



Guía 23
Guía de atención
de la enfermedad de Chagas

Jefferson Buendía
Revisor

Carlos Agudelo Calderón
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo
Coordinador

Hernando Gaitán
Coordinador

Pío Iván Gómez
Coordinador

Análida Pinilla Roa
Coordinadora

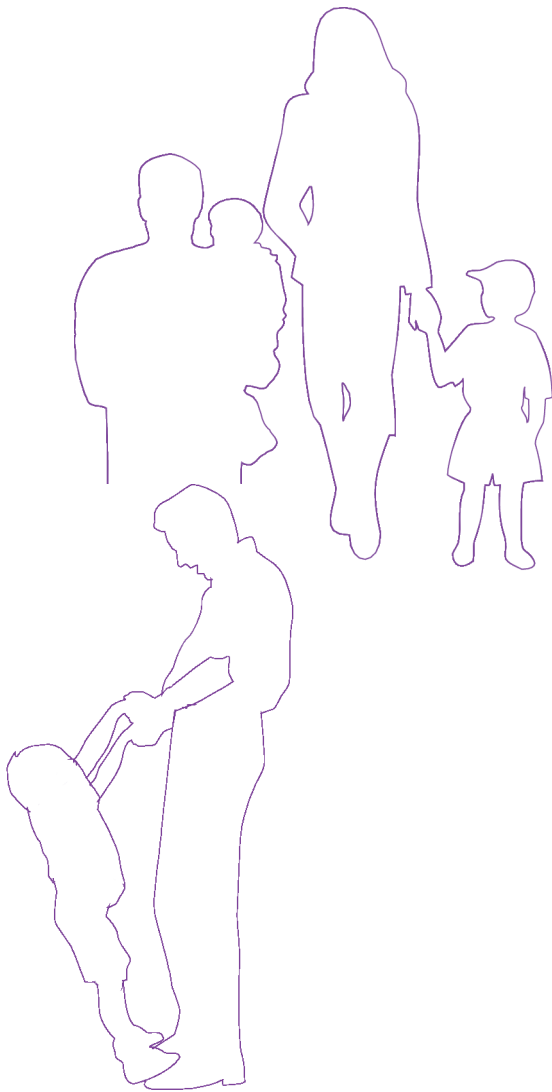
Juan Carlos Bustos
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez
Asistente de investigación

Francy Pineda
Asistente de investigación

Lista de participantes en la socialización

INSTITUCION	NOMBRE
Ministerio de la Protección Social	Adriana Cristina Pulido
Ministerio de la Protección Social	Julio César Padilla
Ministerio de la Protección Social	Jesús Chacón
Instituto Nacional de Salud	Carolina Flórez
Instituto Nacional de Salud	Zulma Ahumada
Instituto Nacional de Salud	Pilar Zambrano
Instituto Nacional de Salud	Santiago Nicholls
EPS Sánitas	David Llanos
Organización Panamericana de la Salud	Martha Saboyá
Sociedad Colombiana de Cardiología	Fernando Rosas
CIMPAT - Universidad de los Andes	Felipe Gulh
Cintrop	Víctor Ángulo
Universidad El Bosque	Hernando Matiz
Universidad de Antioquia	Gabriel Parra
Universidad Nacional	María Clara Echeverry
Universidad Nacional	Consuelo López
Universidad Nacional	Jenny Gaona
Universidad Nacional	Jefferson Buendía
Universidad Nacional	Claudia Sánchez



Contenido

	Página
1. Introducción.....	
2. Metodología	
3. Justificación	
4. Objetivo	
5. Epidemiología.....	
6. Definición y aspectos conceptuales	
7. Factores de riesgo	
8. Población objeto.....	
9. Características de la atención.....	
9.1 Fase aguda	
9.1.1 Diagnóstico de laboratorio	
9.1.2 Consideraciones generales de tratamiento	
9.1.3 Terapéutica.....	
9.1.4 Drogas de elección	
9.2 Fase indeterminada	
9.3 Fase crónica.....	
9.4 Chagas transfusional	
9.5 Chagas congénito.....	
10. Actividades de vigilancia en salud pública	
11. Flujogramas	
12. Cuadro de Evidencias	

I3. Bibliografía

I3. Cuadro de evidencias

Tablas y Figuras

Tabla I. Grados de recomendación y niveles de evidencia

Tabla 2. Clasificación clínica de la cardiomiopatía de chagas

Mapa I. Riesgo de transmisión de la enfermedad de chagas

Gráfica I. Imagen tomada de la biblioteca virtual de salud

Cuadro I. Paciente con enfermedad chagásica aguda

Cuadro 2. Cuadro de evaluación clínica cardiovascular
del paciente Seropositivo

Algoritmo paciente seropositivo

Algoritmo paciente fase crónica

Algoritmo diagnóstico y manejo de chagas congénito

1. Introducción

La enfermedad de Chagas (ECh) es el resultado de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. En Colombia, zona endémica para la enfermedad, existe al menos un millón de personas infectadas y tres millones en riesgo. Por lo anterior, el Ministerio de la Protección Social avaló la creación de una *Guía de atención de la enfermedad de Chagas* para el país.

Este conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia, permitirán a los diferentes usuarios tener información sobre la enfermedad, y las formas de diagnóstico y tratamiento para un adecuado manejo del paciente. Cada paciente debe ser evaluado en particular y el clínico definirá si requiere de evaluación y tratamiento por parte de otros especialistas.

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

2. Metodología

Se elaboró una estrategia participativa que incluyó la realización de búsquedas sistemáticas, analizando su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas y comisiones nacionales del mundo académico y del sector privado. Para la construcción de la Guía se consultaron las siguientes fuentes electrónicas de información biomédica: MEDLINE® (desde su aparición hasta junio del 2005), LILACS® (desde su aparición hasta junio del 2005), el COCHRANE Contro-

lled Trials Register (CCTR, Número I, 2000). Asimismo, la búsqueda se complementó con una manual en artículos de revisión recuperados de revisiones sistemáticas, narrativas y los consensos de la OPS. Para minimizar los sesgos de publicación, se adelantaron averiguaciones con autoridades académicas en busca de información no publicada. Se realizó un análisis cualitativo de la información ponderado por la calidad metodológica, tanto de las fuentes primarias como del soporte bibliográfico de revisiones y consensos, para elaborar las conclusiones. Para esta actualización se utilizó la metodología de clasificación de la evidencia en niveles de evidencia y grados de recomendación utilizada (10) (Tabla 1).

Tabla 1
Grados de recomendación y niveles de evidencia

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados ¹ (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de Cohortes/ Eca individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

¹ ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

A lo largo del documento se citará la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia I: (AI).

3. Justificación

La enfermedad de chagas (Echa), es el resultado de la infección por el *Trypanosoma cruzi*. Según la OMS, 16 a 18 millones de personas están infectadas y 100 millones están en riesgo de estarlo en Latinoamérica (1). En Colombia, zona endémica para la enfermedad, existe al menos un millón de personas infectadas y tres millones en riesgo (2, 3). La Echa y sus desenlaces explican la pérdida de 2.740.000 AVADS (años de vida ajustados por discapa-

cidad) en el continente, constituyendo la carga más alta debida a enfermedad tropical alguna (4, 5), pese a lo cual esta patología ha sido ubicada entre las tres enfermedades más abandonadas del mundo (6).

En Colombia, la infección por *Trypanosoma cruzi* se ha detectado con frecuencia a lo largo del valle del río Magdalena, en la región del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los Llanos orientales y la serranía de la Macarena. Los departamentos que presentan una mayor endemia son: Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Meta, Casanare, Arauca, Tolima, Huila y Bolívar (7).

Frente a esta problemática, de gran magnitud, se hace necesaria la elaboración y presentación por parte del Ministerio de la Protección Social, de la *Guía para la atención de la enfermedad de Chagas* en Colombia, en lo que han venido trabajando el equipo técnico del Ministerio y la Universidad Nacional de Colombia, bajo la revisión de expertos de trayectoria en la materia, reconocidos por la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas y la Asociación Médica Colombiana (AMC).

4. Objetivo

Ofrecer lineamientos para un diagnóstico adecuado, precoz y tratamiento oportuno que garantice tanto prevenir complicaciones y secuelas causadas por la enfermedad de Chagas, como la mejoría del cuadro clínico y uso racional de medicamentos; buscando de esta manera evitar muertes asociadas con cuadros crónicos de la enfermedad.

5. Epidemiología

Existen alrededor de ocho millones de personas, en Colombia, que están expuestas a la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas y se estima entre 700.000 y 1.200.000 las personas infectadas en el país (2). El estudio nacional de seroprevalencia y factores de riesgo de la enfermedad de Chagas, realizado en una muestra representativa de la población y las viviendas, encontró una prevalencia de infección chagásica de 35 por 1.000 niños menores de 15 años, principalmente en la región oriental del país (8). Esto indica que, en esta región, cerca de 37.500 niños pueden estar afectados por la enfermedad.

Después de realizar las encuestas serológicas y entomológicas en el con-cierto se cuenta hoy día con datos confiables sobre la distribución de los vectores, índices de infestación domiciliar y prevalencia de infección en es-colares en las áreas comprometidas.

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los princi-pales vectores adaptados a habitantes humanos en su orden de importancia como vectores de la *Tripanosomiasis americana* son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma di-midiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

Las áreas geográficas más comprometidas son Arauca, Boyacá, Cundina-marca, Santander, Norte de Santander, Casanare y Meta.

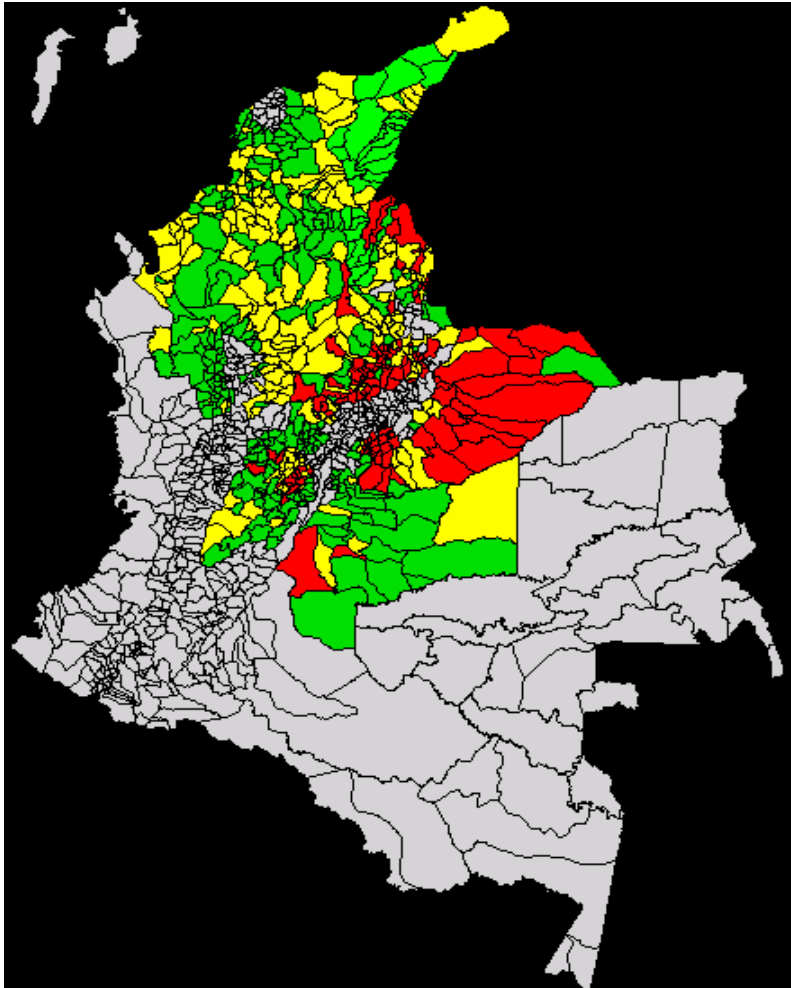
La transmisión vectorial representa un problema de salud pública en los departamentos de Arauca (6.1 casos /1.000 habitantes), Casanare (23.8 casos /1.000 habitantes), Norte de Santander (10.9 casos /1.000 habitan-tes), Santander (3.9 casos /1.000 habitantes) y Boyacá (7.2 casos /1.000 ha-bitantes) (8). El Estudio nacional de seroprevalencia permitió, también, identificar las áreas de mayor riesgo de transmisión vectorial en el país (en el nivel munici-pal) así como la distribución de los principales vectores de *T. cruzi* (Mapa de riesgo de transmisión) (9).

