



**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SALUD PUBLICA  
PROYECTO DE GRADO II**

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO**

**LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y SUS REPERCUSIONES EN LA SALUD  
DE LOS PACIENTES EN LATINOAMÉRICA**

**PRESENTADO POR:**

**Maria Alejandra Arrieta Amell, Daniela Colmenares Rua, Alberto Mario  
Henriquez Arias, Silvana Valentina Saltarin Pérez, Carlos Mario Vilorio  
Reyes**

**ASESOR METODOLÓGICO: Juan David Salcedo Salgado**

**ASESOR CIENTÍFICO: Juan Carlos Dib Diaz Granados**

**Barranquilla, Colombia**

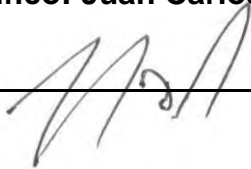
**Mayo, 2021**

**UNIVERSIDAD DEL NORTE**  
**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PROYECTO DE GRADO II**

**Barranquilla, Mayo 2021**

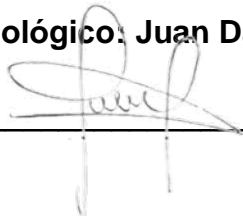
**Asesor Científico: Juan Carlos Dib Diaz Granados**

Firma: \_\_\_\_\_



**Asesor Metodológico: Juan David Salcedo Salgado**

Firma: \_\_\_\_\_



**Jurado:**

Firma: \_\_\_\_\_

## CONTENIDO

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN .....	6
<b>CAPÍTULO I. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS .....</b>	<b>9</b>
1.1 Definición.....	9
1.2 Clasificación.....	9
1.3 Ciclo biológico .....	9
1.4 Patogenia.....	10
1.5 Diagnóstico .....	11
1.6 Tratamiento .....	12
<b>CAPÍTULO II. REPERCUSIONES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA SALUD PÚBLICA .....</b>	<b>13</b>
2.1 Prevalencia de la enfermedad Chagas.....	13
2.2 Carga global e implicaciones económicas de la enfermedad de Chagas ....	16
2.3 Barreras en el acceso a servicios de salud.....	17
<b>CAPÍTULO III. REPERCUSIONES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA SALUD INDIVIDUAL .....</b>	<b>20</b>
3.1 Miocardiopatía chagásica.....	20
3.1.1 Patogenia.....	21
3.1.2 Manifestaciones clínicas.....	23
3.2 Megacolon y megaesófago.....	28
3.2.1 Patogenia.....	28
3.2.2 Manifestaciones clínicas.....	29
<b>CAPÍTULO IV. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD DE CHAGAS .</b>	<b>32</b>
4.1 Definición.....	32
4.2 Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad de Chagas .....	32
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>43</b>

## RESUMEN

La enfermedad de Chagas se ha convertido en un problema de salud pública para muchos países latinoamericanos, por lo tanto, esta monografía tiene como objetivo informar sobre las principales implicaciones que tiene la enfermedad de Chagas con respecto a la salud pública e individual, integrando los datos más significativos referentes al tema y revisando críticamente la evidencia actual disponible.

En esta revisión, inicialmente, en el primer capítulo, se abordará todo el marco conceptual que gira alrededor de la enfermedad de Chagas como una patología infecciosa con el fin de brindar una base teórica suficiente para el desarrollo de los siguientes capítulos. Posteriormente, en el segundo capítulo se responde parte del objetivo, en el cual se expone la enfermedad de Chagas como un problema de salud pública, teniendo en cuenta su incidencia, prevalencia y mortalidad tanto a nivel mundial como en el continente latinoamericano. Además, se describe la carga global de la enfermedad reportada como años vividos con discapacidad (AVD), implicaciones económicas de la enfermedad y las barreras de acceso existentes al servicio de salud.

En el tercer capítulo, se describen las principales complicaciones de la enfermedad de Chagas crónica documentadas en la literatura, entre las cuales se encuentra la miocardiopatía chagásica, el megacolon y megaesófago; finalmente, en el cuarto capítulo, se describen los resultados encontrados de la revisión de diversos estudios científicos, sobre una posible asociación existente entre el síndrome metabólico y la enfermedad de Chagas.

Con esta revisión, se puede demostrar que la enfermedad de Chagas es un problema de salud pública, que genera elevados costos en salud y afecta principalmente a poblaciones de bajos recursos y áreas rurales. Además, tiene un gran impacto en la salud individual, provocando afecciones como la miocardiopatía, que es la complicación principal y la más frecuente, cuyas manifestaciones tempranas son las alteraciones asintomáticas evidenciadas en el ecocardiograma (ECG) y anomalías de la conducción, mientras que, en las etapas finales se presentan alteraciones propias de la miocardiopatía dilatada. Por otro lado, un porcentaje considerable de pacientes chagásicos

manifiestan trastornos gastrointestinales que llevan al desarrollo de complicaciones como el megacolon y megaesófago, debido a una alteración del sistema nervioso entérico, que genera úlceras, neumonía por aspiración, desnutrición, constipación crónica y aumento del tiempo del tránsito esofágico.

Igualmente, se ha encontrado una asociación con el síndrome metabólico, dado que produce alteraciones inmunitarias y endocrinas, que podrían ser factores importantes en el desarrollo de la miocardiopatía chagásica. Respaldado por varios estudios donde los resultados muestran una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes en individuos con Chagas crónico. Sin embargo, aún faltan estudios con una mayor potencia estadística, que comprueben la existencia de una relación causal entre estas dos patologías.

## INTRODUCCIÓN

En la presente monografía se aborda la repercusión de la enfermedad de Chagas en la salud global de los pacientes en Latinoamérica.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad tropical causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*. Esta zoonosis circula en gran variedad de mamíferos y puede contagiar al hombre (1), considerándose una entidad de gran relevancia en los países del centro y sur de América debido a su alta prevalencia y relación directa con el desarrollo de distintas complicaciones en sus estadios crónicos, incluidas la miocardiopatía chagásica, el megacolon y el megaesófago causando, de esta manera, un aumento de la mortalidad y disminución en la calidad de vida en la población (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que tiene una prevalencia de 6-7 millones de personas infectadas a nivel mundial (3), siendo una enfermedad endémica en 21 países latinoamericanos, con aproximadamente 5.742.167 personas infectadas, de las cuales, la mayoría se encuentran en países del cono sur (Brasil, Argentina, Uruguay, entre otros) (4).

De igual manera, la OPS señala que la carga de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica genera un costo en salud aproximado de 500 millones de dólares y una pérdida anual de 770.000 años de vida por muerte prematura o pérdida de años productivos por discapacidad (AVAD) (5).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, las distintas complicaciones de la enfermedad de Chagas como la miocardiopatía, el megaesófago y el megacolon repercuten negativamente en la calidad y expectativa de vida del individuo, esto indica que la enfermedad no solo afecta físicamente a quien la padece sino también a nivel socioeconómico, puesto que la capacidad de productividad del paciente se ve disminuida en su ámbito laboral y, con ello, la posibilidad de generar ingresos.

