

Enfermedad de Chagas: actualización de un desafío vigente

Chagas disease: update of a current challenge

Marisol Mercado Salas

MERCADO, M. Enfermedad de Chagas: actualización de un desafío vigente. *J. health med. sci.*, 7(2): 97-106, 2021.

RESUMEN: El objetivo de este artículo de revisión narrativa fue generar un documento de consulta con la información actualizada existente respecto a la Enfermedad de Chagas. La enfermedad de Chagas causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, es identificado en la primera década del siglo XX. Seguida a la infección aguda, se puede desarrollar una enfermedad crónica. Hasta en el 30-40% de los casos se caracteriza por miocardiopatía, arritmias y megavísceras. La progresión a la miocardiopatía es devastadoramente rápida y se manifiesta con insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Hoy continúa siendo un importante problema de salud pública, no sólo en países endémicos, como consecuencia de la movilidad poblacional entre Latino América, y otros países del mundo.

PALABRAS CLAVES: Chagas, enfermedad de Chagas, enfermedades tropicales.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, que fue identificado en la primera década del siglo XX. Una vez que se resuelve la infección aguda, los pacientes pueden desarrollar una enfermedad crónica, que hasta en el 30-40% de los casos se caracteriza por miocardiopatía, arritmias, megavísceras y, más raramente, polineuropatía y accidente cerebrovascular (Pérez-Molina and Molina, 2018). La progresión a la miocardiopatía es devastadoramente rápida y se manifiesta con insuficiencia cardíaca y muerte súbita (Echeverría and Morillo, 2019).

Categorizada como parte del conjunto de "enfermedades desatendidas" por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en las Américas, grupo que se plantea requiere un abordaje integrado por su asociación con la pobreza, es candidata a eliminación para el 2030 (OPS/OMS | Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores, no date)(Schneider *et al.*, 2011).

Hoy continúa siendo un importante problema de salud pública,(Bizai *et al.*, 2020) focalizándose en zonas endémicas de 21 países de la parte continental de América Latina; se estima en alrededor de 12.000 las muertes anuales, entre 8 y 11 millones los afectados y en 65 a 100 millones

las personas en riesgo de infección. En la última década se ha observado con mayor frecuencia la Enfermedad de Chagas en Estados Unidos de América,(Bern *et al.*, 2019) Canadá, algunos países europeos y otros del Pacífico occidental, como consecuencia de la movilidad poblacional entre América Latina y el resto del mundo (Denegri C. *et al.*, 2020).

Se dice que es una patología desatendida porque menos de 10% de las personas en las Américas han sido diagnosticadas y, si bien los medicamentos para su tratamiento se descubrieron hace medio siglo, han sido proporcionados a sólo 1% de las personas que padecen la enfermedad. A esto se suma, que los determinantes de la salud como la pobreza y las condiciones de la vivienda en las áreas endémicas favorecen la transmisión vectorial. En Chile, la última encuesta nacional de salud (ENS 2016-2017) reporta una prevalencia de seropositividad IgG para enfermedad de Chagas de 1,2% en la población general, valor mayor a la ENS anterior del año 2009-2010 con 0,7%, y continúa siendo mayor la prevalencia en zonas rurales (2,3%) comparado con 1,1% en zona urbana.

El último informe epidemiológico publicado en Chile sobre la enfermedad de Chagas señala

que la tasa de casos notificados (según el formulario de enfermedad de notificación obligatoria-ENO) ha aumentado en 10% entre los años 2016 y 2017 en el país (tasas 7,53 versus 8,20 casos por 100 mil habitantes, respectivamente), en especial en los mayores de 60 años. Las tasas más altas se observaron en la Región de Coquimbo (IV Región) la que presenta una tasa de 52,12 por 100 mil habitantes el año 2017, con un aumento de 43,14% comparado con el año 2016 (Salas R., 2020).

Por todo lo anterior, el objetivo de este artículo de revisión narrativa fue generar un documento de consulta con la información actualizada existente respecto a la Enfermedad de Chagas.

DESARROLLO

Descubrimiento

La Enfermedad de Chagas, nombrada así en honor a su descubridor, el médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, nacido el 9 de julio de 1878 en una cafetalera de Oliveira del estado Minas Gerais. De reconocida trayectoria salubrista, contribuye a la eliminación de la malaria a través del control de vectores intradomiciliarios por primera vez. Debido a su éxito en su trabajo, Chagas se convirtió en miembro de la Academia Nacional de Medicina de Brasil y recibió varios premios y títulos de instituciones en París, Bélgica, Lima y Estados Unidos, entre ellos Doctor Honoris Causa de la Universidad de Harvard. (Denegri C. *et al.*, 2020) Además de ser nominado dos veces al Premio Nobel de Medicina y Fisiología (1913 y 1921), pero por razones poco claras, nunca fue galardonado, lo que apunta a grupos y personajes opositoristas locales en rivalidad a su trabajo y ocupación de altos cargos por su mérito.