Se han realizado estudios puntuales de morbilidad en población adulta, con el objetivo de determinar la frecuencia y gravedad de la cardiopatía en poblaciones de individuos chagásicos no seleccionados en Boyacá, Santander y grupos indíge-nas de la Sierra Nevada de Santa Marta, encontrándose una seropositividad entre 19,4 y 47% y alteraciones electrocardiográficas entre 25 y 47,8% (8, 9).

6. Definición y aspectos conceptuales

La enfermedad de Chagas o *Tripanosomiasis americana* es una afección parasita-ria hística y hemática producida por *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado, sangui-neo que anida y se reproduce en los tejidos (11). *Trypanosoma cruzi* comprende una población heterogénea de parásitos que circula entre animales silvestres, domés-ticos, insectos triatominos y el hombre (12); pero solo aquellos triatominos que se relacionan con el hombre en su ambiente intradomiciliario tienen importancia en la transmisión. *Triatoma infestans* al sur de la línea ecuatorial, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* (Gráfico I) al norte de ella, son conside-radas las especies vectoras más importantes (13).

Mapa 1
Mapa de riesgo de transmisión de la enfermedad de chagas



El *Trypanosoma* puede ser transmitido de varias formas, la más importante por contaminación de piel y mucosas con heces de triatomíneos infectados, lo cual ocurre cuando al picar estos defecan sobre el huésped, dejando tripomastigotes metacíclicos en contacto con conjuntivas oculares, pequeñas ulceraciones de la piel producidas por el rascado o la penetración de la proboscis del insecto en el momento de la picadura y por consumo de alimentos o bebidas que han sido contaminados con heces de triatomíneos infectados (12, 14).

La forma transfusional ocurre por la presencia de tripomastigotes vivos e infectantes en la sangre de donantes provenientes de zonas endémicas. La tercera forma más importante de transmisión es la congénita, la cual ocurre por el paso a través de la placenta hacia el feto, cuando la madre está infectada; otra forma de transmisión es la ocurrida accidentalmente por punción con material contaminado y la ocurrida mediante la leche materna, esta última se comentará posteriormente en el subtítulo de chagas congénito (15).

7. Factores de riesgo

La endemia humana está limitada a áreas en las que por diferentes factores bioecológicos, políticos, socio-económicos y culturales, los triatomíneos se han domiciliado y están en estrecho contacto con el hombre (B, 2a) (16). Entre los factores de riesgo se encuentran la calidad de la vivienda rural, determinada por el tipo de construcción, los materiales usados y los acabados de los techos, paredes y pisos (B, 3a) (17), así como el desconocimiento del riesgo de convivir con triatomíneos (B, 3a) (18) y la ausencia de programas de control y vigilancia epidemiológica en los cuales se involucra a la comunidad (B, 3a) (19-20).

La evidencia de los factores determinantes del desarrollo de la cardiopatía chagásica en la etapa crónica de la enfermedad proviene de estudios de cohorte en áreas endémicas de Brasil, Argentina, México y Venezuela (20-26). Entre los factores mencionados por estas investigaciones se encuentran la gravedad de la etapa aguda (21-22), los altos niveles de parasitemia persistentes (21) y las continuas reinfecciones por habitar en zona endémica con alta infestación (21, 24) (C, 4). Sin embargo, problemas metodológicos presentes en estos estudios como heterogeneidad en las poblaciones al inicio de la cohorte, cambios en la definición de caso durante el seguimiento, evaluaciones no enmascaradas de desenlace y poco control de la reinfección durante el seguimiento, limitan la fortaleza de la evidencia acerca de factores pronósticos de la enfermedad.

8. Población objeto

Población que reside o que circula por áreas endémicas de enfermedad de chagas en Colombia y todas las personas con diagnóstico de cualquiera de las formas de esta enfermedad.

9. Características de la atención

En la evolución natural de la enfermedad de Chagas se distinguen tres fases con presentaciones clínicas, criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes. La enfermedad se inicia con una fase aguda caracterizada por síndrome febril infeccioso y parasitemia, seguida por una fase indeterminada -asintomática y silente- para finalizar en la etapa crónica con lesiones manifiestas e irreversibles, especialmente cardíacas (B, 2b) (25-27).

9.1 Fase aguda

Definición: el período de incubación es de duración variable, con un término medio de una semana. Una vez terminado éste, se inicia un cuadro clínico caracterizado por la presencia del parásito en la sangre acompañada de un síndrome febril y otras manifestaciones clínicas; signos inespecíficos de cualquiera otra causa de síndrome febril agudo. Este cuadro clínico puede pasar inadvertido, diagnosticándose solo en el 1 ó 2% de todos los pacientes (C, 4) (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 (B, 3b) (30).

- Antecedente epidemiológico: se debe sospechar en todo paciente con síndrome febril y antecedentes epidemiológicos (conocimiento del vector, vivienda, procedencia), que haya presentado transfusiones dentro de los noventa días previos a la consulta; infección accidental en trabajadores de la salud, convivientes de personas con antecedente de evidencia serológica o parasitología de *T. cruzi*, madre con serología positiva y transplantado en tratamiento con drogas inmunosupresoras con evidencia serológica o parasitología de *T. cruzi* (C, 4) (30, 31)
- Presentación clínica: las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en poblaciones similares a la nuestra incluyen (32-33), síndrome

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los principales vectores adaptados a hábitat humanos en su orden de importancia como vectores de la tripanosomiasis americana son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

febril 84,7%, mialgia (50%), cefaleas (47,5%), signo de Romaña (edema bipalpebral, unilateral con adenopatía preauricular) (45,8%), signos de falla cardíaca (17%) con 100% de miocarditis aguda en las biopsias endomiocárdicas, hepatomegalia (8,5%), edema (3,4%) y chagoma (induración en el sitio de la piel por donde ocurrió la entrada del parásito) (1,7%). Los patrones sintomáticos más frecuentes son fiebre, mialgia, cefalea y signo de Romaña (20,2%), fiebre, mialgia y cefaleas (11,9%), y solo fiebre (11,9%). La miocarditis se puede presentar con o sin manifestaciones de compromiso cardíaco (prolongación PR e intervalo QT, cambios de la onda T, disminución del voltaje QRS, extrasístole ventricular, bloqueo de la rama derecha (mal pronóstico en la fase aguda); imagen radiológica aumentada del corazón (predomina ventrículo izquierdo, 85%), pericarditis y derrame pericárdico (que puede llevar a taponamiento cardíaco) y falla cardíaca (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, mialgias, y meningoencefalitis o encefalitis, hipoproteinemia (reducción de suero-albúmina y aumento de las globulinas alfa, beta y gama), hemograma de los pacientes en esta fase muestra una ligera leucocitosis con linfocitosis y tendencia a leucopenia, diarrea, adenopatías generalizadas o regionales con predominio cervical e inguinal; orquiepidimitis y parotiditis (C, 4) (29).

9.1.1 Diagnóstico de laboratorio

Inicialmente, en todo caso sospechoso se debe demostrar la presencia del parásito por cualquiera de los métodos disponibles (C, 4) (31-34). La mayoría de la evidencia donde evalúan la eficiencia diagnóstica de las pruebas tanto parasitológicas como serológicas, no solo en esta fase sino en las demás, presenta problemas respecto a muestreos pseudo retrospectivos (sesgo de selección) (35), y evaluaciones no enmascaradas e independientes de las pruebas (sesgo de verificación) por lo que es frecuente encontrar heterogeneidad en los estimados de sensibilidad y especificidad de los mismos

Se debe comenzar por el examen en fresco (examinar un mínimo de 200 campos en 400X), en caso de ser negativo se debe seguir con métodos de concentración como microhematocrito o strout, si la sospecha persiste, en caso de negatividad, se pueden repetir los exámenes en días sucesivos. En

caso de no encontrarse el parásito se deben realizar exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA) (B, 3b) (35-38). Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I: 32) (38). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado del infectado: se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I:16 (36, 37, 39) (B, 2a).

9.1.2 Consideraciones generales de tratamiento

El tratamiento tripanosomicida tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la fase crónica de la enfermedad (39-42).

Para realizar el tratamiento etiológico es indispensable asegurar que previamente se ha interrumpido la transmisión vectorial, con el fin de evitar la reinfección (43-47).

El medicamento debe administrarse con seguimiento clínico y de laboratorio. Todo paciente en quien se haya confirmado el diagnóstico con los métodos anteriores, se debe realizar los siguientes exámenes antes de iniciar el tratamiento (B, 3b) (47-48, 52): hemograma con recuento de plaquetas, transaminasa glutámico oxalacético (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), parcial de orina y nitrógeno ureico y creatinina.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomienda documentar la disminución de los títulos de anticuerpos anti *T. cruzi*, utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a I:16 (38, 47). Las pruebas deben realizarse a los 6, 12, 24, 36 días sucesivamente hasta su negativización. Se considera curado cuando hay negativización serológica persistente (dos o más pruebas seguidas en un intervalo de tiempo de seis o doce meses entre cada una) (A1, B2b) (47, 48).

Indicaciones de tratamiento en la fase aguda: todo paciente de fase aguda, cualquiera que sea su mecanismo de transmisión o en agudización en pacientes con VIH o con terapia inmunosupresora (A,I) (47-52).

9.1.3 Terapéutica

El nifurtimox y el benzonidazol son las únicas drogas aceptadas internacionalmente y empleadas por la mayoría o la totalidad de los autores para tratamiento. Sin embargo, el benzonidazol es hasta ahora el único medicamento registrado ante el INVIMA y disponible en Colombia.

9.1.4 Drogas de elección

- Benzonidazol. Comprimidos de 100 mg

Dosis: la administración en dos tomas diarias; en las siguientes a una dosis entre 5-10 mg/kg./día independiente del grupo de edad.

Duración: 60 días para el tratamiento de todos los casos.