Es por lo que, según los lineamientos establecidos por el ministerio de salud, es necesario hacer un diagnóstico adecuado, comprobando la presencia del *Trypanosoma cruzi* por medio de métodos parasitológicos directos o indirectos, además se debe dar consejería al paciente pre y post diagnóstico de la

enfermedad en cuanto al conocimiento de la misma y de la atención a la que tiene derecho. El paso a seguir es administrar el respectivo tratamiento etiológico (tripanosomicida), con el objetivo de curar la infección de manera oportuna, se debe notificar el caso a las autoridades sanitarias dentro de las primeras 24 horas de confirmado el caso los cuales deben seguir los pasos de la OMS ante la posibilidad de un brote de Chagas y establecer medidas de contención determinando los factores de riesgo, la fuente, los mecanismos de transmisión involucrados y las personas sometidas al riesgo de exposición en casos agudos de la enfermedad de Chagas. Finalmente desarrollar un plan para el mejoramiento y monitoreo de las condiciones de salud de la población afectada (6).

En cuanto a los métodos de prevención y control, la OMS hace énfasis en diversas medidas como el rociamiento de las casas y sus alrededores con insecticidas de acción residual, mejora de las viviendas y su limpieza para prevenir la infestación por el vector, medidas preventivas personales, como el empleo de mosquiteros, buenas prácticas higiénicas en la preparación, el transporte, el almacenamiento y el consumo de los alimentos, cribado de la sangre donada, pruebas de cribado en órganos, tejidos o células donados y en los receptores de estos, acceso al diagnóstico y el tratamiento para las personas en las que esté indicado o recomendado el tratamiento antiparasitario, cribado de los recién nacidos y otros hijos de madres infectadas que no hayan recibido antes tratamiento antiparasitario para diagnosticarlos y tratarlos precozmente (7).

El objetivo de la presente revisión es describir las principales implicaciones que tiene la enfermedad de Chagas con respecto a la salud pública e individual, con el propósito de integrar la información más relevante de esta temática y así poder aportar un conocimiento significativo sobre el problema de investigación.

El objeto de investigación son los pacientes chagásicos de América Latina y la metodología empleada es la realización de una monografía de compilación de tipo sistematizada en la cual se integran conocimientos provenientes de distintas fuentes de información, incluidos artículos de revisión bibliográfica, sobre todo

de tipo descriptiva, textos guías, consensos nacionales e internacionales y artículos científicos sobre la enfermedad de Chagas.

En los capítulos de la presente revisión, se aborda inicialmente la enfermedad de Chagas de manera general para contextualizar al lector sobre el tema, seguido de un capítulo, en el cual se resalta la importancia de esta patología como una problemática de salud pública sobre todo en países de Latinoamérica. Posteriormente, se describen las posibles complicaciones de la enfermedad de Chagas crónica, su diagnóstico y tratamiento, así como la repercusión de las mismas; y finalmente se plantea la posible asociación existente entre la enfermedad de Chagas y el síndrome metabólico y, por tanto, la afectación de la calidad de vida del paciente chagásico.



## CAPÍTULO I. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

### 1.1 Definición

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una entidad causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, el cual es transmitido cuando las heces infectadas del vector triatomino se inoculan a través de un sitio de picadura o membrana mucosa del huésped. Otras vías de infección incluyen transfusión, trasplante de órganos y médula ósea y transmisión congénita (8). Esta zoonosis circula en gran variedad de mamíferos y puede contagiar al hombre, causando patologías que representan un importante problema de salud pública en el continente americano (1).

### 1.2 Clasificación

El sitio de inoculación del *Trypanosoma cruzi* puede ser detectado mediante el chagoma (nódulo cutáneo) o por el signo de Romaña, que es un edema palpebral indoloro y prolongado. El periodo de incubación es de 1 a 2 semanas (8).

Según su clasificación, inicialmente se habla de la fase aguda, esta tiene una duración de 4 a 8 semanas después de la infección, puede ser asintomática o estar acompañada de síntomas inespecíficos. Posteriormente la infección progresa a una fase crónica que inicia aproximadamente 2 meses después de la inoculación, esta fase puede ser determinada o indeterminada dependiendo si la persona presenta o no signos y síntomas. Las manifestaciones clínicas generalmente aparecen de 10 a 30 años después de la infección inicial y se puede presentar como miocardiopatía (en un 20-30% de los infectados) y/o megacolon y megaesófago. En ciertos casos puede aparecer una fase de reactivación que ocurre en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica que cursan con inmunosupresión y las manifestaciones clínicas son similares a la infección aguda grave, las cuales se pueden presentar como enfermedades del sistema nervioso central o enfermedad cardíaca (9).

### 1.3 Ciclo biológico

El ciclo biológico del *T. cruzi* presenta cuatro fases: Epimastigote y trypanosoma metacíclico en el vector invertebrado (chinchas triatominos), amastigote y tripomastigote en el hospedador vertebrado (mamíferos). Dicho ciclo inicia

cuando el chinche vector obtiene sangre de un mamífero hospedador, de esta manera ingiere tripomastigotes que posteriormente se transforman en epimastigotes en su intestino. Estos se multiplican por fisión binaria y a los 10 días se transforman en tripanosomas metacíclicos (forma infectiva)(1).

Cuando el vector ingiere la sangre del hospedador, a la vez defeca sobre la superficie de este, encontrándose en sus heces, los tripanosomas metacíclicos que penetran a través de piel o mucosas, una vez el chinche las haya lacerado con su probóscide. Seguidamente, dentro del hospedador, los tripanosomas metacíclicos se transforman en tripomastigotes y estos se introducen en macrófagos u otros tipos celulares, adaptando la forma de amastigotes quienes se multiplican por fisión binaria cada 10 horas, lisando la célula y saliendo al torrente sanguíneo en forma de tripomastigotes, los cuales pueden diseminarse por vía hematológica alcanzando células de distintos órganos o tejidos, a las que parasitan y lesionan. El ciclo se completa cuando el chinche vector ingiere sangre de un hospedador que tiene tripomastigotes en su sangre periférica (Figura 1) (1).

#### 1.4 Patogenia

El ingreso de los tripomastigotes al organismo del hospedador, produce una respuesta inflamatoria con fenómenos de reclutamiento de macrófagos y penetración intracelular, en la cual, las células inicialmente parasitadas son las del sistema mononuclear fagocítico, células dendríticas, células musculares y células epiteliales, a través de receptores tipo Toll 2 y 9 (TLR 2, TLR9). Seguidamente, el parásito sale de la vacuola parasitófora al citoplasma donde se replica como amastigote y libera moléculas tipo triansalidasas, las cuales son presentadas a linfocitos CD8+ a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I (1).

Ulteriormente, se da una "segunda onda" invasiva, en la cual se afectan las células del sistema mononuclear fagocítico, las células de los plexos nerviosos y las células musculares. En cuanto se supera esta fase aguda de la enfermedad, se desarrolla una fase indeterminada, en la cual, no se evidencian manifestaciones clínicas y solo es posible identificar la infección a través de técnicas serológicas o moleculares (1).

## 1.5 Diagnóstico

### Chagas agudo

#### Criterio parasitológico

Determinado por medio de análisis parasitológicos directos como el examen directo de sangre fresca, gota gruesa, frotis o extendido de sangre periférica y métodos de concentración realizados de forma simultánea en donde se evidencia la presencia de tripomastigotes de *T. cruzi*. Si en la primera recogida, los resultados de los análisis a fresco y de concentración son negativos, se deben realizar nuevas recogidas hasta la confirmación del caso o el desaparecimiento de los síntomas de la fase aguda (10).