En el año 1899, Phillipe Manson Bahr, fundador de la medicina tropical, definió las enfermedades tropicales como aquellas causadas por parásitos que requerían un hospedador intermediario en el que parte del ciclo de vida del parásito debía completarse. La teoría del "insecto-vector" predijo que el vector sería un artrópodo chupador de sangre, muy probablemente un insecto (Harden 1985). Esta definición proporcionó tanto el núcleo conceptual para los primeros practicantes como un fuerte argumento a favor de la independencia de la medi-

cina tropical (institucional y educativa) de la bacteriología y la medicina "tradicional" (Worboys 1993). La nueva especialidad se ocupaba de las enfermedades tropicales, en contraposición a las cosmopolitas; fueron causados por protozoos u organismos más complejos. Una independencia disciplinaria tan costosa fue otorgada a un grupo de médicos marginales del ejército en parte debido a la enorme importancia que estaba asumiendo el saneamiento de las posesiones tropicales. En las últimas décadas del siglo XIX, solo el Imperio Británico se había convertido en un vasto dominio tropical, principalmente en África. La salud de los soldados y colonos blancos estaba permanentemente amenazada por enfermedades tropicales. La medicina tropical era, para esta gente, un negocio colonial y militar (Curtin 1989, Farley 1991, Worboys 1993).

En dicho contexto de la época, Chagas realiza un inusual descubrimiento; no era europeo, Brasil no era una colonia y su trabajo no tenía nada que ver con los militares, y mucho menos con conquististas e imperios. El trabajo de Chagas se refería al desarrollo nacional. Chagas trabajaba para el Instituto Soroterápico de Manguinhos y, en 1907, fue enviado a un pequeño pueblo de Minas Gerais para controlar una epidemia de malaria. El brote había obstruido la construcción del ferrocarril Central do Brasil (Chagas 1907).

En Lassance, Chagas fue introducido, en 1908, a un insecto chupador de sangre que atacaba a la gente por la noche. El estado general de salud era malo y síntomas extraños llamaron la atención de Chagas. Diseccionó los insectos y encontró parásitos parecidos a los *Critidia* en sus intestinos. Asumiendo que el protozoo podría ser una forma intermedia de un hemo-flagelado de vertebrados, Chagas envió algunos insectos a Manguinhos para una infección experimental. Los parásitos demostraron ser infecciosos y causar síntomas graves o matar a los animales de laboratorio. En marzo de 1909, Chagas encontró su primer caso humano agudo en Lassance (Chagas 1909c, 1922)(Ruíz G., 2007).

Chagas acababa de realizar el algoritmo perfecto del vector a la enfermedad en unos pocos meses y solo. En comparación con todas las demás enfermedades tropicales, en las que la saga de los descubrimientos involucró muchos años y muchas personas, el descubrimiento de Chagas vuelve a ser inusual. Esto le valió constantes desafíos por parte de sus pares detractores o llamados grupo

anti Chagas, ante quienes llegó a solicitar a una comisión examinadora de la Academia Nacional de Medicina de su país, para juzgar si la enfermedad era una nueva entidad mórbida, con etiopatogenia bien definida, síntomas característicos y síndromes clínicos definidos y también juzgar su procedimiento ético, los créditos de sus hallazgos y su relevancia científica y social. Todo el proceso tomó más de un año. El 6 de diciembre de 1924, la comisión decidió a favor de Chagas. Así todo, no fue sino hasta después de su muerte en 1934, un década después, que se restablece el pleno reconocimiento del descubrimiento de Chagas, se reanudaron las investigaciones y se desarrollaron las medidas preventivas.(Coutinho, Freire and Dias, 1999).

Si bien la enfermedad fue descubierta a principios del 1900, la data del *Tripanosoma cruzi* es de hace 9000 años, identificada la presencia del parásito en tejidos de las momias de la cultura Chinchorro de Perú y Chile (Aufderheide *et al.*, 2004).

Parásito y vector de la Enfermedad de Chagas

T.cruzi es un parásito intracelular hemoflagelado que pertenece al orden kinetoplastida, familia tripanosomatidae. Es el agente causante de la Enfermedad de Chagas, que posee la capacidad de infectar cualquier célula, principalmente macrófagos, fibroblastos y células epiteliales. Durante su ciclo de vida, el parásito evoluciona a través de tres formas principales: amastigotes (forma proliferativa que se encuentra dentro de las células del huésped vertebrado), epimastigotes (forma proliferativa que se encuentra en el intestino de los huéspedes invertebrados), epimastigotes y tripomastigotes (la forma infecciosa se originó a partir de amastigotes en huéspedes vertebrados; y de epimastigotes en el tracto digestivo de huéspedes invertebrados). La Enfermedad de Chagas es una enfermedad transmitida por vectores, cuyo parásito es transmitido por los chinches chupadores de sangre (también conocidos como “chinches besadores”) de la subfamilia Triatominae. Se sabe que 140 especies de Triatominae son capaces de transmitir *T. cruzi* y están ampliamente distribuidos en América. Las especies de vectores más importantes son: *Triatoma infestans* en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay, Uruguay y Perú; *Rodnius prolixus* en Colombia, Venezuela y Centroamérica; *T.dimidiata* en Ecuador y Centroamérica; y *Rhodnius pallescens* en Panamá. En la parte sur de EE. UU., el insecto vector común es *Tri-*

toma gerstaeckeri, seguido de *T. lecticularia* y *T. sanguisuga* (Lidani *et al.*, 2019).