La mayoría de los pacientes por debajo de los 10 años tienen reacciones adversas escasas y las más frecuentes son las exantemáticas, habitualmente de tipo morbiliformes, con menos frecuencia náuseas, vómito, granulocitopenia, epigastralgias. En adultos neuritis distales (palmar o plantar), depresión psíquica e insomnio (B, 3b) (50-52).

Nifurtimox. Comprimidos de 120 mg

Dosis:

- Recién nacido y hasta los dos meses de vida: 10 mg/kg/día administrados en dos tomas (cada doce horas)
- Lactantes: 10 mg/kg/día administrados en tres tomas (cada ocho horas)
- Adolescentes y adultos jóvenes: 8 mg/kg/día en tres tomas (cada ocho horas)
- Adultos: 8 mg/kg/día (máximo 700 mg en 24 horas) administrados en tres tomas (cada ocho horas).

El tratamiento debe iniciarse en forma gradual para disminuir el riesgo de aparición de efectos indeseables. El primer día administrar 1/4 de la dosis óptima. El segundo y tercer días dar la mitad de la dosis óptima y el cuarto día llegar a la dosis máxima; a partir de allí, administrar así hasta terminar el tratamiento. Ante la aparición de efectos adversos (insomnio frecuente, anorexia, pérdida de peso, reacciones alérgicas cutáneas, alteraciones psíquicas y alteraciones renales), suspender en forma transitoria, efec-

tuar tratamiento sintomático, esperar la desaparición de los efectos adversos y reinstalar la dosis óptima (A, I) (47, 48).

Duración: 30-60 días para los casos agudos.

En caso del tratamiento en lactantes iniciarlo a la mitad de las dosis, con controles de hemograma normal en la primera semana, hasta alcanzar la dosis óptima de 10 mg/kg/día (A, I) (47, 48, 51).

El esquema terapéutico en casos de accidente de laboratorio es de 10 días, a partir de ocurrido el accidente, con dosis de 7 a 10 mg/kg/día (A,I) (47, 48, 51).

9.1.5 Contraindicaciones

Trastornos neurológicos, hepáticos o renales severos (50-52). El benzonidazol y el nifurtimox no deben ser administrados a mujeres embarazadas (A, I) (47-52).

9.1.6 Recomendaciones generales

- Los pacientes cursando fase aguda deben ser tratados, cuando sea posible, y hospitalizados durante los primeros días del tratamiento según el curso clínico y complicaciones con las cuales curse el paciente (D, 5) (47-48)
- La vivienda donde reside el paciente a ser tratado debe estar libre de triatominos para evitar reinfección excepto en los casos agudos (B, 3b). (47, 48, 50)
- Durante el tratamiento debe haber abstención en el consumo de bebidas alcohólicas. Evitar el consumo excesivo de grasa, frituras, picantes. Evitar exposiciones prolongadas al sol (B, 3b) (47-50)
- Ante la aparición de cualquier efecto adverso disminuir la dosis o, eventualmente, suspender de forma transitoria, según el compromiso del paciente, realizar el tratamiento sintomático y reinstalar el tratamiento específico. En caso de persistencia o reaparición de los efectos adversos suspender el tratamiento (B, 3b) (47-48, 51)
- No se recomienda el tratamiento durante la lactancia porque la droga afecta el proceso de amamantamiento (B, 3b) (47, 48, 52).

9.1.7 Seguimiento del paciente durante el tratamiento

El seguimiento del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica con una frecuencia de contacto con el paciente de al menos una vez por semana buscando signos de intolerancia a la medicación como (A, I) (3I, 47, 48):

- Brote cutáneo. Más frecuente entre los días 10 y 15 de iniciado el tratamiento
- Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, distensión abdominal)
- Fenómenos neurotóxicos (anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, pérdida del equilibrio y la memoria, convulsiones, mialgias, alteraciones de la sensibilidad)
- Fiebre
- Además, se recomienda efectuar un análisis de laboratorio previo al inicio del tratamiento, a los 20 días de iniciado el tratamiento y una vez finalizado el mismo, que incluya (B, 3b) (3I, 48, 49):
 - Hemograma con recuento de plaquetas
 - TGO y TGP
 - Nitrógeno ureico y creatinina
 - Parcial de orina

9.1.8 Tratamiento sintomático durante la fase aguda

- Usar antitérmicos para combatir la fiebre (A, I) (48-52)
- En el caso de la meningoencefalitis, tratamiento específico, recurrir a los anticonvulsivantes y remitir para manejo especializado y específico de la complicación (fenobarbital, benzodiazepinas y manitol) (A, I) (47-48)
- En casos graves adicionar corticoesteroides con el fin de reducir la reacción inflamatoria. Efectuar controles paraclínicos durante el tratamiento, con cuadro hemático y pruebas de función hepática y remitir para manejo especializado y específico de la complicación (A, I) (47-48)
- Ante la presencia de pericarditis, derrame pericárdico u otro tipo de complicaciones, realizar manejo inicial de estabilización del paciente y remitir para manejo especializado de la complicación específica (C, 4) (29).

9.2 Fase indeterminada

Los pacientes se clasifican en fase indeterminada si cumplen todos los siguientes criterios (54, 55):

- a. Estudio serológico positivo (incluso cualquier donante con prueba positiva de ELISA) para Chagas.
- b. Ausencia de síntomas y signos de enfermedad.
- c. Electrocardiograma normal.
- d. Radiografía de tórax normal.

El examen del aparato digestivo normal (esofagograma - colon por enema) aplica principalmente en los países del Cono Sur, dada la mayor prevalencia de alteraciones digestivas a diferencia de los países andinos donde predominan las alteraciones cardíacas (47).

La mayoría de los pacientes por debajo de los 10 años tienen reacciones adversas escasas y las más frecuentes son las exantemáticas, habitualmente de tipo morbiliformes, con menos frecuencia náuseas, vómito, granulocitopenia, epigastralgias.

9.2.1 Diagnóstico de laboratorio para la fase indeterminada

La infección debe ser sospechada en cualquier individuo que viva o haya residido en zona endémica, tenga o no algún antecedente compatible con infección aguda, que haya recibido transfusión de sangre o sus componentes o cuya madre sea chagásica o con sospecha de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Todo paciente sospechoso debe ser sometido a exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA) (nivel de evidencia 3b, grado de recomendación B) (35-38). Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32) (38, 48). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado o no de dicha persona; se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (36, 37, 39) (B, 2). Es recomendable, también, que esta prueba sea

efectuada en toda mujer embarazada con antecedentes epidemiológicos positivos (C, 4) (47, 48).

Una vez confirmada la serología positiva debe evaluarse la situación clínica con: (C, 4) (56, 58):

- Anamnesis completa (disnea, mareos, síncope, palpitaciones, edemas, dolor precordial, dolor epigástrico, disfagia, regurgitación, ardor retroesternal, constipación persistente y prolongada, antecedentes de fecaloma)
- Examen físico en la búsqueda de extrasístoles, bradicardia, signos de falla cardíaca derecha o izquierda, desdoblamiento de segundo ruido o masas abdominales sugestivas de megacolon
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax.

Si el paciente no tiene lesión orgánica, se considera que cursa la forma indeterminada, recomendándose, en este caso, evaluación anual de las mismas características que las mencionadas anteriormente, en un centro de atención de primer nivel. Si tiene manifestaciones clínicas o hallazgos anormales en los exámenes paraclínicos, deja de ser un paciente en fase indeterminada y pasa a ser un paciente con cardiopatía chagásica crónica. En este contexto, si tiene actividad física sintomática debe realizarse seguimiento con prueba de esfuerzo; si presenta: palpitaciones, síncope, trastorno de la conducción, realizar electrocardiograma Holter de 24 horas o prueba de esfuerzo, o por el contrario, si su manifestación es de disnea realizar ecocardiograma, valoración médica y nueva clasificación clínica con manejo y tratamiento de la complicación (C, 4) (47, 48, 52, 56-58).

Evolución: se estima que anualmente 2 a 5% de los pacientes en esta etapa evolucionan a la fase crónica de la enfermedad con síntomas y signos de afectación cardíaca ó digestiva (56, 58). 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 daño cardíaco o digestivo, este último especialmente frecuente en los países del Cono Sur, pero no se presenta en los países andinos ni en Centroamérica) (B, 3b) (56, 58).

Tratamiento: los beneficios del tratamiento antiparasitario precoz con respecto a la evolución natural y a la aparición de las lesiones, no han podido

ser demostrados durante la etapa indeterminada, actualmente es motivo de controversia y discusión (30, 57, 58).

Un aspecto importante del Programa nacional de prevención y control de la enfermedad de Chagas (PNPCECH) es el tratamiento etiológico de los niños y adolescentes, hasta los 20 años de edad, infectados, en fase latente o crónica incipiente, con el objetivo de curar la infección y así impedir el desarrollo a largo plazo de cardiopatía chagásica crónica.

Durante el año 2001 el Ministerio de Salud (hoy Ministerio de la Protección Social) adelantó las gestiones requeridas para obtener el registro del medicamento benzonidazol (rochagán®) por parte del laboratorio farmacéutico que lo produce. Desde el año 2002 el laboratorio de parasitología del INS dispone de una cantidad limitada del medicamento, para su distribución gratuita a los servicios de salud que lo requieran previo cumplimiento de los criterios de asignación y seguimiento estipulados por el INS y el Ministerio de la Protección Social.

Puesto que no había experiencia previa en Colombia, con el fin de evaluar la eficacia y tolerancia al medicamento se realizó durante 2002 un "Proyecto piloto sobre caracterización clínica y tratamiento etiológico de niños con enfermedad de Chagas en fase latente en tres municipios del departamento de Boyacá" Este proyecto fue multidisciplinario y colaborativo entre varias instituciones, a saber: CIMPAT de la Universidad de los Andes, que lo dirigió, Fundación Clínica Shaio, Secretaría Departamental de Salud de Boyacá, secretarías municipales y hospitalares de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare Boyacá, Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud (B, 2b) (41).

El propósito de este trabajo fue el de evaluar la eficacia y seguridad del benzonidazo para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos infectados pero asintomático. Se realizó tamizaje serológico para anticuerpos IgG contra *Trypanosoma cruzi* a 1.643 escolares mediante una prueba de ELISA. Se tomaron muestras de sangre de los niños seropositivos para confirmar la seropositividad mediante ELISA e IFI en forma enmascarada. Solo se consideraron como infectados los niños con positividad en ambas pruebas serológicas. Un grupo de niños seronegativos procedentes de la misma región, pareados por edad y sexo con los seropositivos, se estableció como grupo control. Los niños en ambos grupos fueron sometidos a un examen clíni-

Si el paciente no tiene lesión orgánica, se considera que cursa la forma indeterminada, recomendándose, en este caso, evaluación anual de las mismas características que las mencionadas anteriormente, en un centro de atención de primer nivel.

co exhaustivo y a un ECG estándar. Se realizó tratamiento con benzonidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días. Durante el tratamiento se realizaron controles clínicos cada dos semanas. Cinco semanas después de completar el tratamiento se tomaron muestras de suero con el fin de comparar los valores pre con los postratamiento. La prevalencia de infección fue de 92/1643 (5,6%). Cerca de 51 niños infectados fueron seleccionados para el estudio de tratamiento y 48 de ellos lo completaron. Se presentó cefalea leve en siete casos (14,6%), erupción cutánea en tres (6,25%), leucopenia relativa en dos (4,2%) y anemia en uno (2,1%). Se observó una seroconversión negativa en 34 de 36 niños a quienes se

hizo seguimiento serológico cinco meses después de finalizado el tratamiento. Se destaca el alto porcentaje de seroconversión negativa logrado menos de seis meses después de finalizado el tratamiento, muy superior a lo informado en estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990.

