elementos para orientar mejores políticas en la atención y control de esta enfermedad.

El tratamiento etiológico por otra parte requiere del desarrollo y adopción de un protocolo único nacional, con instrumentos y procedimentos para el seguimiento de los casos y la vigilancia de la eficacia terapéutica y las reacciones adversas. El MPS coordinará, junto con el Insituto Nacional de Salud, centros de investigación y otras organizaciones interesadas la implementación de una

estrategia nacional que permita dar cumplimiento a metas específicas y monitorear la eficacia terapéutica y las reacciones adversas a los medicamentos.

10 Bibliografia

Almeida, D. Insuficiencia Cardiaca na Doença de Chagas. Revista da Sociedade de Cardiologíado Rio Grande do Sul. Ano XIII nº 03 Set/Out/Nov/Dez 2004).

Cançado, R. Terapêutica específica. Em Dias, JC e Coura, J. Clinica e Terapêutica da Doença de Chagas. Editoria Fiocruz 1997.

Cançado, R. Tratamento específico da doença de Chagas em fases aguda e crônica. Em Coura,

J. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitarias. Guanaabara Koogan 2005

Chiari, E, Galvão LM, Silva, E. Diagnóstico Parasitológico e Caracterização Biológica, Bioquímicae Genética de Tripanossomas Parasitos do Homem em Coura, J. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, Guanabar Koogan. Rio de Janeiro 2005.

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Am Coll Cardiol, 2001. Web site: http://www.acc.org)

Cuervo P, Cupolillo E, Segura I, Saravia N, Fernandes O (2002) Genetic diversity of Colombian sylvatic *Trypanosoma cruzi* isolates revealed by the ribosomal DNA. Mem Inst Oswaldo Cruz 97:877–880.

De Rezend, J, O aparéelo Digestivo na Doença de Chagas – Aspectos Clínicos. en Dias, JC e Coura, J. Clínica y terapéutica de la enfermedad de Chagas. Editora Fiocruz 1997

Devia F (1999) Caracterización bioquímica de cepas de *Trypanosoma cruzi* del departamento de Santander y otros departamentos. Bogotá. Tesis de grado Magister en Microbiología. Universidad de los Andes

Dias JCP, Macedo V. Doença de Chagas. Coura. J. En Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitarias. Guanabara Koogan Rio de Janeiro 2005

Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions: the SOLVD Investigators N Engl J Med 1992; 327: 685-91.

Guhl, F , Nicholls, S. Manual de procedimientos para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. Universidad de los Andes. Bogotá 2001.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American

Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. Int J Cardiol. 1996; 57: 21-9.

Marin-Neto e cols Novos critérios para forma indeterminada de Chagas. Arq Bras Cardiol 2002; 79: 623-7)

Mejía-Jaramillo AM, Peña VH, Triana-Chávez O. (2009). *Trypanosoma cruzi*: Biological characterization of lineages I and II supports the predominance of lineage I in Colombia. Exp Parasitol. 121:83-91

Montilla MM, Guhl F, Jaramillo C, Nicholls S, Barnabé C, Bosseno MF, Breniere SF (2002) Isoenzyme clustering of trypanosomatidae Colombian populations. Am J Trop Med Hyg 66:394–400.

Moya P, Morti E. Doença de Chagas Congénica en Pinto JC, Coura J. Clinica e Terapéutica da doença de Chagas Editora Fiocruz. Rio de Janeiro. 1997

Organización Panamericana de la Salud. Doença de Chagas. Guía para la vigilancia, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro 2009)

Pavía PX, Montilla M, Flórez C, Herrera G, Ospina JM, Manrique-Abril F, Nicholls RS, Puerta JC

(2009). Caracterización molecular de 9 cepas de *Trypansoma cruzi* aisladas de casos de Chagas congénito en los municipios de Miraflores y Moniquirá, Boyacá. Memorias XIV Congreso Colombiano de Parasitología y Medicina Tropical. Biomédica, 29 (Suppl. 1): 179-180.

Perez A, et al. Valor do Estudo Radiológico do Tórax no Diagnóstico de Disfunção Ventricular Esquerda na Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol, volume 80 (nº 2), 202-7[1].

Pinto A, et al. Fase aguda da doença de Chagas na Amazonia brasileira . Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão entre 1998 e 2005. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41 (6)602-614 nov –dez 2008) Prata, A. Abordagem Geral do Paciente Chagásico en Dias, JC e Coura J)

Puigbo J, Giordano H, Suarez H. et al. Clinical aspects in Chagas disease. In: Modoery R.

Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires; 1992. p. 27-38 - citado en Rosas F, Vanegas D, Cabrales M. Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología. 2008

Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. Eur Heart J 1992; 13: 966-70. 19.