Evolución de la Enfermedad de Chagas

Berenice, en Lassance, fue el primer caso de la enfermedad descrito en la literatura; una niña de 2 años de edad que presentaba fiebre alta, hepatoesplenomegalia, edema facial y presencia del parásito en la sangre. Con esto se configura el “triple descubrimiento inverso”; descubriendo primero el vector, luego el parásito y finalmente la enfermedad en una niña. (Chao, Leone and Vigliano, 2020) (Ruíz G., 2007) Berenice permaneció asintomática durante toda su vida y murió a los 73 años por otras causas. Fue incluida en varios estudios clínicos de Enfermedad de Chagas desde los 55 a los 71 años. (Lidani *et al.*, 2019) En 2002, J.C · P. Dias y col. informó que Lassance ahora está libre de transmisión de la enfermedad de Chagas, aunque el municipio aún permanece infestado por *Triatoma sordida* en bajas densidades y alta dispersión, donde ninguno está infectado por *T. cruzi* y se restringe a focos peridomésticos. La prevalencia general es de aproximadamente 5,03% y no se encuentran individuos infectados menores de 20 años. Niñas como Berenice hoy están libres de la enfermedad de Chagas (Dias *et al.*, 2002).

En 1926, en Jujuy, norte de Argentina, el Dr. Salvador Mazza de la Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (MEPRA), describió la misma enfermedad que su colega en Brasil.(Ruíz G., 2007) Instalado en un vagón de ferrocarril similar al Dr. Chagas, asumió los estudios sobre tripanosomiasis, publicó informes de rutina, mientras recorría en su laboratorio móvil de un pueblo a otro, educando a la población y controlando el vector cuanto más se podía.(Mazza, 1949) El insecto triatomino vector de la enfermedad, se esconde en las carcasas de zarzo y barro, y emerge durante la noche cuando los habitantes duermen. La mala higiene y las condiciones socioeconómicas forman parte del ciclo de la enfermedad de Chagas, y estos puntos se convirtieron en un énfasis importante para el Dr. Mazza dondequiera que fuera. Otro aporte de MEPRA, fue el valor semiológico que facilitó el diagnóstico clínico del período agudo de la enfermedad, y que se convirtió en la descripción del síndrome conjuntival, más conocido como “signo de Romaña”; la presencia unilateral de edema palpebral, hiperemia conjuntival y linfadenopatía regional permitió identificar la enfermedad en cientos de niños

(Ruíz G., 2007). Curiosamente, este signo se ve en muchas fotografías de pacientes, incluida Berenice, pero hasta el momento de su descripción pasó desapercibida y sin diagnóstico.

Entre 1909 y 1940, la atención hacia la enfermedad, se dio en un contexto rural (Dias, 2015), sin embargo, a contar de mediados de siglo, debido al proceso de la industrialización, se produjo un movimiento migratorio interno de los habitantes de toda América Latina, desde las zonas rurales hacia las grandes urbes, con la implementación de las vías ferroviarias como eje, en la búsqueda de mejores condiciones de vida, las personas llevaron consigo sus enfermedades y producto de la nueva forma de vida, más sedentaria, adquirieron otras de tipo no transmisibles. Es así que si bien la forma clínica aguda de la enfermedad era posible observarla en los asentamientos rurales, la forma clínica crónica, se concentró en los hospitales de las grandes ciudades, siendo predominantemente la afección cardíaca, digestiva y neurológica, en población de 40 a 50 años de edad. Aunque se sospechaba de algunas vías de transmisión no vectoriales o descritas en algunos casos, fueron los cambios en el entorno sanitario producto del mayor acceso de la población a los hospitales y la “vida de los medicamentos”, lo que permitió la detección y mejora del control de infecciones. Identificación del riesgo potencial de contagio a través de transfusiones sanguíneas a pacientes de trauma o cirugías, detección en controles de embarazo y también a través de la manipulación de muestras en laboratorio por personal de salud. Las personas “del interior” cargan con el prejuicio social de esta enfermedad.

En 1930, Mazza sospecha la transmisión de la enfermedad de Chagas por transfusiones sanguíneas, reconocidas por primera vez en Brasil y otros países en la década de 1940 y principios de la de 1950, principal forma de transmisión de la enfermedad en regiones no endémicas. Si bien muchos componentes sanguíneos pueden transmitir la infección, las plaquetas son la causa más frecuente. Como la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas son asintomáticos, desconociendo su estado, en el caso de la donación de sangre, pueden inadvertidamente representar una seria amenaza para la seguridad del suministro de sangre en dichas áreas.

Entre 1970 y 2019 un nuevo aspecto surge con los pacientes inmunosuprimidos, ya sea oncoló-

gicos, por enfermedades autoinmunes, VIH o trasplantados, presentan riesgo de reactivación de la enfermedad de Chagas en las formas más severas. Aproximadamente el 20% de los pacientes co-infectados VIH-T.cruzi experimentaron una reactivación con meningoencefalitis y/o miocarditis. En el sistema nervioso central (SNC), se observaron 2 formas: meningoencefalitis con tripomastigotes en líquido cefalorraquídeo o formación pseudo-tumoral (chagoma) en cerebro, asociado a alta mortalidad. Las reactivaciones de la infección por T. cruzi dependen de la gravedad de la inmunodeficiencia, ya que se han descrito más a menudo con un recuento de células T CD4 + <200 / mm³, y se asocian con un alto nivel de parasitemia. Por lo tanto, la cuantificación de la carga parasitaria ayuda a caracterizar la reactivación y permiten una estrategia de tratamiento temprano. A principio de los 80, fueron reportados los primeros casos de transmisión de donadores infectados a pacientes sin la enfermedad, trasplantados de riñón (Chao, Leone and Vigliano, 2020).