En conclusión, y dada la evidencia presentada, se recomienda el tratamiento según las especificaciones dadas con anterioridad, solo en menores de 20 años. No se recomienda tratamiento antiparasitario para el paciente adulto en fase indeterminada (B, 2b).

9.3 Fase crónica

Definición: es la etapa final de la evolución de las fases agudas e indeterminadas presentándose en 25% de los pacientes (31, 60). Este período se caracteriza por la lenta evolución y predominio del daño cardíaco, lo que origina la llamada miocardiopatía chagásica crónica. Además, el tropismo del *T. cruzi* por el tejido nervioso y por las vísceras huecas del tracto digestivo ocasiona en algunos pacientes lesiones a ese nivel, dando lugar a síndromes nerviosos caracterizados por meningoencefalopatías y trastornos psíquicos; síndromes digestivos dados por la presencia de megavísceras, especialmente megaesófago y megacolon y disfunción del sistema nervioso autónomo (52, 61, 62). Las lesiones más importantes asociadas a la enfermedad de chagas crónica son la cardiopatía y la visceromegalia (31, 52, 61,63).

9.3.1 Diagnóstico de laboratorio para la fase crónica

Debe hacerse a través de la presencia de anticuerpos IgG anti *T. cruzi*, detectando al menos por dos técnicas serológicas de principios diferentes de preferencia con titulación, pueden ser empleadas cualquiera de las siguientes tres técnicas (B, 3b) (38, 47, 48, 63, 64):

1. ELISA: títulos positivos mayor o igual a dos veces el valor del punto de corte de la densidad óptica.
2. IFI: títulos positivos mayor o igual a I:32.
3. *Hemaglutinación*: dependiendo del punto de corte señalado por la información técnica del kit correspondiente

Tratamiento: la evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* en términos de desenlaces clínicos es limitada en cantidad y calidad. Los datos disponibles señalan que estos agentes reducen significativamente la carga parasitaria (solo tres ensayos clínicos con resultados homogéneos) (65-67) (B, I). Aunque los resultados en desenlaces "sustitutos" (marcadores de carga parasitaria) son convincentes, los resultados en desenlaces clínicos son inciertos, no significativos estadísticamente, heterogéneos a través de los estudios y provenientes de estudios de cohortes (66). Los estudios que asocian los marcadores de carga parasitaria y desenlaces clínicos, tal como se mencionó anteriormente en la sección de factores de riesgo, corresponden a estudios de cohorte con problemas metodológicos que limitan su validez interna y con ello el nivel de evidencia y grado de recomendación que se puede derivar de los mismos (C, 4) (B, 2b). En síntesis, la evidencia actual solo permite la recomendación de tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por *T. cruzi* con el propósito de reducir la carga parasitaria pero no para mejorar su pronóstico clínico (B, I). Existe, igualmente, sustento para evaluar la hipótesis de eficacia del tratamiento tripanomicida mediante ensayos clínicos aleatorizados, apropiadamente diseñados, con los que se supere la incertidumbre clínica alrededor de esta importante pregunta.

9.3.2 Miocardiopatía crónica

Clínica: se caracteriza por la presencia de palpitaciones y mareos, sugestivos de arritmias o cuadros clínicos de insuficiencia cardíaca (68, 69). Los

elementos esenciales para poder clasificar un paciente chagásico y determinar su grado de miocardiopatía son (47, 48, 52):

- Historia clínica completa (anamnesis y examen físico completo)
- Serología positiva (considerando como mínimo dos reacciones de tres)
- Electrocardiograma convencional de doce derivaciones

Un estudio descriptivo efectuado en población colombiana (68), realizó una caracterización de 120 pacientes en fase crónica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes correspondieron a disnea (42%), palpitaciones (31%), dolor precordial (42%), presíncope (24%), síncope (27%) y muerte súbita recuperada (2, 5%). Cerca de 6,7% de los casos no presentaron manifestaciones clínicas.

Las principales manifestaciones electrocardiográficas fueron: bloqueo completo de rama derecha (40%), bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado (29,2%), disfunción del nodo sinusal (28,3%), taquicardia ventricular (23%), fibrilación auricular (19%), hemibloqueo anterior izquierdo (17,2%), flutter auricular (3,3%) y bloqueo de rama izquierda (3,3%).

En 31% de los casos la radiografía de tórax fue normal. En 15,8% se observó cardiomegalia severa. Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma doppler color. El estudio fue considerado como normal en 33, 6% de los casos. Se documentaron alteraciones de la contractilidad en 42,4%, siendo éstas de carácter global en 26,5%, de localización inferior en 7,9%, apical-inferior y anterior en 2,6% y otras en 2,4%. Se observó un compromiso generalizado y localizado del ventrículo derecho en un caso (0,8%) que sugirió una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En 24% de los casos se evidenció una insuficiencia mitral y en 15,2% una insuficiencia tricuspídea. Un total de II aneurismas (9,7%) fueron observados, 63,6% de localización apical y 36,3% de localización inferior. 8,8% de los pacientes presentaron trombos intracavitarios, por lo general relacionados con aneurismas o alteraciones globales de la contractilidad.

Un total de 61 pacientes (50%) requirieron de la implantación de un marcapaso definitivo. Las indicaciones de la implantación fueron: enfermedad del nodo sinusal 52,4%, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado sintomáticos 26% y otros (fibrilación auricular

con bloqueo AV o bloqueo trifascicular sintomático 21,3%). Por Holter o estudio electrofisiológico se documentó taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) en 19,4% de los casos. Así mismo en 10% se observó asociación de disfunción sinusal o bloqueo aurículo ventricular con taquicardia ventricular.

Estado evolutivo clínico: clasificado el estado evolutivo y conocido el compromiso se iniciará el seguimiento y tratamiento médico según la diagnóstico clínico del paciente: a) Insuficiencia cardíaca. b) Tromboembolismo pulmonar. c) Arritmias d) Muerte súbita.

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

En fases iniciales se pueden identificar signos precoces de disfunción sistólica ventricular principalmente izquierda, disnea de grandes esfuerzos asociada con palpitaciones (presencia de extrasístoles) (70). Un estudio transversal en 738 pacientes revela la asociación de disfunción ventricular con cardiomegalia en Rx tórax (OR 14.06, 95% CI, 5.54-35.71), intervalo QTd > 60 ms (OR 9.35, 95% CI 4.01-21.81), género masculino (OR 7.70, 95% 2. 98-19. 91) y la presencia de contracciones ventriculares prematuras en ECG (OR 4.06, 95% CI, 1.65-9.97). Este modelo presentó una sensibilidad de 90% y especificidad de 71% para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda (DVI) (71) (B, 3b). Igualmente, se ha encontrado que concentraciones del péptido natriurético auricular mayores de 60.7 pmol/L tienen una sensibilidad y valor predictivo positivo de 80%, y una especificidad y valor predictivo negativo de 97% para diagnosticar tempranamente DVI (72) (B, 3b). Se ha visto que el tratamiento en esta fase silenciosa y oligosintomática de la ICC tiende a restaurar la deteriorada función ventricular, con aumento de la sobrevida y la calidad de vida en el paciente (73) (A, I). En fases avanzadas los pacientes presentan ICC clase funcional III - IV, biventricular y con predominio de manifestaciones sistémicas de falla cardíaca.

Tratamiento de la ICC: se utiliza el manejo básico de ICC con digital, diurético, etc., reposo y restricción hidrosalina ajustado a la descompensación, se

ha enriquecido con el uso de vasodilatadores como son los IECA y nitratos (A,I) (48, 73).

Arritmias: la miocarditis chagásica crónica, con sus características de difusa, progresiva y fibrosante, proporciona un excelente sustrato anatomopatológico para la ocurrencia del fenómeno de reentrada y surgimiento de arritmias. Entre éstas los eventos más frecuentes son: extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, fibrilación auricular, bradiarritmias, bloqueos AV. La presencia tanto al examen físico como al EKG convencional requiere de exámenes electrofisiológicos o Holter de 24 horas, según sea el caso, para identificar, cuantificar y clasificar el tipo de arritmia y remitir a un nivel de complejidad médica superior (A, I). (48, 50, 52). Entre las terapias farmacológicas utilizadas para manejar las arritmias cardíacas en pacientes chagásicos, la amiodarona es el medicamento de elección dado su balance de beneficios y seguridad en esta población respecto a otros antiarrítmicos como las quinidina (48, 50, 52). Las bradiarritmias como el bloqueo AV completo persistente, bloqueo AV completo intermitente con comprobación de ataques sincopales, bloqueo AV de segundo grado intermitente en presencia de ritmos de base con bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo izquierdo anterior asociado en ocasiones con bloqueo AV de primer grado, constituyen las principales indicaciones de marcapasos cardíacos (A,I) (48, 50, 52).

Alteraciones del sistema digestivo: la denervación de los plexos del tubo digestivo ocasiona trastornos en la absorción, motilidad y secreción que causan incoordinación motora y dilatación llevando a la formación de megavisceras, involucrando sobre todo al esófago y al colon (74).

La esofagopatía chagásica: es similar al megaesófago idiopático (acalasia del esófago) tanto en su patogenia como en su fisiología, sintomatología, evolución y tratamiento. La diferencia fundamental es la serología positiva para tripanosomiasis americana, así como en algunos casos la asociación con megacolon o cardiopatía. (B, 3b) (74, 75).

Clínica: la disfagia es el principal síntoma en casi todos los casos (mayor de 96%), es lentamente progresiva, exacerbada por la ingestión de alimentos sólidos o fríos; habitualmente consultan por regurgitación, dolor esofágico, pirosis, hipo, sialorrea con hipertrofia de las glándulas salivales, tos, y desnutrición en el orden citado (B, 3b) (76.)

Diagnóstico: es clínico, radiológico y la etiología se comprueba por la serología. El examen radiológico es el método más importante para el diagnóstico, en lo posible con radioscopia para el estudio de la motilidad del órgano y su vaciamiento (B, 3b) (77).

Tratamiento: dependiendo del grupo de megaesófago y de las manifestaciones clínicas puede proponerse el tratamiento clínico en las formas incipientes, hasta el tratamiento quirúrgico en las formas evolucionadas. El tratamiento clínico consiste en medidas higiénico-dietéticas, como una correcta masticación, evitar los alimentos fríos o muy calientes y comidas en la noche. Como tratamiento sintomático 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), ambas pueden provocar cefaleas (B, 2) (78).

Megacolon chagásico. la presencia de megacolon en un adulto proveniente de área endémica es un indicador de alto riesgo de existencia de megacolon chagásico; y si los resultados serológicos son negativos deben ser repetidos, pues es muy rara la ausencia de anticuerpos específicos en un caso con megacolon (C, 4) (52, 79). El síntoma principal es la constipación inpruebainal, de instalación lenta y progresiva. Otro síntoma es el meteorismo con distensión 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 también una manifestación frecuente y característica (C, 4) (52, 79).