#### Criterio serológico

Se realiza con métodos indirectos determinando la presencia de anticuerpos IgM anti *T. cruzi* en la sangre periférica, cuando los análisis parasitológicos sean negativos y persista la sospecha clínica (10).

Se define seroconversión para infección por *T. cruzi* la presencia de una primera muestra de suero no reactivo para anticuerpos anti *T. cruzi* en más una segunda muestra reactiva que sea recogida 2 a 4 semanas después (10).

El incremento de por lo menos dos títulos entre dos muestras reactivas con intervalos de 2 a 4 semanas, puede ser sugestivo también de Enfermedad de Chagas aguda (10).

### Chagas crónico

#### Criterio serológico

En la cardiopatía chagásica, se utilizan principalmente métodos serológicos que detectan la presencia de anticuerpos IgG específicos contra el *Trypanosoma cruzi* que indican indirectamente, la existencia de la infección. Las técnicas más utilizadas son las siguientes (11):

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI).
- Enzimoimmunoensayo (ELISA).

- Hemoaglutinación indirecta (HAI).
- Aglutinación de partículas (AP).

Se considera positivo con 2 pruebas diferentes y una tercera si hay discordancia (11).

### 1.6 Tratamiento

El tratamiento con fármacos antitripanosomiásicos como el benznidazol y nifurtimox es el pilar del abordaje clínico de un paciente con enfermedad de Chagas, debe realizarse en todos los casos y lo más rápido posible tanto para la fase aguda de la enfermedad como para la enfermedad de Chagas congénita (5).

El tratamiento antiparasitario para la fase crónica de la enfermedad se realizará en todos los niños con edad igual o inferior a 12 años y en adolescentes de entre 13 y 18 cuando se determine que la fase aguda ocurrió no hace más de 12 años, en individuos mayores de 18 años sin infección reciente documentada el tratamiento debe considerarse de forma individual y a criterio médico (5).

## CAPÍTULO II. REPERCUSIONES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA SALUD PÚBLICA

### 2.1 Prevalencia de la enfermedad Chagas

La enfermedad de Chagas es una entidad de gran relevancia, sobre todo en los países del centro y sur de América, debido a su alta prevalencia y relación directa con el desarrollo de distintas patologías cardíacas y digestivas que causan un aumento de la mortalidad y disminución en la calidad de vida de la población (12). De los enfermos crónicos, hasta un 30% presentan alteraciones cardíacas y un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas (7). Cerca del 70 a 80% de los pacientes permanecen en una fase indeterminada asintomática durante toda su vida (12).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi* a nivel mundial, provocando alrededor de 14.000 muertes al año (3). La tripanosomiasis americana es una enfermedad endémica en 21 países latinoamericanos, en los cuales se encuentran alrededor de 5.742.167 personas infectadas y, de estas, el 62,4% se encuentran en países del cono sur (Brasil, Argentina, Uruguay, entre otros) (4), con una incidencia anual de 30.000 casos (3) y alrededor de 12.000 muertes al año (5). Si bien los datos anteriores demuestran que casi la totalidad de casos de Chagas se encuentran en Latinoamérica, en las últimas décadas y, gracias a los flujos migratorios, se ha expandido en zonas donde antes era desconocida, presentando un incremento en Estados Unidos, Canadá, Europa y en algunos países del Pacífico Occidental (13).

Como concluye Amieva C, en el estudio “El Chagas en la actualidad de Latinoamérica: viejos y nuevos problemas, grandes desafíos”, a partir de datos suministrados por la OMS (2016), el país latinoamericano con mayor prevalencia de enfermedad por *T.cruzi* es Bolivia, con 7 de cada 100 personas teniendo Chagas en esta región; seguido de Argentina con 4 de cada 100 personas y El Salvador y Honduras cada uno con 3 de cada 100 personas. Resalta, además, que más de la mitad de los países latinoamericanos poseen al menos un 30% de su población en riesgo de contraer la enfermedad debido a su proximidad a

zonas endémicas, siendo Paraguay, Guyana, Guyana Francesa y Surinam, los países con el mayor porcentaje de población en riesgo de contraer la enfermedad (>50%) (14).

Adicionalmente, se han realizado diversos estudios de seroprevalencia en las distintas regiones endémicas de los países latinoamericanos, como los referenciados a continuación:

En una revisión sistemática con meta-análisis realizada en México por Arnal A et al. donde se analizaron datos de encuestas epidemiológicas del periodo comprendido entre 2006 y 2017, se encontró una seroprevalencia nacional estimada de *T. cruzi* de 3.38%, con más de 4.06 millones de casos en México. Estas cifras son más elevadas de lo que se reconocía anteriormente por lo que se resalta la importancia de establecer una adecuada vigilancia y control de la enfermedad de Chagas en este país (15).

Garcia-Jordan N et al. realizaron un estudio de seroprevalencia de Chagas en el departamento de Sucre, Venezuela en el año 2016, en el cual encontraron que, de 2212 sueros analizados por ELISA, 78 resultaron positivos para infección por *T. cruzi* y, de estos, 66 fueron confirmados por hemaglutinación indirecta (HAI). Por lo tanto, la seroprevalencia de infección por *T. cruzi* en la población estudiada fue de 3,12%. Se observó, además, una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *T. cruzi* y la edad de los pacientes, habiendo una mayor seroprevalencia a partir de los 40 años (16).

En cuanto a la enfermedad de Chagas en el territorio colombiano, se ha estimado que la prevalencia oscila entre 700.000 y 1.200.000 habitantes infectados. Además, cuenta con las cifras más alarmantes en la población general de la región Andina después de Bolivia (12).

La prevalencia de *T. cruzi* en Colombia varía según la región del territorio nacional. El protocolo del Instituto Nacional de Salud informa que las regiones con mayor prevalencia de Chagas en Colombia comprenden las cercanías al río Magdalena, el altiplano cundiboyacense, el Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, los llanos orientales y la Serranía de la Macarena; las tasas de infección más altas se han registrado en los departamentos de Arauca (21,1 %),

Casanare (10 %), Santander (6,3 %), Norte de Santander (5,2 %), Boyacá (3,7 %), Cundinamarca (1,9 %) y Meta (1,7 %) (17).

De igual manera, se han llevado a cabo estudios de revisión sistemática y metaanálisis, como el realizado por Llau A F et al., donde se recopilaban datos de encuestas epidemiológicas entre los años 1990 y 2017, en el cual se encontró que la seroprevalencia nacional agrupada de Chagas dentro de este periodo fue de 4.2%, siendo la región de mayor prevalencia la Orinoquia, seguida de la región amazónica. Asimismo, después de un reanálisis, encontraron que la prevalencia agrupada de la enfermedad fue mucho mayor en áreas rurales, siendo de un 6.2%, en comparación con áreas urbanas que fue de 2.46% (18). Por otra parte, en el metaanálisis realizado por Olivera M J et al., el cual incluyó estudios de seroprevalencia entre los años 2007 y 2017, encontró que la seroprevalencia nacional agrupada de enfermedad de Chagas fue del 2,0%. Las prevalencias agrupadas más altas se encontraron en la población adulta (3,0%), mujeres embarazadas (3,0%) y la región del Orinoco (7,0%) (19).