Si bien es ampliamente reconocida su transmisión vectorial, en los últimos años se ha observado un aumento significativo de la transmisión oral de la enfermedad, asociado principalmente al consumo de bebidas a base de frutas u otras verduras contaminadas con heces de triatomíneos o secreciones de mamíferos infectados. Después de un período de latencia de 3 a 22 días de la ingestión, la infección oral se caracteriza por manifestaciones más graves que las asociadas a la transmisión vectorial: fiebre prolongada, miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca y, en algunos casos, meningoencefalitis. La mortalidad puede llegar hasta el 33% de los infectados (Filigheddu, Górgolas and Ramos, 2017).

Control de la enfermedad de Chagas

Con la segunda década del siglo XXI llega una época de paradojas, aunque persiste el éxodo del campo a la ciudad, las áreas endémicas (Zona de Contacto Original), siguen siendo una población estable que sigue enfermando. La enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria que constituye un grave problema de salud pública y es endémica en 21 países de América Latina. La tripanosomiasis americana se ha expandido de las zonas rurales a las urbanas y de regiones endémicas a no endémicas. Se estima que entre seis y ocho millones de personas están infectadas por T. cruzi, con 65 millones adicionales en riesgo de contraer la enfermedad

por transmisión por vectores, transmisión sanguínea o congénita, o transmisión por alimentos.

El control y la eliminación de la enfermedad de Chagas se pueden lograr. La incidencia de la enfermedad de Chagas en las Américas se ha reducido sustancialmente gracias a los esfuerzos en el control de vectores y la detección sistemática de sangre. El número estimado de casos nuevos se ha reducido en un 32%, de 41.000 en 2006 a 28.000 en 2010, y la mortalidad de 45.000 muertes por año hasta los 12.000 actuales. Hay 130 especies de triatomíneos que contribuyen a mantener *T. cruzi* entre mamíferos en casi todas las eco regiones terrestres de las Américas. Esto significa que la enfermedad de Chagas nunca va a erradicarse y que la prevención eficaz de enfermedades requerirá sistemas de vigilancia y control de vectores más sólidos y a largo plazo. Hoy también resulta importante generar acciones educativas que permitan la promoción de la participación comunitaria para enfrentar de mejor manera la enfermedad en las zonas endémicas, rescatando las fortalezas de las comunidades (Rangel, Monreal and Ramsey, 2016).

Surgen las campañas de erradicación de los vectores, con notables éxitos en algunas regiones y resultados decepcionantes en otras, debido a la presencia de múltiples intereses encontrados, y la falta de persistencia en acciones de campo. De las mesas de los ministerios nacen proyectos que tropiezan con las verdaderas realidades. Serán los habitantes de las propias zonas endémicas y los agentes sanitarios en estrecho contacto con ellas que producirá los mejores resultados. Emmanuel Dias del Instituto Cruz de Brasil es pionero en este campo a principios de la década de 1940, con positivos resultados a través del uso del organoclorado, gammahexaclorociclohexano (HCH, Gammexane), al igual que Romaña y Abalos, en Argentina, siendo el compuesto más utilizado hasta finales de la década de 1970 (Dias, 2015), cuando fue reemplazado con piretroides sintéticos. Estas campañas fueron exitosas para países como Brasil, Uruguay, Chile, Argentina y Venezuela, y partes de Bolivia y Paraguay (Dias, 2015).

Desde la década de 1980, la detección en el suministro de sangre, constituye un pilar fundamental en las cuatro subregiones para el control de la enfermedad de Chagas. En 1991 se creó la Iniciativa Cono Sur, con el objetivo de controlar la transmisión de la enfermedad mediante la eliminación del Tria-

toma infestans y el control de los bancos de sangre. Como resultado, la prevalencia de los donantes chagásicos en los bancos de sangre se redujo del 4,4% en la década de 1980 al 0,2% en 2005.