Tratamiento: medidas higiénicas como el uso de laxantes y eventualmente enemas de evacuación (C, 4) (52, 80).

Otras megaformaciones: la denervación parasimpática del tubo digestivo no está limitada solo al esófago y al colon, sino que se puede observar megavisceras en otros segmentos del tubo digestivo. Dentro de los segmentos más afectados, tenemos en orden de frecuencia, el duodeno, yeyuno-íleon, estómago y las vías biliares extrahepáticas (52, 81).

Se destaca el alto porcentaje de seroconversión negativa logrado en menos de seis meses después de finalizado el tratamiento, muy superior a lo informado en estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990.

9.3.3 Compromiso del sistema nervioso

Estudios de casos y controles en zonas endémicas sugieren la necesidad de tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad cerebrovascular (ECV) a la enfermedad de chagas. Se han identificado diversos factores asociados con la presencia de ECV en pacientes chagásicos, entre estos el aneurisma cardíaco apical (OR, 88.39), dilatación ventricular izquierda (OR, 5.42), thrombos murales (OR, 6.49) y electrocardiograma anormal (ECG) (OR, 2.87); sin embargo en el mismo estudio no se encontró diferencia en los factores protrombóticos entre los casos de ECV y controles chagásicos, sugiriendo el autor una asociación independiente de la ECHA ha con ecv de origen isquémico más que trombótico (B, 3b) (82, 83).

Sistema nervioso periférico: disminución de la velocidad de conducción nerviosa en uno o más de cuatro nervios explorados; signos de afección muscular inflamatoria y compromiso de la transmisión neuromuscular son las manifestaciones frecuentes de compromiso del sistema nervioso periférico en la fase crónica (82-86).

Sistema nervioso autónomo: se ha demostrado que las alteraciones en la función autonómica cardiovascular, en población colombiana, se observan en 38 a 52% de los sujetos afectados con cardiopatía chagásica (87). Existe evidencia que estas alteraciones aparecen durante la fase asintomática de la enfermedad y pueden estar relacionadas con la progresión de la cardiomiopatía (87, 88). La evaluación de la función autonómica cardiovascular puede ser de utilidad para identificar de manera temprana los sujetos que eventualmente desarrollan una forma más progresiva. De la misma manera, alteraciones severas de la función autonómica cardiovascular pueden determinar una mayor vulnerabilidad ventricular y, por ende, desencadenar taquiarritmias ventriculares letales (89). Algunos índices como la sensibilidad barorrefleja y dispersión del intervalo qt pueden ayudar a identificar a los sujetos en alto riesgo de presentar este tipo de eventos. Finalmente, algunas intervenciones farmacológicas logran restablecer la función autonómica cardiovascular (90). El impacto clínico a largo plazo a estas intervenciones es materia de intensa investigación.

Hay reducción del número de neuronas de los sistemas simpático y parasimpático que compromete especialmente el parasimpático que inerva el corazón y el músculo liso del esófago, estómago, colon y, en menor grado, el

de los bronquios, uréteres y vejiga urinaria. (90, 93). Manifestaciones clínicas: pérdida de la estabilidad, mareos y síncope transitorio provocados por el cambio de postura, la prolongación del vaciamiento gástrico produce dispepsia y plenitud. El desbalance de la inervación del esfínter de Oddi con aumento del volumen residual de la vesícula explican la mayor prevalencia de colelitiasis en la enfermedad de chagas crónica. (C, 4) (90-93). No existe evidencia de manejo de la disautonomía específico ni de las manifestaciones en sistema nervioso periférico (C, 4) (68, 52, 90,92).

9.4 Chagas transfusional

Las transfusiones sanguíneas son la segunda fuente más importante para infecciones por *t. cruzi* en Latinoamérica (94) tomado cada vez más relevancia debido a los movimientos migratorios de infectados con *T. cruzi* hacia zonas urbanas (95). En 1994, se realizó un estudio nacional que permitió estimar una prevalencia en donantes de sangre de 2% que variaba entre 1% para zonas consideradas no endémicas para el vector y 3% en zonas endémicas (96). Con base en el estudio y apoyado en la reglamentación para bancos de sangre existente a esa fecha, el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de la Protección Social de Colombia, emitió la resolución 001738 de 1995 en la que "se ordena la práctica de la prueba de serología para *trypanosoma cruzi* en todas y cada una de las unidades de sangre recolectadas por parte de los bancos de sangre" (97). Se han reportado seroprevalencias de anticuerpos anti *T. cruzi* de 1%, siendo los departamentos tradicionalmente endémicos los que presentan las mayores prevalencias: Casanare 9,58%, Guaviare 3,3%, Cesar 1,8% y Santander 1,7% (96, 98, 99).

Un caso de enfermedad de chagas transfusional, no diagnosticado en la fase aguda, puede aparecer varios años después de haber recibido una o varias transfusiones de sangre y sin antecedentes epidemiológicos de haber vivido o visitado ocasionalmente zona endémica (100) (C, 4). Como estrategias de control de la transmisión en Latinoamérica, incluida Colombia, se tienen: la educación a los donantes, identificación por medio de cuestionarios de sujetos infectados, pruebas de tamizaje a las unidades de sangre (101) (C, 4). Un estudio realizado en 10.890 donantes de sangre de Río de Janeiro, durante 1990-2000, encontró una prevalencia de anormalidades clínicas de 70,8% lo que permitió el diagnóstico de cardiopatías y esofagopatías entre los donantes; revelando la importancia del tamizaje en bancos de san-

gre como fuente de detección de infectados en todas las fases de la enfermedad (I02) (C, 4). Asimismo, se han encontrado diferencias significativas en la proporción de síntomas generales entre donantes seropositivos y seronegativos en la población colombiana (I03).

Cuadro clínico: el período de incubación varía entre 28 y 116 días (I04). Luego, aparece la fiebre moderada y persistente que oscila entre 37.5°C y 38.5°C, acompañada de adenomegalia generalizada, ganglios palpables en cuello, ingles y axilas, de características indoloras, blandos y desplazables. También hay una esplenomegalia moderada. El cuadro con sus características clínicas es muy similar a uno de fase aguda (C, 4) (I04).

Diagnóstico: se realiza mediante la detección del parásito en sangre del enfermo con métodos directos como hemocultivos y xenodiagnóstico, dado que otros métodos como la serología y la inmunofluorescencia se hacen positivos aproximadamente después de 30 días (C, 4) (I05).

Tratamiento: se utilizan las drogas tripanocidas clásicas como son el nifurtimox y el benzonidazol (47, 48, I06). Estas drogas han demostrado eliminar la parasitemia; Se debe hacer seguimiento serológico a largo plazo para verificar una tendencia en la disminución hasta la negativización de los títulos de anticuerpos IgG utilizando técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (C, 4) (48, I05, I06).

9.5 Chagas congénito

La transmisión transplacentaria al feto en formación se puede producir en cualquier etapa de la infección materna, en embarazos sucesivos, gemelares y, generalmente, se producen fetopatías pero no abortos 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 recién nacidos de bajo peso, prematuros con hepatoesplenomegalia y otros síntomas característicos del síndrome de TORCH (10% de los casos) (97, 98).

9.5.1 Manifestaciones clínicas

Salud materna: la gran mayoría de ellas cursa la etapa indeterminada o crónica de la enfermedad, aunque se han descrito pacientes en fase aguda.

En un estudio en 1.000 mujeres seropositivas embarazadas seguidas hasta el momento del parto se observó que 76,5% permanecieron asintomáticas mientras 23,5% presentaron eventos cardiovasculares como ICC (12,3%), arritmias (6%), tromboembolismo (1,9%), angina (1,4%), hipoxemia (0,7%), endocarditis (0,5%). La mortalidad materna fue de 2,7% y hubo parto prematuro en 13% de las mujeres (107). No existe acuerdo si la enfermedad de chagas durante la gestación es capaz de producir interrupción de la misma, sobre todo en el primero o segundo trimestre y tampoco sobre la necesidad de recurrir cesárea o maniobras instrumentales (fórceps) como indicación específica.

La adquisición de la infección por vía de la leche materna es controvertida y no existe evidencia concluyente para determinar si existe transmisión por esta vía (C, 4) (31, 48, 107).

Recién nacido: las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con sintomatología y elevada mortalidad, hasta niños a término asintomáticos (108). Los niños pueden presentar compromiso inespecífico del estado general, hipotonía muscular, fiebre, y hepatoesplenomegalia. En casos aislados se encuentra insuficiencia cardíaca y meningoencefalitis con crisis convulsivas y signos de daño intrauterino temprano con microcefalia (109-III). En la mayoría de los niños con enfermedad de chagas congénita el electrocardiograma y la radiografía de tórax no presentan alteraciones (C, 4) (47, 48, 109-III).

9.5.2 Diagnóstico y seguimiento de la infección congénita

Debe confirmarse la infección materna siguiendo los parámetros de diagnóstico previamente establecidos para los casos indeterminados o crónicos. El diagnóstico de la enfermedad de chagas en la madre se basa en la serología convencional, pero en el recién nacido la certificación de una infección congénita se realiza por exámenes directos que demuestren la presencia de *Trypanosoma cruzi*. Con tal propósito, puede practicarse a través de exámenes directos o de concentración; entre los primeros los más corrientes, son: el examen directo de sangre fresca entre lámina y laminilla y el frotis sanguíneo. Entre los segundos, la gota gruesa, el microstrout (microhematocrito), el hemocultivo, el xenodiagnóstico y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (47, 48, III) (C, 4). El diagnóstico del recién nacido puede hacerse

directamente en el momento del parto buscando el parásito 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 diagnóstico de enfermedad de chagas congénita y está indicado el tratamiento (C, 4).

9.5.3 Pautas de diagnóstico y tratamiento

En todos los casos en que se demuestre infección congénita existe indicación para administrar tratamiento tripanocida. El tratamiento médico se practica con el consentimiento de los padres en todos los niños infectados congénitamente y para ello se emplea nifurtimox o benzonidazol iniciando 5 mg/kg/día dosis progresivas durante seis días hasta llegar a la dosis de 10 mg/kg/día por 60 días, administrando el medicamento después de las comidas. Se deben seguir las mismas consideraciones del paciente crónico en cuanto al seguimiento clínico y de laboratorio durante y después del tratamiento (C, 4) (47, 48, 52, III).

La negativización parasitológica se observa a las dos ó tres semanas de tratamiento. Se aconseja iniciar el control parasitológico hacia el día 20 y continuar semanalmente hasta obtener control negativo. Su negativización nos indicará una adecuada respuesta a la medicación. En caso de persistir positiva la parasitemia se tendrán en cuenta las siguientes posibilidades (C, 4) (47, 48, 52, III):

- a. Inadecuada administración de la medicación (baja dosis, vigilar tolerancia y efectos secundarios).
- b. Rechazo de la medicación (vómitos).
- c. Presencia de una cepa resistente al fármaco. Ante esta última eventualidad, se sugiere el cambio de medicamento.