Cabe destacar, que es de gran relevancia en salud pública identificar y caracterizar a la enfermedad de Chagas en las zonas endémicas y poblaciones vulnerables del país para dirigir de manera adecuada los recursos y herramientas disponibles:

En el municipio de Miraflores, Boyacá, área endémica de Chagas en Colombia, Monroy A L et al. realizaron un estudio descriptivo transversal cuyo objetivo fue determinar la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* y factores asociados. Por medio de técnicas ELISA IgG-IgM y ELISA recombinante determinaron la seropositividad en 166 muestras de suero, además averiguaron características sociodemográficas y factores relacionados con la infección; los resultados obtenidos señalan que la seropositividad fue del 7,8% y se halló que pacientes mayores de 41 años tienen mayor frecuencia de seropositividad (20).

En el estudio realizado por Monroy A L et al., cuyo objetivo fue determinar la seroprevalencia de *T. cruzi* en la población femenina de Pore, Casanare, Colombia; se determinó una seroprevalencia del 16,9% para la población total de mujeres en el estudio y de 2,2% en las mujeres embarazadas (21).

## 2.2 Carga global e implicaciones económicas de la enfermedad de Chagas

Los programas de salud pública necesitan un adecuado manejo y distribución de los recursos para garantizar el cumplimiento de sus objetivos. Basado en lo anterior, se hace necesario entender la enfermedad de Chagas desde un punto de vista económico como una patología que tiene repercusión sobre los individuos y los sistemas de salud de los países latinoamericanos debido a la carga financiera que esta impone. Dicha carga está dada por costos médicos directos sobre el sistema de salud (dentro de los cuales se incluyen todas las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad), costos directos no médicos como alojamiento, alimentación, etc. y costos indirectos dados por la pérdida de productividad de los individuos (22).

Según la OPS, la carga de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica genera un costo en salud aproximado de US \$500 millones y una pérdida anual de 770.000 años de vida por muerte prematura o pérdida de años productivos por discapacidad (AVAD). Asimismo, se estima que el costo anual medio del tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en distintos países de América Latina oscila entre US\$ 439,29 y US\$ 584,25; el costo estimado de aquellos pacientes que presenten complicaciones cardíacas y que requieren atención en centros especializados se encuentra entre US\$ 4.463,24 y US\$ 9.601,10 (5).

Se ha descrito que el momento en el cual se diagnostica y trata la enfermedad, repercute sobre los gastos generados: Ramsey J M et al, en un estudio realizado en México en el año 2014, estimaron que el costo de por vida para un paciente con enfermedad de Chagas diagnosticado y tratado a tiempo, es de US \$10.160, mientras que el costo para una persona no diagnosticada es de US \$11.877 (23).

En Colombia, un estudio de costos de enfermedad basado en prevalencia realizado por Olivera M J et al., estimó que para el año 2017, la enfermedad de Chagas generó gastos de más de US \$13 millones, con costos directos totales de US \$7.2 millones, costos directos no médicos de US \$1.5 millones y costos indirectos de US \$5.8 millones, dados por el absentismo, la disminución del desempeño laboral y la mortalidad, inherentes a la enfermedad de Chagas (22).

Gutiérrez Daza K et al. realizaron un estudio ecológico de tipo exploratorio para determinar la carga de la enfermedad de Chagas en los años 2014-2016 en



Boyacá, Colombia, con información obtenida de bases de datos epidemiológicas de dicho periodo, la cual se categorizó en variables como edad, sexo, procedencia y fase de la enfermedad. En este estudio se encontró que, de las personas con enfermedad de Chagas en el departamento de Boyacá en los años 2014 a 2016, 60,5% eran de sexo femenino y 39,5% de sexo masculino. No hubo reporte de muertes a causa de esta enfermedad, por lo cual el resultado de carga de enfermedad se atribuye a los años vividos con discapacidad (AVD). Con respecto a ello, en el 2014 se evidenció una pérdida de 29 AVD, durante el 2015 incrementó llegando a 32 AVD y para el 2016 se encontró un descenso reportándose una pérdida de 24 AVD. Esta disminución se puede atribuir a que en Colombia se han realizado proyectos para erradicación de enfermedades transmitidas por vectores y se ha realizado una intervención efectiva (24).

En cuanto al comportamiento de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) según el sexo, se encontró que el sexo femenino fue el que obtuvo la mayor carga de AVAD y con respecto al análisis por grupo de edad, en el año 2014, para el grupo entre 45 a 59 años se encontró un total de pérdida de 2,3 años por 1.000 personas en hombres y de 3,2 años por 1.000 personas en mujeres; para el año 2015, presentó un comportamiento similar frente al del año anterior y para el 2016, hubo un aumento de la tasa de los AVAD en las mujeres para el grupo de edad de 70 a 79 años y en los hombres entre 60 a 69 años. Finalmente, los datos obtenidos evidencian que aquellas zonas donde se detectó un valor mayor de AVAD fueron: Lengupá, Neira, Norte, Oriente y Ricaurte, ya que, por factores como la zona geográfica, clima y condiciones de vivienda que prevalecen en el departamento, se hacen áreas susceptibles a la propagación intradomiciliaria del triatomino (24).

### 2.3 Barreras en el acceso a servicios de salud

Un punto importante para tener en cuenta en la enfermedad de Chagas, así como lo establece Rey León J en su investigación "La justicia social en salud y su relación con la enfermedad de Chagas", es el de catalogarla como una enfermedad "desatendida" por la OMS y se establece, además, que se trata de una entidad que afecta principalmente a poblaciones de bajos recursos con limitado acceso a servicios de salud, poblaciones marcadas por la exclusión social, áreas rurales y barrios marginales, debido a las condiciones de vida y de

vivienda deficientes, tales como: viviendas con techos de hojas de palma *Attalea butyracea* y ausencia de servicios públicos, alcantarillado y recolección de basuras, lo cual, crea un ambiente adecuado para la presencia de vectores del *T. cruzi* (13).

Estudios realizados en Colombia y Argentina muestran que más de la mitad de los individuos que padecen esta patología provienen de zonas rurales, de estratos 1 y 2, con nivel de escolaridad bajo o son mujeres dedicadas a labores del hogar, siendo también éstas, características socioeconómicas que predisponen a contraer la enfermedad. Asimismo, existen barreras de acceso a servicios de salud tales como la disponibilidad física, disponibilidad efectiva y formas de financiación como el régimen subsidiado que dificultan la obtención tanto de recursos diagnósticos como terapéuticos. La enfermedad de Chagas se convirtió en un serio problema sanitario, social y de impacto económico en países endémicos y en algunos no endémicos, por lo que se hace necesario generar acciones de prevención y control de esta enfermedad y realizar intervenciones costo-efectivas para reducir el impacto negativo sobre la salud y el bienestar socio-económico de cada población (13).