Con el control de las vías de infección vectoriales y transfusionales, la transmisión congénita es una fuente importante de nuevos casos y al día de hoy lo sigue siendo en regiones endémicas y no endémicas. (Picado *et al.*, 2018) La transmisión materno-fetal ocurre en aproximadamente el 5% de los recién nacidos de madres infectadas, aunque esta tasa varía entre países, que van del 1,0% al 12%. En el riesgo de transmisión congénita influyen varios factores, tales como: los niveles de parasitemia materna, la edad, la respuesta inmune a *T. cruzi* y la cepa del parásito. (Ceballos-Pomares *et al.*, 2017) En Argentina, alrededor de 1500 niños nacen cada año con infección por *T. cruzi*. La prevalencia de infección materna se ha reducido del 9,0% al 2,6%. La tasa de infección congénita tuvo una evolución irregular y su promedio nacional fluctuó entre el 1,9 y el 8,2%. El primer caso de infección chagásica congénita fue informado por Dao en Venezuela, en 1949, y en Argentina, fue descrito por Jörg en 1953. La enfermedad de Chagas congénita puede causar aborto espontáneo, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal. Los niños infectados pueden presentar o no signos clínicos de enfermedad al nacer, los que pueden variar de grave a leve y debe tratarse tan pronto como sea diagnosticado. El tratamiento con benznidazol en mujeres de edad fértil reduce significativamente la parasitemia y fue eficaz para prevenir la transmisión congénita de *T. cruzi* a sus hijos. (Álvarez *et al.*, 2017) También tuvo un efecto protector sobre la evolución clínica de la mujer, además de una tasa de conversión observada del 32% al 64% a serología negativa después de un seguimiento a largo plazo (Fabbro *et al.*, 2012).

En Chile, la enfermedad de Chagas se ha enfrentado en dos ámbitos complementarios; por una parte, con el programa de control vectorial y por otra, con el programa de prevención y control de la enfermedad en las personas. El primero incluye el logro de la interrupción de la transmisión vectorial, certificada en 1999 y con re-certificación en el año 2016 por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En las personas se implementó la notificación obligatoria (ENO) de los casos confirmados como positivos por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) desde 1986 y, diez años

después, se hizo obligatorio el análisis de *Trypanosoma cruzi* en la sangre de donantes de las zonas endémica (1996). En el año 2014 comienza la búsqueda activa en mujeres embarazadas (factor predominante de transmisión de la madres al hijo) y en el 2017 comienza lentamente al acceso al tratamiento tripanocida en algunos grupos que, según la norma actual corresponde a: personas en fase aguda, hospederos inmunodeprimidos, pacientes bajo 18 años de edad, recién nacidos con enfermedad de Chagas congénito, mujeres en edad fértil hasta 45 años, (Carlier *et al.*, 2019) pacientes jóvenes y adultos hasta los 60 años con serología positiva, en fase crónica indeterminada. En todos estos grupos, el objetivo principal es disminuir la carga parasitaria. El evento final epidemiológico de esta enfermedad es la aparición de manifestaciones cardíacas y gastrointestinales que conducen a la muerte (Salas R., 2020) (Ministerio de Salud Chile, 2014).

El éxito de la atención médica depende de la detección oportuna, el tratamiento etiológico temprano y la ampliación de la cobertura. Por otro lado, el seguimiento y cribado de gestantes residentes en zonas de riesgo y el cribado universal de donantes de sangre y órganos permitirán eliminar la transmisión congénita y transfusional (Rojo-Medina *et al.*, 2018).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) desarrolló una guía para el manejo de la tripanosomiasis americana en una Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas, publicado (solo en español) en el año 2018, con el fin de presentar los métodos de diagnóstico y tratamiento adecuados para la enfermedad de Chagas y abordar aspectos de su implementación (Organización Panamericana de la Salud, 2020).

Patogenia de la enfermedad de Chagas

La interpretación de los mecanismos patogénicos, ha presentado una evolución acorde a cada período de tiempo y la evidencia científica disponible, es así que en 1911 Carlos Chagas identifica una fase aguda de la enfermedad que afecta predominantemente a niños con miocarditis y meningoencefalitis, la cual sino es adecuadamente tratada puede causar una mortalidad de aproximadamente 5 a 10%. Después de pocos meses, observa la desaparición de los síntomas, la enfermedad permanece y entra en una fase silenciosa, difícil de detectar por parásitos en la sangre, sino a través de la detección de anticuerpos, la llamada

“fase indeterminada” puede durar la vida entera de una persona contagiada y en ésta se establece la miocarditis crónica como base histopatológica para las presentaciones de arritmias en el adulto. Estudios posteriores llevan a la idea de que existen mecanismos indirectos independientes de la presencia del parásito, que son responsables por la producción del daño cardíaco, acorde a la época, sería del tipo “alérgico”, lo que para 1929, describe Torres, la enfermedad cardíaca crónica chagásica, es el resultado de una miocarditis activa y progresiva debida a la acción del parásito asociada al estado alérgico del hospedador. En los años 1950 surge una nueva hipótesis planteada por Köberle basada en la denervación de las neuronas parasimpáticas del sistema nervioso autónomo o disautonomía como causal de la dilatación del tracto digestivo (megaesófago y megacolon chagásico) y la miocardiopatía chagásica. Aunque es sabido que la pérdida de estas neuronas está relacionada con la patogénesis de las megavíceras, así como de neuronas motoras, resulta aún controversial su rol en el daño cardíaco, especialmente después de múltiples experiencias en trasplante cardíaco. Surge una tercera hipótesis que plantea que el daño cardíaco es consecuencia de vasculopatía con arteritis y pérdida de componentes de microcirculación sanguínea, lo cual llevaría a la pérdida de unidades contráctiles por necrosis isquémica junto con inflamación y fibrosis. Para los años 1960 y producto de los primeros avances en el área de inmunología, surge la hipótesis que existe un mecanismo inmunológico que juega un rol clave en el daño del miocardio, con lo que se establece que la presencia del parásito ya no es una condición para la persistencia del daño cardíaco, según Kierszenbaum. Esta teoría ha prevalecido los últimos 25 años y ha tenido consecuencias prácticas, tales como el abandono del tratamiento etiológico durante la fase crónica de la infección. El uso de técnicas altamente sensibles como la detección del parásito a través de PCR (Reacción en Cadena de la polimerasa) ha demostrado que el *T.cruzi* o fragmentos de éste, persisten en los órganos blanco de la enfermedad y estimularía la respuesta inflamatoria crónica, la cual produce el daño tisular, lo que después de años conlleva a falla cardíaca por la histopatología de células muertas, fibrosis e hipertrofia; todo lo que caracteriza la cardiopatía chagásica crónica. Aun cuando mecanismos de desregulación del sistema inmune o autoinmune en esta etapa fueran demostrados, el hecho de que la persistencia parasitaria sea necesaria para gatillar la respuesta inflamatoria por sí