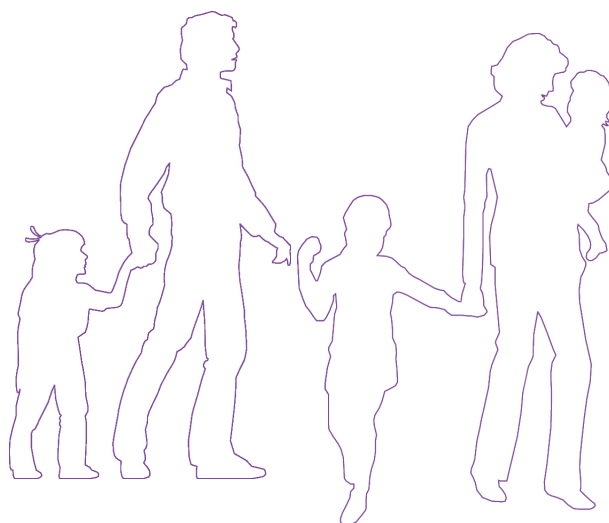
Dentro de las reacciones adversas más frecuentes observadas en niños están: anorexia, irritabilidad, vómitos, leucopenia y plaquetopenia.

Benzonidazol: se utiliza a una dosis 5 mg/kg/día por 60 días (C, 4) (47, 48, 52, III). Con frecuencia produce leucopenia por lo que debe realizarse control semanal con cuadro hemático mientras dure el tratamiento.

El nifurtimox y el benznidazol tienen efecto blastogénico transitorio, dado que no se han hallado alteraciones citogenéticas luego de la suspensión del tratamiento parasiticida. Existiría un peligro potencial de predisposición al desarrollo de neoplasias como consecuencia de este tipo de alteraciones blastogénicas (112).

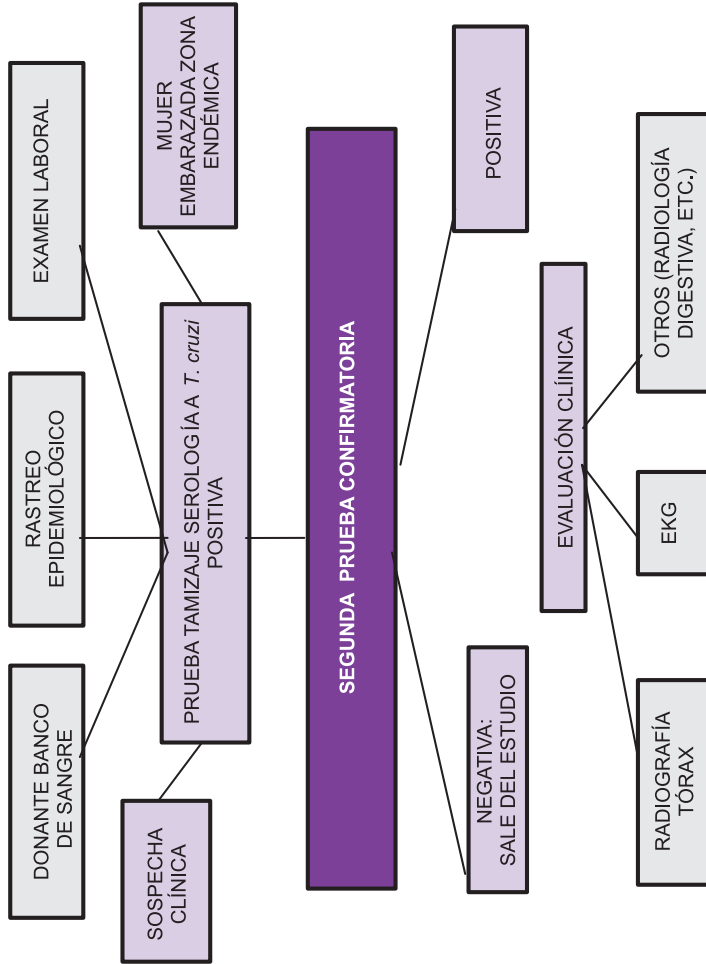
10. Actividades de vigilancia en salud pública

Remitirse al protocolo de vigilancia epidemiológica respectivo del Instituto Nacional de Salud.



11. Flujiogramas

11.1 Flujiograma de paciente seropositivo

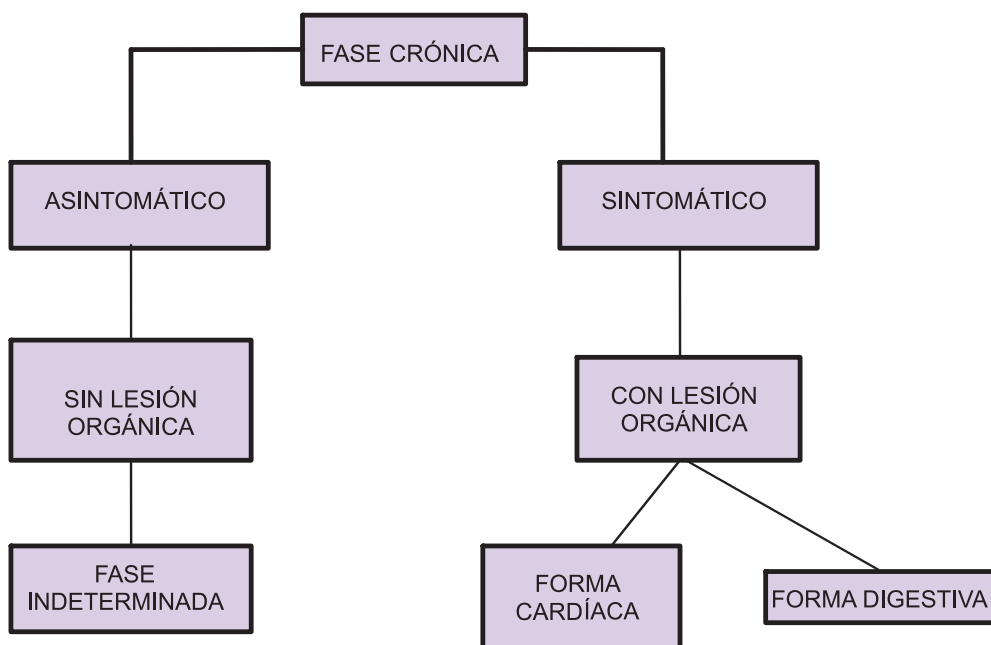


11.2

Tabla 2
Paciente con enfermedad chagásica aguda

Característicao antecedente	Clínica	Tipo de infección
<ul style="list-style-type: none"> Residente área endémica 	Fiebre, hepato-esplenomegalia, signo de Romaña	Transmisión vectorial
<ul style="list-style-type: none"> Transfusión reciente (< 60 días) 	Síndrome febril transfusional	Pos – transfusional
<ul style="list-style-type: none"> Hijo de madre seropositiva 	Variable	Congénita
<ul style="list-style-type: none"> Serología positiva previa en paciente transplantado o con SIDA 	Síndrome febril, miocarditis, encefalitis	Inmunosupresión
<ul style="list-style-type: none"> Exposición en el laboratorio o en el trabajo 	Síndrome febril	Accidental

11.3 Flujoograma de paciente en fase crónica



11.4

Tabla 3
Evaluación clínica cardiovascular del paciente seropositivo

Clinica	Asintomático	No evidencia de insuficiencia cardíaca	Evidencia de Insuficiencia cardíaca
Rx tórax	Normal	Índice cardiotorácico < a 0.5	Índice cardiotorácico > a 0.5
EKG	Normal	a. Alteraciones de la conducción AV, bloqueo de rama derecha, con disfunción sinusal b. Arritmias ventriculares c. (a) + (b)	Patológico
Control evolución	Anual	Bimestral o mensual (según evolución)	Mensual o semanal (según evolución)
Nivel de atención	Primario	Segundo o tercero	Segundo o tercero

Flujograma de diagnóstico y manejo de chagas congénito

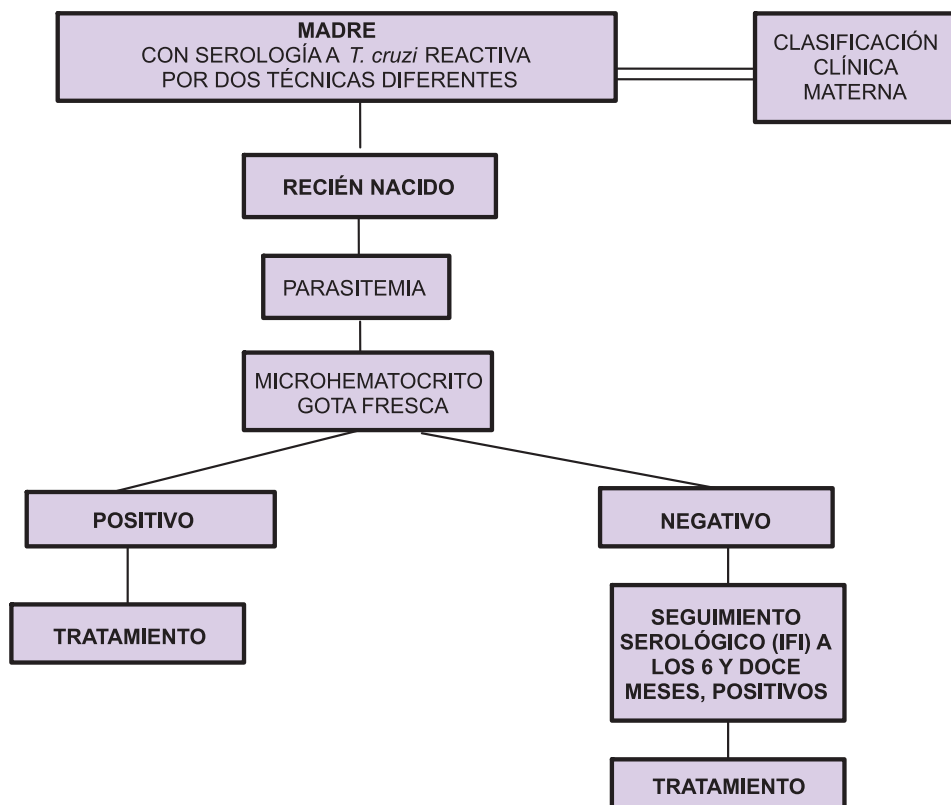


Tabla 4
Clasificación clínica de la omipatía de Chagas

ESTADO	SÍNTOMAS	ECG	TAMAÑO DEL CORAZÓN	FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO VI	MOVI-MIENTO ANORMAL VI	FUNCIÓN AUTONÓ-MICA
			ESTADO I			
A	NO	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
B	NO	Normal	Normal	Normal	Leve (disfunción diastólica)	Puede ser anormal
			ESTADO II			
	Mínimos	Anormalidades de la conducción o CVP	Normal	Normal	Segmentaria, aquinesia o aneurismas	Puede ser anormal
			ESTADO III			
	Falla cardíaca, arritmias, etc.	Anormalidades conducción AV, arritmias complejas o ondas Q patológicas	Aumentado tamaño	Reducido	Disfunción global segmentaria	Usualmente anormal

Tomado de Puigbo J, Griordano H, Suárez H. et al. Clinical aspects in Chagas disease. In: Modyery R, Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: 1992:27-38.