Es de importancia resaltar que, aunque la principal forma de transmisión de la enfermedad de Chagas es a través de vectores, se han documentado casos de infección adquirida por vía oral mediante la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con triatomos o sus heces, lo que explica por qué en ciertas regiones del Cono Sur existe una reinfestación a pesar de la implementación de programas de control de vectores y de la disminución de la carga general de transmisión de tripanosomiasis; asimismo, la caza de animales salvajes como la zarigüeya (*Didelphis marsupialis*), armadillos, entre otros, puede incrementar la transmisión de *T. cruzi* actuando como reservorios y vectores del parásito. De esta manera, áreas endémicas de Brasil, Venezuela, Colombia, Bolivia y Guyana Francesa reportan la presencia de brotes de enfermedad de Chagas adquirido por vía oral, sobre todo la región amazónica, la cual presenta la carga más alta por esta vía de transmisión, debido a variaciones socioculturales y prácticas peculiares respecto a la manipulación de alimentos, la ingesta de jugos de plantas sin pasteurizar, como el jugo de caña de azúcar y el jugo de guayaba

(Venezuela), la fruta de açai (Brasil), el vino de palma (Colombia), así como el consumo de carne de animales salvajes (25).

## CAPÍTULO III. REPERCUSIONES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA SALUD INDIVIDUAL

A raíz de su de patogenia e historia natural, la enfermedad de Chagas afecta distintos sistemas del cuerpo humano, lo que termina repercutiendo negativamente en la salud de los individuos. En el presente capítulo se resaltan aquellas complicaciones crónicas más comunes de la enfermedad y se revisa además la relación de esta con otras patologías.

### 3.1 Miocardiopatía chagásica

La miocardiopatía chagásica es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad de Chagas, presentándose en un 20-30% de los pacientes infectados después de un periodo asintomático prolongado (9). La progresión desde esta fase indeterminada hasta una forma sintomática puede tomar años o incluso décadas y la miocardiopatía es la manifestación más frecuente y severa, la cual se presenta como tres síndromes que pueden coexistir: falla cardíaca, arritmia y tromboembolismo (26).

El porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas que presentan alteraciones cardíacas varía entre zonas endémicas y no endémicas. La disfunción ventricular izquierda asintomática afecta del 3 al 39% en zonas endémicas (27) comparado con el 4% en áreas no endémicas (28), por su parte, la presencia de insuficiencia cardíaca está presente hasta en el 14% de los pacientes con Chagas en zonas endémicas como se demostró en una cohorte retrospectiva realizada por Gonzales J G F et al. en Brasil en el año 2008 (29), mientras que en zonas no endémicas se presenta hasta en un 2% como se observa en un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Sabino E C et al. en Brasil en el año 2013 (28).

En cuanto a mortalidad, según la literatura, la muerte súbita (MS) con una prevalencia del 55-65% del total, es la causa más frecuente de muerte por cardiopatía chagásica, tiene una prevalencia de 37% en las áreas endémicas y un 29% en áreas no endémicas. De los casos reportados, la mayoría son pacientes entre los 30 y 50 años de edad con manifestaciones clínicas de miocardiopatía chagásica y un 20% no presentaban síntomas asociados (30).

### 3.1.1 Patogenia

La patogenia de la miocardiopatía chagásica es compleja y todavía no se conoce con certeza, a pesar de esto, se considera que la persistencia parasitaria es necesaria para el desarrollo de dicha enfermedad (31).

La enfermedad crónica se caracteriza por infiltrados inflamatorios mononucleares multifocales, distintos grados de fibrosis, parasitismo tisular constante de bajo grado y una baja o indetectable parasitemia. En algunos individuos ocurre la cardiomiopatía chagásica, la cual es resultado del efecto combinado de la persistencia de parasitismo, la inflamación tisular, la disfunción microvascular y neurogénica mediada por el parásito y respuestas autoinmunes disparadas por la infección. Estos individuos tienen un aumento de las respuestas linfocitarias T tipo 1 y falla de mecanismos de regulación inmune (IL-10 y las células T reguladoras) (26).

En la respuesta linfocitaria T tipo 1 impulsada por interleucina 12 (IL-12), predomina la producción de interferón- $\gamma$ , el cual induce la producción de moléculas como óxido nítrico, el cual mata a los parásitos dentro de los macrófagos. Esta respuesta controla la replicación parasitaria, mas no la elimina completamente (26).

En la cardiopatía chagásica, una miocarditis de baja intensidad y progresión lenta pero incesante, conduce a un deterioro de la función contráctil y a la dilatación de las cuatro cámaras. Los aneurismas apicales del ventrículo izquierdo y otras anomalías del movimiento de la pared segmentaria, son frecuentes y suelen aparecer en las primeras etapas (31).

El examen histológico muestra una destrucción generalizada de las células miocárdicas, fibrosis difusa por reemplazo de miocitos muertos, edema, infiltración mononuclear del miocardio y cicatrización del sistema de conducción, lo que suele llevar a la aparición de bloqueos auriculoventriculares, bloqueos intraventriculares, disfunción del nódulo sinusal e insuficiencia cardiaca en la cardiopatía chagásica (31).

Además de esto, se han detectado varios autoanticuerpos que podrían contribuir a la progresión de la enfermedad, sin embargo, la respuesta autoinmune parece depender de la presencia continua de parásitos (26).

El órgano que consume más energía es el corazón, por lo cual, alteraciones en la producción de la misma podría llevar a una falla cardíaca y trastornos en la conducción eléctrica. Teniendo en cuenta esto, Libisch Recalde M realizó un estudio llamado “Bases moleculares de la cardiomiopatía chagásica humana: la interacción *Trypanosoma cruzi* - cardiomiocito”, en el que se recalca el papel de la fosforilación oxidativa mitocondrial y su importancia para la producción de energía y una correcta función cardíaca. Se analizaron los distintos tiempos de interacción entre la célula y el parásito, recolectando muestras a las 0, 3, 6 y 12 horas post interacción (hpi), donde se pudo observar la sobre-expresión de más de 290 genes de metabolismo energético por la infección (Tabla 2), de los cuales más de 250 se sobre-expresan a tiempo 0 y mantienen su sobre-expresión hasta las 12 hpi, mientras que sólo 25 genes estaban sub-expresados (Gráfica 1). Adicionalmente se encontró un aumento tanto de la expresión de genes que se relacionan con la síntesis de proteínas, como un aumento de los niveles de proteínas de la cascada de señalización de mTORC1 tales como fosfo-AKT, fosfo-4EBP1, fosfo-mTOR y fosfo-p70S6 en cardiomiocitos infectados comparados con el control a las 24hpi, lo que sugiere que el responsable de estos cambios sea el complejo mTORC1, ya que es el encargado de regular procesos como la proliferación celular, síntesis proteica, metabolismo energético y autofagia. Además, se detectó un aumento del contenido mitocondrial ya que se encontró 6 veces más la cantidad de ADNmt con respecto al ADN nuclear en los cardiomiocitos infectados y se observó que la forma mitocondrial de las células infectadas es del tipo "anillo de dona" (*ring-like donut*), que se asocia con un aumento en la generación de especies reactivas del oxígeno. Se realizaron estudios para determinar si la sobre-expresión de genes del metabolismo energético se relacionaba con un aumento en la respiración celular durante la infección, analizando el consumo de oxígeno de los cardiomiocitos infectados a las 6, 17 y 24 hpi, encontrando un aumento en la respiración basal, la respiración máxima y la reserva respiratoria en las células infectadas. Los análisis de las vías biológicas mostraron que los cambios más significativos están relacionados

con la síntesis de proteínas y el metabolismo energético ya que había un aumento de los genes asociados con el transporte de electrones y fosforilación oxidativa mitocondrial en las células infectadas (32).