misma, indica la necesidad de tratamiento etiológico (Chao, Leone and Vigliano, 2020).

Se han propuesto enfoques genéticos para mejorar la comprensión de las causas de la susceptibilidad diferencial a la infección por *T.cruzi* y el desenlace de la enfermedad de Chagas. Se están estudiando polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria e inflamatoria con el fin de aclarar su posible papel en la aparición o gravedad de las complicaciones cardíacas y/o gastrointestinales. Sin embargo, todavía hoy, el número de genes asociados significativos es limitado y se desconocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta condición (Acosta-Herrera *et al.*, 2019).

Tratamiento de la Enfermedad de Chagas

En 1936 Mazza *et al.* Detecta efecto tripanocida en una quinolona (Bayer 7602) cuando es usada por primera vez en humanos para tratar un caso agudo. En 1961, Brener basado en el conocido efecto activo de los componentes de 5-nitrofurano contra la forma circulante de *T.cruzi*, sugiere el uso de esquemas a largo plazo para interrumpir el ciclo del parásito en el hospedador. Posteriormente, estudios en ratones indicaron que nitrofurazona, nifurtimox y benznidazol, también eran efectivos contra las formas de los parásitos presentes en los tejidos. Los primeros experimentos terapéuticos con benznidazol parten en 1967 y para 1970, su eficacia en el tratamiento de la fase aguda de los casos es rápidamente reconocida. Los primeros resultados indican que es efectivo en la inducción de una disminución sostenida de parásitos circulantes, sin embargo, sus efectos adversos pueden llevar a abandono del tratamiento en el 10 a 20% de los casos. El mecanismo de acción del benznidazol y del nifurtimox es la inhibición tóxica directa de la síntesis de ADN del parásito o su efecto indirecto, actuando sobre las formas intracelulares (amastigotes) como aquellas extracelulares (tripomastigotes) circulantes. A partir de la década de los 70, se llevan a cabo diferentes experiencias terapéuticas en fases agudas y crónicas de casos con Nifurtimox y Benznidazol comparando su efectividad y tolerancia en pacientes en seguimiento. Los resultados mostraron variaciones con excelentes resultados en fase aguda y casos de infección reciente. En 1994 Viotti *et al.* Muestra mejoría en la evolución clínica y serológica de pacientes chagásicos crónicos tratados con Benznidazol en comparación con pacientes no tratados, lo que respalda la po-

sición del tratamiento antiparasitario como una estrategia para una posible eliminación del parásito para prevenir y minimizar la evolución clínica de la enfermedad en personas con infección crónica. A partir de este punto, ha surgido más evidencia que sustenta el tratamiento etiológico en personas que se encuentran en la fase indeterminada de la enfermedad o en inicio de la cardiopatía crónica. Si bien el Benznidazol ha demostrado efectividad sobre la disminución de los parásitos circulantes, no ha tenido efecto sobre la progresión de la miocardiopatía crónica avanzada (Pérez-Molina *et al.*, 2020), aun así en pruebas randomizadas, se observa una disminución de hospitalizaciones en el grupo de pacientes tratados en comparación con grupo placebo. Los resultados de los últimos 20 años, han llevado a reconsiderar el uso del tratamiento antiparasitario, ya que actualmente se reconoce la presencia de *T.cruzi* como un factor desencadenante del fenómeno fisiopatológico de la infección crónica, así como de su magnitud y persistencia. Esto genera un cambio de paradigma que lleva a consenso de que las personas sero-positivas deberían recibir tratamiento etiológico. Otras drogas han surgido como candidatas: pozaconazol, ravuconazol con mejor tolerancia, sin embargo, presentaron menor efectividad que el benznidazol. Las terapias combinadas sugieren un futuro esperanzador, sin embargo, la falta de biomarcadores validados de respuesta al tratamiento etiológico y eventual cura, representa aún un gran desafío. El criterio actual de curación en la fase crónica de la enfermedad es la negativización de al menos dos pruebas serológicas, como la prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), la prueba de inmunofluorescencia indirecta y la prueba de hemaglutinación indirecta. La evolución serológica de la seronegativización después del tratamiento es de alrededor del 60-70% en niños que han sido tratados antes de los quince años y del 30-50% en adultos después de quince a veinte años de seguimiento. El fracaso del tratamiento se reconoce por una prueba parasitológica positiva o por persistencia de la parasitemia en una prueba molecular. (Schijman, 2018) Aunque específicos, los xenodiagnósticos tienen baja sensibilidad (20-50%) durante la fase crónica en comparación con la PCR (30-80%). Se desconoce el nivel de susceptibilidad de los diferentes linajes y cómo este factor puede interferir con la respuesta al tratamiento, aunque algunos resultados sugieren que existe un impacto. Desde este punto de vista, un efecto tripanocida es relevante para la curación de los sujetos, el impacto potencial en la disminu-