12. Cuadro de evidencia

<p>Diagnóstico fase aguda</p> <p>Se debe comenzar por el examen en fresco (examinar un mínimo de 200 campos en 400X), en caso de ser negativo se debe seguir con métodos de concentración como microhematocrito o Strout, si la sospecha persiste, en caso de negatividad, se pueden repetir los exámenes en días sucesivos. En caso de no encontrarse el parásito se deben realizar exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA).</p> <p>Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32)(38). Si son reactivas, se considera al individuo como infectado; si no son reactivas, se considera no infectado.</p> <p>Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado: se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16.</p>	<p>(Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B)</p>
<p>Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomienda documentar la disminución de los títulos de anticuerpos ant-<i>t. cruzi</i> utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16 (38,47). Las pruebas deben realizarse a los 6, 12, 24, 36 días sucesivamente hasta su negativización. Se considera curado cuando hay negativización serológica persistente (dos o más pruebas seguidas en un intervalo de tiempo de seis a doce meses entre cada una).</p>	<p>(Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B)</p>
<p>Indicaciones de tratamiento en la fase aguda: todo paciente de fase aguda, cualquiera que sea su mecanismo de transmisión, o en agudización en pacientes con VIH o con terapia inmunosupresora.</p>	<p>(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)</p>
<p>El seguimiento del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica con una frecuencia de contacto con el paciente de, al menos, una vez por semana.</p>	<p>(Nivel de evidencia I, grado de recomendación A)</p>
<p>Diagnóstico de laboratorio para la fase indeterminada: Todo paciente sospechoso debe ser sometido a exámenes serológicos específicos para anticuerpos IgG (ELISA).</p> <p>Si el resultado es positivo, deberá confirmarse con una segunda prueba serológica (técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:32.</p>	<p>(Nivel de evidencia 2. grado de recomendación B)</p>

<p>Si son reactivas, se considera al individuo como infectado ;si no son reactivas, se considera no infectado. Si hay disparidad entre ambas pruebas es necesario realizar una tercera reacción para definir el estado de infectado o no de dicha persona; se recomienda realizar la técnica de inmunofluorescencia indirecta - IFI, considerando como positivo títulos mayores e iguales a 1:16.</p>	
<p>Es recomendable también que esta prueba sea efectuada en toda mujer embarazada con antecedentes epidemiológicos positivos.</p>	(Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C)
<p>En conclusión, y dada la evidencia presentada, se recomienda el tratamiento, según las especificaciones dadas anteriormente, sólo en menores de 20 años. No se recomienda tratamiento antiparasitario para el paciente adulto en fase indeterminada.</p>	(Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B).
<p>Diagnóstico de laboratorio para la fase crónica</p> <p>Debe hacerse a través de la presencia de anticuerpos IgG anti<i>t. cruzi</i> detectando al menos por dos técnicas serológicas de principios diferentes, de preferencia con titulación, pueden ser empleadas cualquiera de las siguientes tres técnicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ELISA : Títulos positivos mayor o igual a dos veces el valor del punto de corte de la Densidad óptica. 2. IFI: Títulos positivos mayor o igual a 1:32. 3. Hemaglutinación : Dependiendo del punto de corte señalado por la información técnica del kit correspondiente. 	(Nivel de evidencia 3b grado de recomendación B)
<p>Tratamiento específico en la fase crónica: La evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por <i>T. cruzi</i> en términos de desenlaces clínicos es limitada en cantidad y calidad. En síntesis, la evidencia actual sólo permite la recomendación de tratamiento tripanomicida en pacientes con infección crónica por <i>T. cruzi</i> con el propósito de reducir la carga parasitaria, pero no para mejorar su pronóstico clínico.</p>	(Nivel de evidencia I, grado recomendación A)

Bibliografía

1. WHO. Division of Control of Tropical Diseases. Chagas Disease Elimination. Burden and Trends. WHO web page. www.who.int/ctd/html/chagburtre.html
2. PAHO. Health Conditions in the Americas. Volume I. Washington DC, 1990.
3. Corredor A. Prevalencia de anticuerpos contra *T. cruzi* en bancos de sangre de Colombia. Curso Nacional de Enfermedad de Chagas. Ministerio de Salud, República de Colombia. Universidad Industrial de Santander 1993.
4. Murray CJL, López AD. The Global Burden of Disease. Cambridge Harvard University Press, 1996.
5. Schmunis GA. American trypanosomiasis as a public health problem. In: "Chagas disease and the nervous system". 3-29. PAHO. Washington DC, 1994.
6. Yamei U. The world's most neglected diseases. *BMJ* 2002; 325: 176-177.
7. Ministerio de la Protección Social. Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas. Colombia 2002.
8. Nodo Universidad de los Andes, CIMPAT. Informe final de la primera fase del Proyecto nacional de prevención y control de la enfermedad de chagas y la cardiopatía infantil. Presentado al Ministerio de Salud. Bogotá: Universidad de los Andes; 1999; 340.
9. Gull, F, Restroom, M , Angelo, VM, Antunes,CM, Campbell-Lendrum, D and Davies C. (2005). Lessons from a nacional survey of Chagas disease transmisión risk in Colombia. *TRENDS in Parasitology* 21, (6): 259-262.
10. Sackett, D.L., Haynes, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
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. *Biomédica*; 23 (Suppl. I): 31-37.
13. Díaz JCP , Schofield CJ 1999. The evolution of Chagas Disease (American Trypanosomiasis). Control after 90 years since Carlos Chagas Discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 94 (Suppl I): 103-122.
14. Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones clínicas, epidemiológicas, serológicas y parasitológicas sobre 141 casos de enfermedad de chagas. *Antioquia Médica*. 1971; 21: 629-673.

15. Lorca M. La enfermedad de Chagas congénita, transfusional y otras vías en el contexto de la interrupción vectorial. *Rev Patología Tropical*. 2002. 31: 86-89.
16. Padilla JC *et al*. Situación de la enfermedad de chagas en Colombia. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 17-23.
17. Villar, JC, Herrera, VM, Smieja, M, Villar, LA, Yusuf, S. Previous poor rural housing and present poor urban residence are both associated with T. cruzi positive serology: Analysis of a three year registry of Colombian blood donors for the Chicamocha pilot study. *Journal of The American College of Cardiology*. , 2002. (39): 417B: 417B.
18. Villar, JC, Herrera, VM. Uso clínico de los antecedentes epidemiológicos aumenta la probabilidad preprueba en el diagnóstico serológico de la infección por T. cruzi. Una validación usando el registro del proyecto CHICAMOCHA. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2001. 9: 216: 216.
19. Villar JC, Herrera VM, Villar LA, Smieja M, Yusuf S. Previous poor rural housing and present poor urban residence are both associated with Trypanosoma cruzi positive serology: Analysis if a three-year registry of Colombian blood donors for the Chicamocha pilot study. *JACC* April 2002: 417B.
20. Coutinho M & Díaz JCP 1999. The rise and fall of Chagas Disease. *Perspectives on Science* 7: 447.
21. Castro C. Prata A. Macedo V. The influence of the parasitemia on the evolution of the chronic Chagas' disease. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 38(1): 1-6, 2005.
22. A L Basquiera, A Sembaj, A M Aguerri, M Omelianiuk, S Guzmán, J Moreno Barral, T F Caeiro, R J Madoery, O A Salomone. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart* 2003; 89: 1186-1190.
23. Goldsmith R, Zárate R, Zárate G, Morales G, Kagan I, Drickey R, Jacobson L. Estudios epidemiológicos sobre la enfermedad de Chagas en comunidades rurales de Oaxaca, México; Un estudio de ocho años de seguimiento:II. Chila. *Bol of San Panam* 1992. 113, (2).
24. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davallos V, Villalobos L. Long term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987.76; 3: 556-62.

25. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 94 Suppl I: 317-20, 1999.
26. Coura JR, de Abreu LL, Pereira JB, Willcox HP. Morbidity in Chagas' disease. IV. Longitudinal study of 10 years in Pains and Iguatama, Minas Gerais, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 80 (1): 73-80, 1985.
27. Díaz, J. C. P. Etiopatogenia e historia natural da doenca de chagas humana. *Rev. Pat. Trop*. 1985; 14: 17.
28. Iñiguez Montenegro, C. Fase aguda de la Enfermedad de Chagas, signos y síntomas más llamativos. *Rev. Med. Cordoba (Argentina)* 1969; 57: 84.
29. Cancado, J.R. Forma aguda de la Enfermedad de Chagas en Brasil, *Rev. Asoc.Méd. Brasil*. 1979; 25: 112.
30. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001; Sep; 1 (2): 92-100.
31. Organización Mundial de la Salud. Control de la Enfermedad de Chagas, Informe de un comité de expertos. Serie de informes técnicos. No 811. Ginebra 1991. P 95. (547) : 1994: 3 - 29.
32. Anez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, González N, Ramírez 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, Yépez Y, Borges R, Guevara P, Ramírez 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, Añez N, Fuenmayor C et al. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: A clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997; 60:49-54.
35. Orozco LC, Camargo D. Evaluación de tecnologías diagnosticas y tipos de muestreos. *Biomédica*.1997; 17: 321-324.
36. Lopez MC, Duque S, Orozco LC , Camargo D, Gualdrón LE , Cáceres E, Ronderos M, Rey M, Corredor A. Inmunodiagnóstico de la infección chagásica por Elisa. *Biomédica* 1999; 19: 159 - 163.
37. Orozco LC , Camargo D, López MC, Duque S, Gualdrón LE , Cáceres E, Ronderos M, Rey M, Corredor A. Inmunodiagnóstico de la infección por chagásica por *Trypanosoma cruzi* mediante ELISA utilizando sangre recolectada en papel filtro. *Biomédica* 1999; 19: 164-167.

38. Luquetti A *et al.* El diagnóstico de la enfermedad de chagas. Diagnóstico serológico, xenodiagnóstico, hemocultivo, PCR y examen directo. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 227-231.
39. Sosa S, Segura E. Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normativización 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.
40. Sosa S, Segura E, Ruiz A, Velásquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59 (4): 526-9.
41. Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura E. Treatment of chronic chagas disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (1): 151-61.
42. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida y Siva SLuquetti A, Travassos LR *et al.* Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early trypanosoma cruzi infection. *The Lancet* 1996; 348: 1407-13.
43. Lugones H. Actualización terapéutica. Tratamiento de la enfermedad de chagas aguda en niños. *Pediatría* 1978; 2: 103-5.
44. Blanco S, Spillman C, Zárate J, Flórez I, Medina J, Sosa S. Tratamiento y seguimiento de 147 niños de 1 a 14 años, infectados por *T. cruzi*, en el área rural del departamento Pellegrini, en vigilancia entomológica. Santiago del Estero. Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 55 (III): 43-4.
45. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, López J, Mouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *La Prensa Médica Argentina.* 1978; 65 (7): 239-44.
46. Castro JA, Díaz EG. Toxic effects of nifurtimox and benznidazol, two drugs used against American tripanosomiasis (Chagas Disease). *Biomed Environ Sci.* 1988; 1(1): 19-33.
47. World Health Organization. Control of Chagas Disease. Second Report of the WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.
48. Guhl, F. Memorias del Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia. 2 - 6 de mayo de 2005, 435 pp.

49. Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, Silva SA, Aires AI, Soussumi LM, Covas DT, Silva LS, Andrade JG, Travassos LR, Almeida IC. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Nov; 71(5): 594-7 follow-up.
50. Malta JA. Terapéutica etiológica da doença de Chagas. Consensos e divergências. *Arq Bras Cardiol.* 1993; 61: 210.
51. Malta JA, Malta FB. Análise crítica da terapêutica etiológica da doença de Chagas. *Rev Bras de Med.* 1994, 51: 1338-1342.
52. Angulo VM, Tarazona Z, Vega A, Vélez ID, Betancourt J. Leishmaniasis, chagas y malaria. Guías prácticas basadas en la evidencia. Ascofame-ISS. 1998.
53. Pereira-Chiocola VL, Fragata-Filho AA, Levy AM, Rodríguez MM, Schenkman S. Enzyme-linked immunoassay using recombinant trans-sialidase of *Trypanosoma cruzi* can be employed for monitoring of patients with Chagas' disease after drug treatment. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Sep; 10 (5): 826-30.
54. Pereira Barretto A. C, Serro Azul L. G Mady C., Lanni B, Brito Vianna C, Bellotti G., Pileggi, F. Forma indeterminada da doença de chagas, uma doença polimórfica. *Arq. Bras Cardiol.* 1990; 55: 347.
55. Pereira Barretto, A. C; Mady, C. Forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq. Cardiol,*1986; 47: 299.
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.
57. Díaz JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease, A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1989 Jul-Sep; 22 (3): 147-56
58. Macedo V. Forma indeterminada da doença de Chagas. *J Bras Med.* 1986; 38: 34-40.
59. Gull F., Nicholls R.S., Montoya R., Rosas F. Velasco V.M., Mora E., Herrera C., Santacruz M.M., Pinto N., Aguilera G., Salcedo P., Zipa N.Y., Flórez J., Olarte A., Castillo G. 2004. Rapid negativization of serology after treatment with benznidazole for Chagas disease in a group of Colombian schoolchildren. Proceedings of the IX European Multicolloquim of Parasitology. Valencia, Spain, July 18-23, 2004. Volume I. Keynote Speakers. Medimond International Proceedings. Medimond S.r.l. Bologna, Italia: 107-114.
60. Díaz, J. C. P. Historia natural da cardiopatia chagásica In: Cancado, j. LR: Chuster,M. *Cardiopatia Chagásica.* Fundacao Carlos Chagas, Belo Horizonte. 1985; 99-113.

61. Díaz J. C. P.: Etiopatogenia e historia natural da doenca de Chagas humana. *Boliv. Inform. Cenotrop.* 1983; 9: 28.
62. Pays JF. Human American trypanosomiasis 90 years after its discovery by Carlos Chagas. II--Clinical aspects, physiopathology, diagnosis and treatment. *Med Trop (Mars).* 1999; 59 (1): 79-94.
63. Ferreira AW, de Avila SD. Laboratory diagnosis of Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995 Mar-Apr; 113 (2): 767-71.
64. Arrieta R, Daquino B, Rosso N, Ferreras MG, Juárez N. Evaluation of a screening method for Chagas disease in San Luis, Argentina. *Salud Pública Mex.* 2004 Sep-Oct; 46 (5): 430-7.
65. Villar JC, Villar LA, Marín-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Fármacos tripanocidas para la infección crónica asintomática 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 cardiología 3.* GEDIC. Buenos, Aires 2003.
67. Villar JC. Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas. Un metaanálisis de estudios observacionales. *MEDUNAB* 2002; 5 (15): 166-73.
68. Rosas F, et al, Cardiomiopatía de chagas. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas. Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 217-221.
69. Teixeira, V. A. P.; Martins, E; Almeida. O. H.; Soares, S; Souza, H.; Morais, C. A. Sistema ABO e formas anatomoclinicas da doenca de Chagas Crónica. *Rev. Soc. Bras. Med. Tro.* 1987; 20: 163.
70. Guimaraes A. C. Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiencia cardiaca:disfuncao diastolica e sistolica. *Arquitos Brasileiros de Cardiologia,* 1988; 51: 93 - 98.
71. Salles GF, Cardoso CR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jun; 26 (6): 1326-35.
72. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Pérez AA, Pereira JB, Machado FS, Rocha MO. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet.* 2002 Aug 10; 360(9331): 461-462

73. The Solvd investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England journal of Medicine*. 1992; 327: 685 - 691.
74. Rezende, J. M; Rassi, A. Manifestacoes digestivas na fase aguda da Doenca de Chagas, En Raia, A. A.: Manifestacoes digestivas da molestia da chagas. Sao Paulo, sarvier, 1983; 97: 107.
75. Vaz, M. G. M. : Contribuicao ao estudo clínico, radiológico e endoscopico do megaesôfago chagásico. Dissertacao de Mestrado, Universidade Federal de Goias, 1991.
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.
77. Godoy, R. A. De; Viera, C. B. Diagnóstico da esófagopatía chagásica cronica assintomatica nao ectásica. *Rev. Goiana. Med.* 1963; 9: 117.
78. Rezende, J. M. De; Lauer, K. L; Oliveira , A. R. Aspectos clínicos e radiológicos da aperistalsis do esôfago. *Rev. Bras. Gastroenterol.* 1960; 12: 247.
79. Rezende, J. M.; Moreira, H. Megacolon chagásico. En Porto, J. A. F. Clínica das doenças inpruebainais. Liv. Atheneu, Rio de Janeiro, 1976: 451- 474.
80. Moreira, H; Rezende, J. M; Sebba, F; Azebedo, I. F; Lewite, A. C; Soares, E. P. Chagasic megacolon. *Coloproctology.* 1985; 7: 260.
81. Meneghelli, U. G. Chagas disease, a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1985; 18: 255.
82. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognized cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Apr; 74 (4): 516-8.
83. Chagasic Cardiomyopathy Is Independently Associated With Ischemic Stroke in Chagas. Carod-Artal et al. *Stroke.* 2005; 36: 965-970.
84. Benavente, O.; Ledesma, P. O.; Lugones, H.; Kalala, E; Marteleur, A.; Sica, R. E. P. Compromiso del sistema nervioso periférico en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bs. As.)* 1986; 4: 645.
85. De Faria, C; Melo Souza, S.; Rassi, A.; Lima, A. Evidencias electromiograficas de denervacao motora em pacienetes na fase aguda da doenca de chagas. *Rev. Goiana Med.* 1979; 25: 153.
86. Sica, R. E. P.; Sanz, O. P.; Aristimuño, G.; Basso, S.; Pagano, M. A.; Taratuto, A.; Fumo, T.; Ratusnu, A.; Colombi, A.: Muscle denervation in chronic Chagas disease. *Medicina (Bs. As.)* 1979; 39: 579.

87. Campra, J.; Caeiro, T.; Pitt, H.: Diskynesia and impaired gallbladder emptying time in patients with Chagas disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1653.
88. Villar JC, León H, Contreras JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in asymptomatic subjects with positive Chagas serology. *Cir.* 1996; 94: I-313.
89. Villar JC, Niño J, Amado PM, et al. Impaired cardiac reflexes and increased QT dispersion in sudden cardiac death survivors with Chagas cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998; 19: 203.
90. Villar JC, Amado PM, Niño J, et al. Intravenous metoprolol increases tonic vagal activity in asymptomatic Chagas serology carries. *Clin Auton Res* 1999; 9: 66. Pava LF. Roza MP. Morillo CA. Characterization of ICD delivered therapy in patients with Chagas cardiomyopathy. *PACE* 1999; 22: A24.
91. Palmero, H.; Caeiro, T.; Losa, D.: Effects of Chagas disease on arterial blood pressure. *Am. Heart J.* 1979; 97: 38.
92. Palmero, H.; Caeiro, T.; Losa, D: Prevalence of slow heart rates in chronic Chagas, disease. *Am. J. Trop., Med. Hyg.* 1983; 306: 1179.
93. Campra, J.; Caeiro, T.; Pitt, H.: Diskinesia and impaired gallbladder emptying time in patients with Chagas disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1653.
94. Grijalva MJ, Rowland EC, Powell MR, McCormick TS, Escalante L. Blood donors in a vector-free zone of Ecuador potentially infected with *Trypanosoma cruzi*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 360-3.
95. Moraes-Souza H, Bordin JO. Strategies of prevention of transfusion associated Chagas disease. *Transfus Med Rev* 1996; 10: 161-70.
96. Beltrán M et al. Control de la enfermedad de Chagas transfusional en Colombia. En: Primer taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. Curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de chagas. VI Reunión de la iniciativa para el control de la enfermedad de chagas, Bogotá, 2 a 6 de mayo de 2005: 81-85.
97. Ministerio de Salud, República de Colombia, Resolución 001738; junio 1995.
98. Beltrán M, Raad J, Ayala M, Ching R. Tamizaje de enfermedades infecciosas en bancos de sangre, Colombia, 1995. *Biomédica* 1997; 17: 137-42.
99. Beltrán M. Infección por *trypanosoma cruzi* en bancos de sangre en Colombia. *Biomédica* 1997; 17:58.
100. Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999; 94 Suppl I: 93-101.
101. Wendel S. Transfusion-transmitted Chagas' disease. *Curr Opin Hematol.* 1998 Nov; 5 (6): 406-II.

- I02. Silveira HJ, Mozart ON, Norberg AN, Pile EA. Trypanosoma cruzi prevalence and clinical forms in blood donor candidates in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2003 Dec; 37 (6): 807-9. Epub 2003 Nov 27.
- I03. Villar JC, Herrera VM. Puede considerarse subclínica la infección por T. cruzi de los donantes de sangre seropositivos? Un estudio de validación del proyecto chicamocha. *Acta Médica Colombiana* 2002; 27 (5): 360.
- I04. Bergoglio, R. M.: Enfermedad de Chagas postransfusional. Experiencia clínica de 48 casos. *Prens. Med. Arg.* 1984; 71: 49.
- I05. Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, López F, Van der Stuyft P. The validity of serologic pruebas for Trypanosoma cruzi and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion*. 2005 Apr; 45 (4): 554-61.
- I06. Barclay, C. Evolución de la serología y parasitemia en pacientes con infección chagásica tratados con benznidazol. II Simposio Internacional de enfermedad de chagas, Buenos Aires, 1979.
- I07. Torrico F., Alonso-Vega C.; Suárez E., Rodríguez P., Dramaix M., Truyens OC., Carlier I. Maternal Trypanosoma cruzi infection, pregnancy, outcome, morbidity and mortality of congenitally infected and non infected newborns in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 70 (2), 2004, 201-209.
- I08. Ávila WS, Rossi EG, Ramírez JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, da Luz PL. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003 Mar; 26 (3): 135-42.
- I09. Bittencourt, A. L.; Sadigursky, M; Barbosa, H. S. Doença de Chagas Congenita. Estudio de 29 casos. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 1975; 17: 146.
- I10. Azogue, E; La Fuente, C.; Darras, C. Congenital Chagas disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg* 1985; 79: 176.
- I11. Muñoz P, Thiermann E, Atías A, Acevedo C. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. *Rev Chil Pediatr*. 65 (4): 196-202, 1992.
- I12. Moya, P; Moretti, E.; Cura, D. Tratamiento de la enfermedad de chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Bs. As.)* 1985; 45: 553.