Los factores tales como la acción parasitaria directa dentro del miocito, alteraciones inmunológicas e inflamatorias y fibrosis que resulta en la sustitución de la arquitectura normal del tejido y compromete su actividad funcional, ocasionando lesiones en el sistema de conducción (arritmias, disfunción ventricular sistólica y diastólica) que conllevan a la aparición de fenómenos tromboembólicos en las áreas hipo o acinéticas, lesiones microvasculares y posterior miocitolisis, alteraciones del sistema nervioso autónomo y daño del sistema de conducción que intervienen en el desarrollo de la miocardiopatía por daño miocárdico intrínseco durante la fase aguda y crónica (11).

Los fenómenos resultantes del daño miocárdico son alteraciones de la motilidad de carácter segmentaria y global, arritmias y trastornos en la conducción (por lesiones del sistema éxito-conductor), incompetencia valvular (por regurgitación valvular) e Insuficiencia cardíaca (11).

### 3.1.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones tempranas de la miocardiopatía chagásica, generalmente son leves y se caracterizan por anomalías asintomáticas en el ecocardiograma (ECG) u otros exámenes, las subsecuentes incluyen anomalías avanzadas de la conducción, especialmente bloqueo de rama derecha o el bloqueo fascicular anterior izquierdo, y contracciones ventriculares prematuras. El agrandamiento del ventrículo izquierdo y el deterioro de la función sistólica general son características de las etapas finales de la enfermedad y forman una vía común de todas las cardiomiopatías dilatadas (26).

La insuficiencia cardíaca (IC) se manifiesta con disnea progresiva, desde los más grandes esfuerzos habituales, hasta los mínimos esfuerzos y terminando en el reposo (ortopnea / disnea paroxística nocturna), hay reducción de la tolerancia al ejercicio, disminución del apetito, palpitaciones, síncope, edemas de miembros inferiores o inclusive, anasarca (11).

Rosas F et al. realizaron un estudio descriptivo en los municipios de Zetaquirá, San Eduardo y Capoeramoso en Boyacá, Colombia; en el cual se incluyeron 405 individuos, 250 seropositivos y 200 seronegativos. La edad promedio de los seropositivos fue de 45 años y la mayoría de estos fue de sexo femenino y de bajo nivel educacional. Además de esto, se encontraron distintos hallazgos estadísticamente significativos a favor del grupo de seropositivos como el contacto con triatominos, presencia de Chagas en hermanos, muerte súbita en hermanos, sensación de palpitaciones, pre-síncope, angina, mayor presión sistólica, insuficiencia mitral, bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular, trastornos de repolarización e hipertrofia ventricular izquierda. Se concluye, entonces, que la edad media, el predominio en el sexo femenino, el pobre nivel de escolaridad, los antecedentes personales y familiares, son de resaltar por su impacto socio-económico ya que presentan una asociación con la presencia de enfermedad de Chagas Crónica (33).

Un estudio realizado por Shen L et al. comparó las características clínicas y desenlaces de pacientes latinoamericanos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida por enfermedad de Chagas y de pacientes con insuficiencia cardíaca por etiología distinta, el cual concluyó que, a pesar de una edad más joven, menor comorbilidad y uso integral de terapias convencionales de insuficiencia cardíaca, los pacientes con miocardiopatía chagásica con fracción de eyección reducida por enfermedad de Chagas, continúan teniendo peor calidad de vida y mayores tasas de hospitalización y mortalidad en comparación con otras etiologías (34).

Las 3 manifestaciones clínicas principales que se presentan en la miocardiopatía chagásica (MC) crónica y que pueden coexistir en el mismo paciente son la insuficiencia cardíaca (IC), las arritmias y los fenómenos tromboembólicos. En un estudio observacional realizado por González Cánovas C denominado "Perfil Clínico y Afectación Cardiológica en Pacientes con Enfermedad de Chagas de Área no Endémica: Implicaciones para un Uso Racional de Pruebas Complementarias", establece que las manifestaciones más precoces de la enfermedad son las alteraciones del sistema de conducción, principalmente el bloqueo completo de rama derecha asociado o no a hemibloqueo anterior y la más grave es la miocardiopatía dilatada. Se estudiaron 84 pacientes, de ellos,



34 presentaban anomalías en el electrocardiograma (EKG) y 50 tenían EKG normal; en 63 pacientes el ecocardiograma resultó ser normal y en 21 fue patológico. Los pacientes se agruparon de la siguiente manera (30):

- Grupo 1: pacientes que no presentaron anomalías en ninguna de las 2 pruebas.
- Grupo 2: pacientes que presentaban EKG anormal y ecocardiografía normal.
- Grupo 3: pacientes con ecocardiografía anormal y con EKG anormal o sin alteraciones.

De las alteraciones electrocardiográficas que se encontraron, la más frecuente fue el trastorno de la conducción intraventricular, siendo el bloqueo completo de rama derecha (BCRDHH) asociado al hemibloqueo anterior (HBAI) el hallazgo más común, también se detectó alteraciones en la conducción auriculoventricular como el Bloqueo auriculoventricular (BAV) de primer y tercer grado, hemibloqueos posteriores y bloqueos completos de rama izquierda. Además, se detectaron diferencias en los intervalos PR, QRS y QTc que fueron mayores a medida que se avanzaba en los grupos (Tabla 2) (30).

	Grupo 1 n=39	Grupo 2 n=15	Grupo 3 n=19	P
Frecuencia cardiaca (lpm)	67,2± 7,8	56,38± 9,4	61,2± 14,7	0.001
Intervalo PR (ms)	156,6±15,5	169,1±28,8	181,7±23,8	0,003
Intervalo QRS (ms)	90,5± 8,6	118,4± 24,2	118,6± 40,3	<0.001
Intervalo QTc (ms)	413,3±22,8	426,9±40,3	439±34,1	0.008

**Tabla 2.** Características electrocardiográficas basales y comparativas entre distintos grupos

Dentro de las alteraciones ecocardiográficas, se encontraron pacientes con una FEVI <50%, pero no se hallaron pacientes con disfunción ventricular grave (FEVI <35%). Adicionalmente se observaron alteraciones segmentarias de la contractilidad en los pacientes del grupo 3 y los segmentos más afectados fueron los apicales con presencia de aneurismas. Los pacientes con mayor estadio de la enfermedad presentan mayor grosor del septo interventricular y de pared posterior y diferencias en el índice de masa ventricular izquierda, diámetros ventriculares y FEVI (30).

En cuanto a la resonancia magnética cardíaca, se detectó principalmente afectaciones transmurales, subendocárdicas, moteadas y difusas, la presencia de realce tardío de Gadolinio (lo que identifica regiones con fibrosis), alteraciones segmentarias de la contractilidad a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho, aneurismas apicales y trombos asociados (30).