ción de la morbilidad y la mortalidad y la prevención de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas, en este marco la OPS recomienda ofrecer medicamentos tripanocidas a todos los sujetos con infección crónica por *T.cruzi* (Chao, Leone and Vigliano).

CONCLUSIÓN

Sin duda alguna, a pesar de ser una enfermedad antigua; que se podría decir, ha acompañado a la humanidad casi desde su génesis, en su vinculación a través del ciclo silvestre del vector, es descubierta y descrita hace más de 100 años; en la actualidad, se encuentra plenamente vigente en cuanto a su abordaje y tratamiento. Esto, debido a los cambios en la sociedad global, lo que implica movimientos migratorios, que han resultado clave para su aparición en zonas no endémicas, en donde claramente no se tiene conocimiento del tema. Urbes de países como Japón o Estados Unidos, Canadá, Australia y España, entre otros, presentan población migrante de la cual se estima un porcentaje importante proveniente de países endémicos de Latinoamérica, se encuentra afectada por la enfermedad. Ante esto algunos países ya presentan desarrollo e implementación de estrategias de pesquisa, difusión y tratamiento. Su impacto en el gasto sanitario resulta significativo dado el daño crónico que esta enfermedad genera a nivel cardíaco ocasionando desde arritmias hasta muerte por falla cardíaca con una innegable sobrecarga para cualquier red sanitaria. En Brasil, por ejemplo, constituye la tercera causa de trasplante cardíaco. A través del tiempo, con el desarrollo tecnológico, han evolucionado las técnicas diagnósticas desde el primer hallazgo, sin embargo, la primera línea en el tratamiento, siguen siendo los mismos dos fármacos: Benznidazol y Nifurtimox, con sus pro (efecto comprobado en el tratamiento etimológico) y sus contras (efectos adversos), sin que la industria farmacéutica a la fecha haya presentado alternativas para mejora en cuanto a adherencia, principal problema que se presenta por los efectos no deseados. Las terapias combinadas representan un futuro prometedor, sin embargo, la falta de biomarcadores validados de respuesta a tratamiento etiológico y eventuales curas parasitológicas en pacientes crónicos sigue siendo un gran desafío. Con todo, su estudio ha significado una mejora en el diagnóstico y acceso para las personas afecta-

das, muchas de ellas de origen humilde y rural, a atención clínica y tratamiento. Como problema de salud pública vigente en zonas endémicas, se deben mantener a permanencia las estrategias de control vectorial, así como la vigilancia epidemiológica para controlar el brote de caso. Sin embargo, con los problemas de salud emergentes, existe el riesgo de que los recursos sanitarios, sean redirigidos sin priorizar esta enfermedad aún considerada del pasado y poco conocida para buena parte de la población, no sólo general, sino también del personal sanitario.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento al cuerpo docente del Programa de Magíster en Salud Pública de la Universidad Tarapacá por las orientaciones recibidas para la elaboración de este artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

MERCADO, M. Chagas disease: update of a current challenge. *J. health med. sci.*, 7(2): 97-106, 2021..

ABSTRACT: The objective of this narrative review article was to generate a consultation document with the existing updated information regarding Chagas disease. Chagas disease caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is identified in the first decade of the 20th century. Following acute infection, a chronic disease can develop. In up to 30-40% of cases it is characterized by cardiomyopathy, arrhythmias, and mega viscera. The progression to cardiomyopathy is devastatingly rapid, manifesting with heart failure and sudden death. Today it continues to be an important public health problem, not only in endemic countries, as a consequence of population mobility between Latin America and other countries in the world.

KEYS WORDS: Chagas, chagas disease, tropical diseases .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta-Herrera, M. *et al.* (2019) 'Genomic medicine in Chagas disease', *Acta Tropica*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105062.