(Rosas F, Vanegas D, Cabrales M. Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología. 2008),

(Rosas F, Guhl F, Velasco V, Jumbo L, Jaramillo C, Rodríguez D, et al. Morbilidad de la enfermedad de Chagas en fase crónica en Colombia. Detección de pacientes chagásicos concardiopatía en un área endémica del departamento de Boyacá. Rev Col Cardiol 2002; 9: 349- 359

Secretaria de Vigilancia em Saúde do Ministerio da Saúde (Brasil). Consenso Brasileiro em oneça de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol 38 (Suplemento III), 2005

7. Ministerio de la Proteccion Social. Programa Nacional de Prevencion y Control de la Enfermedad de Chagas. Colombia 2002.

11. Chagas C: Nova tripanozomiae humana. Mem. Insti. Oswaldo Cruz; 1909: 16.-216.

12. Guhl F., Angulo VM., Restrepo M., Nicholls S., Montoya R., (2003) Estado del arte de la enfermedad de Chagas en Colombia y estrategias de control. Biomedica; 23 (Suppl. 1): 31-37.

13. Diaz JCP , Schofield CJ 1999. The evolution of Chagas Disease (American Trypanosomiais).

Control after 90 years since Carlos Chagas Discovery. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 94 (Suppl I): 103-122.

28. Iniguez Montenegro, C. Fase aguda de la Enfermedad de Chagas, signos y sintomas masllamativos. Rev. Med. Cordoba (Argentina) 1969: 57: 84.

29. Cancado, J.R. Forma aguda de la Enfermedad de Chagas en Brasil, Rev. Asoc.Med. Brasil. 1979; 25: 112.

30. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001; Sep; 1 (2): 92-100.

32. Anez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Gonzalez N, Ramirez JL, Guevara P,
Rivero C, Borges R, Scorza JV. Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. Am J Trop Med Hyg. 1999 Feb; 60 (2): 215-22.

33. Anez N, Crisante G, Rojas A, Carrasco H, Parada H, Yepez Y, Borges R, Guevara P, Ramirez JL.

Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela.Am J Trop Med Hyg. 2001 Sep; 65 (3): 227-32. 34. Parada H. Carrasco HA, Anez N Fuenmayor C et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: A clinical, parasitological and histopatological study. Int J Cardiol. 1997; 60:49-54.

39. Sosa S, Segura E. Tratamiento de la infeccion por Trypanosoma cruzi en fase indeterminada.

Experiencia y normativizacion actual en Argentina. En: Memorias: Curso taller internacional, control y manejo de la tripanosomiasis americana. Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Bucaramanga, julio 12 a 16 de 1999.

52. Angulo VM, Tarazona Z, Vega A, Velez ID, Betancourt J. Leishmaniasis, chagas y malaria. Guias practicas basadas en la evidencia. Ascofame-ISS. 1998.

56. Coura, J. R.; Pereira, J. B. A follow-up evaluation of Chagas disease in two endemic areas in Brazil. Mem Inst. Oswaldo Cruz 1984; 79 (Supl.): 107.

58. Macedo V. Forma indeterminada da doenca de Chagas. J Bras Med. 1986; 38: 34-40.

65. Villar JC, Villar LA, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Farmacos tripanocidas para la infeccion cronica asintomatica con trypanosoma cruzi. En: La Cochrane Library plus en español Oxford: Update Software.

66. Villar JC Schapachnik E, Freilij H, Altech J. Tratamiento de la enfermedad de Chagas ("treatment of Chagas' disease"). In: Doval HC, Tajer CD (eds) Evidencias en cardiologia 3. GEDIC. Buenos, Aires 2003.

67. Villar JC. Desenlaces clinicos de sujetos con infeccion cronica por trypanosoma cruzi tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanalisis de estudios observacionales. MEDUNAB 2002; 5 (15): 166-73.

70. Guimaraes A. C. Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiencia cardiaca:disfuncao
diastolica e sistolica. Arquitos Brasileiros de Cardiologia, 1988; 51: 93 - 98.

74. Rezende, J. M; Rassi, A. Manifestacoes digestivas na fase aguda da Doenca de Chagas, EnRaia, A. A.: Manifestacoes digestivas da molestia da chagas. Sao Paulo, sarvier, 1983; 97: 107.

76. Dantas, R. O; Godoy R. A; Oliveira, R. B; Menegheli, U. G; Troncon L. E. A. Cholinergic innervation of the lower esophageal sphincter in Chagas disease. Braz. J. Med. Bio. Res. 1987;20: 527.

79. Rezende, J. M.; Moreira, H. Megacolon chagasico. En Porto, J. A. F. Clinica das doencas inpruebainais. Liv. Atheneu, Rio de Janeiro, 1976: 451- 474.

97. Ministerio de Salud, Republica de Colombia, Resolucion 001738; junio 1995.

98. Beltran M, Raad J, Ayala M, Ching R. Tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, Colombia, 1995. Biomedica 1997; 17: 137-42.