D'Elia Zanella L G et al. realizaron un estudio transversal descriptivo, en el cual caracterizaron el perfil clínico y epidemiológico de pacientes chagásicos crónicos en el estado de São Paulo, Brasil, específicamente 62 pacientes que asistieron al Hospital das Clínicas de Marília; analizaron diferentes variables como edad, sexo, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, síntomas y signos clínicos, comorbilidades asociadas, alteraciones electrocardiográficas, alteraciones cardíacas en el ecocardiograma y antecedentes farmacológicos. Se realizó la clasificación funcional de los pacientes chagásicos siguiendo las pautas del Segundo Consenso Brasileño de enfermedad de Chagas, de la siguiente manera (35):

- B1: Afectación cardíaca sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), alteraciones en el ECG y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 45\%$ .
- B2: Afectación cardíaca sin ICC, alteraciones en el ECG y FEVI  $< 45\%$ .
- C: ECG alterado e insuficiencia cardíaca compensada (IC).
- D: ECG alterado e IC refractaria.

El 48,40% de los pacientes se clasificaron en clases funcionales B1 y B2 y el 8,10%, en clase C. Asimismo, la clase funcional B1 fue más frecuente en mujeres, mientras que B2 predominó en hombres. En este estudio, hallaron que las complicaciones cardíacas fueron la manifestación clínica más frecuente de la Enfermedad de Chagas (EC). Los resultados obtenidos señalan que la edad de los participantes osciló entre 31 y 83 años, 24,2% eran menores de 60 años y 75,8% mayores de 60. La principal comorbilidad fue la hipertensión arterial, seguida de dislipidemia y diabetes mellitus. En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas, los resultados no fueron relevantes estadísticamente. Sin embargo, respecto a la asociación entre el momento del diagnóstico y la probabilidad de desarrollar manifestaciones clínicas, concluyeron que la

probabilidad de desarrollar una complicación digestiva era 1,21 veces mayor por cada año transcurrido desde el diagnóstico (35).

En el estado de Pernambuco, Brasil durante el 2017 y 2018 se llevó a cabo un estudio transversal en el servicio de referencia de casos crónicos de la enfermedad de Chagas realizado por Mendonça RM, Rocha AM, et al., cuyo objetivo fue describir el servicio de referencia de esta enfermedad, el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes, para lo cual recolectaron 19 usuarios con serología reactiva para *T. cruzi*, posteriormente analizaron diferentes variables incluyendo sociodemográficas (sexo, edad, municipio de residencia, procedencia y tipo de vivienda), clínicas (antecedentes personales/ familiares y comorbilidades), diagnósticas (resultado serológico, exámenes complementarios), terapéuticas (medicamentos utilizados por el paciente), además evaluaron el flujo de atención y la oferta de asistencia. En cuanto a los resultados del estudio, se reportó que el perfil de los casos crónicos de enfermedad de Chagas se caracteriza por una media de edad de  $55 \pm 15$  años, con un rango de 35-79 años, con predominio femenino del 68,42%, además, el 63,16% de los usuarios reside en áreas urbanas y el 21,05% en áreas rurales; con relación a los antecedentes familiares, se encontró que el 10,53% tiene algún miembro familiar con enfermedad de Chagas, asimismo, la comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial, seguida de la dislipidemia, y el 31,58% de los pacientes cursaba con dos o más comorbilidades. Por otra parte, al analizar los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca, se observó que el 36,84% de los pacientes consumía tabaco y alcohol. Acerca de los exámenes complementarios, los pacientes no presentaron alteraciones en la radiografía de tórax, sin embargo, en el ecocardiograma se evidenciaron alteraciones como el uso de marcapasos, bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular anterosuperior izquierdo, en los pacientes que presentaban este último bloqueo también se hallaba en ellos bloqueo de rama derecha; también, el ECG mostró una media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $59 \pm 12,5$ . Por lo que se refiere a la clasificación de la enfermedad de Chagas, en el estudio se concluyó que la forma cardíaca fue la predominante, siendo el estadio B1 el más prevalente, al igual que lo muestran los resultados del estudio anterior,

seguida de las formas indeterminadas, digestivas y mixtas, donde un 15,79% de los usuarios padecía megaesófago como manifestación digestiva (36).

### 3.2 Megacolon y megaesófago

La infección por *T.cruzi* trae como resultado el deterioro del sistema nervioso entérico del organismo, causando así, que algunos pacientes presenten diversas manifestaciones gastrointestinales en la fase crónica de la enfermedad.

Si bien estudios sostienen que el porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas crónica que presentan alteraciones digestivas es de 16%, los estudios más recientes realizados en Latinoamérica sugieren que este porcentaje puede ser mayor. Destaca el estudio transversal realizado en Bolivia por Pinto J J et al. en el año 2019 donde buscaban determinar la prevalencia y caracterizar las manifestaciones clínicas digestivas en pacientes con enfermedad de Chagas crónica, en el cual, se encontró una prevalencia de 68.2% de anomalías gastrointestinales en pacientes con Chagas (37); así como también un estudio transversal realizado en Venezuela por Reyes J M et al. en el año 2013 en el cual se encontró que un 33% de estos pacientes presentaban manifestaciones digestivas (38). Estos valores superan lo reportado en otros estudios más antiguos lo que sugiere que estas alteraciones pueden ser subdiagnosticadas e invita a una mejor vigilancia y detección temprana de estas en otras zonas endémicas

#### 3.2.1 Patogenia

Las afecciones digestivas en esta enfermedad se deben a una reacción inflamatoria directa y de inmunidad cruzada, contra el agente parasitario que se hospeda en los plexos intramurales y contra las proteínas de superficie de neuronas entéricas, respectivamente (39), lo que provoca una destrucción de neuronas de los plexos submucoso y mientérico y también una disminución significativa en la cantidad de células intersticiales de Cajal, las cuales tienen un papel fundamental en la motilidad digestiva (40).

Histológicamente se puede evidenciar un infiltrado inflamatorio, degeneración neuronal similar a la observada en la ganglionitis entérica idiopática, áreas de fibrosis e hipertrofia muscular compensatoria de la mucosa; se presenta también un aumento en el tono muscular del esfínter esofágico inferior debido a la

destrucción de receptores muscarínicos de acetilcolina tipo 2 por anticuerpos, proceso que cumple un papel importante en la acalasia chagásica. La degeneración neuronal va a llevar a que se dé una disfunción peristáltica que va a conducir a una dilatación de los órganos del tubo digestivo, especialmente el esófago y el colon, pero también puede verse afectada la vía biliar extrahepática (41).

En una revisión llevada a cabo por Ochoa Cortes F, Martínez Morales M M et al., se plantea que La sintomatología característica de los pacientes que padecen de megacolon y megaesófago se debe a alteraciones del sistema nervioso entérico (SNE), el cual está compuesto por 2 plexos nerviosos, el submucoso y el mientérico. Este último se encarga de modular los movimientos del tracto digestivo llevados a cabo por células neuronales y células gliales. En la forma gastrointestinal de la enfermedad de chagas se ha demostrado un infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear en los plexos y degeneración de neuronas entéricas, hipertrofia difusa de las células musculares, aumento del grosor de la pared del colon y depósitos de colágeno, que indican fibrosis de las áreas afectadas asociadas a denervación intramuscular e intramural que conllevan a cambios fenotípicos de los miocitos. Las lesiones inflamatorias que tienen lugar en el sistema nervioso entérico generan una disminución de las células neuronales lo cual conlleva a trastornos de la peristalsis y ensanchamiento de la luz del órgano, manifestaciones clásicas digestivas de la infección por *T.cruzi* (42).