- Álvarez, M. G. *et al.* (2017) 'Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study', *Acta Tropica*, 174, pp. 149–152. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.07.004.
- Aufderheide, A. C. *et al.* (2004) 'A 9,000-year record of Chagas' disease', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(7), pp. 2034–2039. doi: 10.1073/pnas.0307312101.
- Bern, C. *et al.* (2019) 'Chagas disease in the united states: A public health approach', *Clinical Microbiology Reviews*, 33(1). doi: 10.1128/CMR.00023-19.
- Bizai, M. L. *et al.* (2020) 'Geographic distribution of Trypanosoma cruzi genotypes detected in chronic infected people from Argentina. Association with climatic variables and clinical manifestations of Chagas disease', *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 78, p. 104128. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104128.
- Carlier, Y. *et al.* (2019) 'Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women', *PLoS Neglected Tropical Diseases*. Public Library of Science. doi: 10.1371/journal.pntd.0007694.
- Ceballos-Pomares, J. C. *et al.* (2017) 'Inmunología de la enfermedad de Chagas congénita', *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(3), pp. 144–150. doi: 10.1016/j.rprh.2018.01.001.
- Chao, C., Leone, J. L. and Vigliano, C. A. (2020) 'Chagas disease: Historic perspective', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165689.
- Coutinho, M., Freire, O. and Dias, J. C. P. (1999) 'The Noble Enigma: Chagas' Nominations for the Nobel Prize', *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(SUPPL. 1), pp. 123–129. doi: 10.1590/S0074-02761999000700012.
- Denegri C., M. *et al.* (2020) 'Cribado y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en población usuaria del Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda y Atención Primaria de Salud del Servicio de Salud Metropolitano Occidente de Santiago, Chile', *Revista chilena de infectología*, 37(2). doi: 10.4067/s0716-10182020000200129.
- Dias, J. C. P. *et al.* (2002) 'Chagas' disease in Lassance, Minas Gerais State: Clinical-epidemiological re-evaluation ninety years after the discovery by Carlos Chagas', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(2), pp. 167–176. doi: 10.1590/s0037-86822002000200007.
- Dias, J. C. P. (2015) 'Evolution of Chagas Disease Screening Programs and Control Programs: Historical Perspective', *Global Heart*, 10(3), p. 193. doi: 10.1016/j.ghheart.2015.06.003.
- Echeverría, L. E. and Morillo, C. A. (2019) 'American Trypanosomiasis (Chagas Disease)', *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders, pp. 119–134. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.015.
- Fabbro, D. L. *et al.* (2012) 'Trypanocide Treatment of Women Infected with Trypanosoma cruzi and Its Effect on Preventing Congenital Chagas'. doi: 10.1371/journal.pntd.0003312.
- Ferraz, F. N. *et al.* (2016) 'Trypanosoma cruzi: Evaluation of PCR as a laboratory tool to follow up the evolution of parasite load', *Iranian Journal of Parasitology*, 11(3), pp. 389–395.
- Filigheddu, M. T., Górgolas, M. and Ramos, J. M. (2017) 'Enfermedad de Chagas de transmisión oral', *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L., pp. 125–131. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.038.
- Lidani, K. C. F. *et al.* (2019) 'Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem', *Journal of Physical Oceanography*. doi: 10.3389/fpubh.2019.00166.
- Mazza, S. (1949) 'La enfermedad de Chagas en la Republica Argentina', *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 47(1–2), pp. 273–302. doi: 10.1590/s0074-02761949000100011.
- Ministerio de Salud Chile (2014) NORMA TECNICA ENFERMEDA DE CHAGAS DIPRECE - Buscar con Google. Santiago. Available at: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/NORMA-TECNICA_CHAGAS_edici%C3%B3n-definitiva-140514.pdf (Accessed: 13 March 2021).
- OPS/OMS | Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores (no date). Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5398:neglected-tropical-vector-borne-diseases-information&Itemid=1074&lang=es (Accessed: 19 January 2021).
- Organización Panamericana de la Salud (2020) '[Synthesis of evidence: Guidance for the diagnosis and treatment of Chagas disease Síntese de evidências: Guia de diagnóstico e tratamento da doença de Chagas].', *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 44, p. e28. doi: 10.26633/RPSP.2020.28.
- Pérez-Molina, J. A. *et al.* (2020) 'Trypanocidal treatment of Chagas disease.', *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. doi: 10.1016/j.eimc.2020.04.011.
- Pérez-Molina, J. A. and Molina, I. (2018) 'Chagas disease', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 82–94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.
- Picado, A. *et al.* (2018) 'The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America', *BMJ Global Health*, 3(5), p. e001069. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001069.
- Rangel, J. A. S., Monreal, L. A. and Ramsey, J. M. (2016) 'Community resilience and Chagas disease in a rural region of Mexico', *Revista de saude publica*, 50, p. 46. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050005911.
- Rojo-Medina, J. *et al.* (2018) 'Enfermedad de Chagas en México', *Gaceta Médica de México*, 154(5), pp. 605–612. doi: 10.24875/GMM.18004515.
- Ruiz G., J. L. (2007) Historia De La Enfermedad De Chagas, *Gaceta Médica Boliviana*. Available at: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200015 (Accessed: 24 February 2021).
- Salas R., P. (2020) Epidemiología de la enfermedad de

Chagas: alta mortalidad y tasa de incidencia, Región de Coquimbo, Revista chilena de infectología. doi: 10.4067/s0716-10182020000400402.

Schijman, A. G. (2018) 'Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*', *Acta Tropica*. Elsevier B.V., pp. 59–66. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.02.019.

Schneider, M. C. *et al.* (2011) 'Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: A mapping of selected diseases', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(2). doi: 10.1371/journal.pntd.0000964.

Dirección para correspondencia:

Marisol Mercado Salas

Secretaría Regional Ministerial Región de Tarapacá

Iquique

CHILE

Correo Electrónico: marisol.mercado@redsalud.gob.cl

Recibido: 10-11-2020

Aceptado: 03-02-2021