### 3.2.2 Manifestaciones clínicas

A nivel esofágico, la manifestación principal es la disfagia, que puede estar acompañada con regurgitación, dolor en el tórax y pérdida de peso. A medida que avanza la enfermedad se pueden evidenciar complicaciones asociadas al megaesófago tales como úlceras, neumonía por aspiración, desnutrición y mayor probabilidad de desarrollar carcinoma esofágico escamoso (43).

Además, los pacientes pueden padecer de constipación crónica progresiva, que puede llegar a ser muy severa, incluso pueden presentar fecalomas, úlceras estercoreáceas, diarrea y síntomas de pseudoobstrucción intestinal. Otras de las

complicaciones poco frecuentes y graves del megacolon son los vólvulos de sigmoides redundante y la isquemia intestinal (44).

Un estudio transversal realizado por Pinto J J, et al. en Cochabamba, Bolivia, denominado "Caracterización de los trastornos digestivos de pacientes con enfermedad de Chagas crónica", buscó determinar la prevalencia de estas manifestaciones digestivas y su caracterización en pacientes que asistían a la Plataforma de Atención Integral al Paciente con enfermedad de Chagas durante el período de 2009-2011, para esto, incluyeron 85 pacientes con serología positiva para *T. cruzi* con o sin síntomas digestivos (grupo G1) y 15 con serología negativa con sintomatología digestiva (G2); además, indagaron antecedentes médicos, información epidemiológica, hábitos de higiene y de alimentación, así como también se realizó un examen físico completo, videoendoscopia, ingestión y enema de bario, entre otras pruebas rutinarias en pacientes chagásicos. De esta manera, se evidenció que el 71,8% de los pacientes pertenecientes a G1 tenía afectación digestiva, al igual que el 53,3% de los G2, al mismo tiempo, observaron que el 67% de todos los pacientes presentaba afectación colónica, el 6% tenía manifestaciones esofágicas, en el 100% se evidenciaba algún grado de gastritis. En cuanto a las manifestaciones colónicas, 52,9% de los pacientes seropositivos cursaban con estreñimiento, asimismo, el 67,1% del grupo G1 cumplía con criterios de afectación colónica por enfermedad de Chagas (dolicomegacolon y megacolon), por el contrario del grupo G2 13,3% presentaron hallazgos compatibles con megacolon y dolicomegacolon. De acuerdo a los resultados obtenidos, las principales manifestaciones esofágicas detectadas mediante la deglución de bario fueron disfagia, regurgitación, dolor retroesternal, pirosis y distensión abdominal, con valores de 14,1%, 7,1%, 27,1%, 57,6% y 38,8% en seropositivos respectivamente (37).

Un 20% de los pacientes con megaesófago suele presentar síntomas gastrointestinales y un menor número puede ser asintomático. La dispepsia es uno de los síntomas principales y por medio de la electrogastrografía se pueden evidenciar hallazgos compatibles con esta, tales como: Disritmias con taqui o bradigastría y vaciamiento gástrico rápido para los líquidos (debido a un defecto en la distensión) y lento para los sólidos (45). También, se ha considerado que existe una menor secreción ácida gástrica basal y estimulada en dichos

pacientes (44) que, además, presentan un enlentecimiento de la fase III del complejo motor migratorio, la cual está asociada a un riesgo más alto de sobrecrecimiento bacteriano y pseudoobstrucción intestinal crónica con síntomas como dolor, hinchazón y distensión abdominal. Cabe aclarar que es infrecuente la dilatación de la vesícula y vía biliar, por tanto, no hay un consenso que indique un mayor riesgo de colelitiasis (43).

Al mencionar las manifestaciones digestivas es de importancia resaltar un estudio de casos y controles realizado por Martins P, et al., acerca del tiempo de tránsito esofágico en pacientes chagásicos con o sin megaesófago, en el cual se recolectaron 148 pacientes que fueron clasificados en grupos según el diagnóstico serológico para *Tripanosoma cruzi* y el grado de dilatación esofágica, de la siguiente manera: Grupo A, controles sanos (22,9%), B, pacientes con forma indeterminada (15,5%), C, megaesófago grado I (25%), D, megaesófago grado II (12,8%), E, megaesófago grado III (14,2%), F, megaesófago grado IV (9,5%). Luego de la ingesta de sulfato de bario, los pacientes fueron evaluados a través de radiografías a diferentes intervalos de tiempo hasta que desapareciera el contraste en el esófago, lo que les permitió concluir que el tiempo de tránsito estuvo entre 8 segundos a 36 horas, asimismo, se evidenció una correlación lineal entre el tiempo de tránsito esofágico y el grado de megaesófago, es decir, entre mayor grado de megaesófago mayor tiempo de tránsito, y por último, se halló que la disfagia también se correlacionaba con el grado de megaesófago (46).

## CAPÍTULO IV. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD DE CHAGAS

### 4.1 Definición

El síndrome metabólico (SM) es una condición patológica en la cual pueden coexistir distintos factores de riesgo cardiovascular como lo son la obesidad, la resistencia a la insulina o hiperglucemia, la dislipidemia y la hipertensión (47).

Actualmente, existen distintas definiciones de síndrome metabólico, como las propuestas por la OMS, el Panel III estadounidense para el Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP ATP III), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) y la Fundación Internacional de Diabetes (IDF); las cuales se muestran en la tabla 3. Una de las más usadas es la definición del NCEP ATP III, según la cual, el síndrome metabólico está presente si se cumplen tres o más de los siguientes cinco criterios: circunferencia de la cintura mayor de 40 pulgadas (102 centímetros) en hombres o 35 pulgadas (89 centímetros) en mujeres, presión arterial mayor de 130/85 mmHg, nivel de triglicéridos en ayunas (TG) mayor de 150 mg/dl, nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas inferior a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres y glicemia en ayunas superior a 100 mg/dl. Esto debido a que es fácil de usar y no requiere que se cumpla ningún criterio específico (48).

### 4.2 Asociación entre síndrome metabólico y enfermedad de Chagas

En cuanto al sobrepeso y la obesidad, estos son considerados estados inflamatorios crónicos con alto impacto en la respuesta inmune. La hipertrofia de adipocitos conduce a un reclutamiento de células inmunitarias, una disminución de linfocitos T reguladores, y una secreción de IL-6 y TNF- $\alpha$  por parte de los macrófagos y adipocitos. De igual manera, la lipoproteína de alta densidad (HDL) tiene propiedades antiinflamatorias, por lo que su disminución puede favorecer un estado inflamatorio crónico. Muchas de estas alteraciones están presentes en la cardiopatía chagásica crónica, por lo cual, estas podrían ser la base de la patogenia de la miocardiopatía (49).

Al referirse a los trastornos cardiovasculares, es importante resaltar que la obesidad reduce la secreción de adiponectina y también, aumenta la resistencia a la leptina, las cuales, además de estar involucradas en el metabolismo



energético, previenen la aparición de hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, estimulación de vías pro fibróticas y fibrosis cardíaca (49). La adiponectina es una hormona producida por el adipocito y su forma de alto peso molecular (HMW) tiene mecanismos protectores tales como el aumento de la sensibilidad a la insulina gracias a la inhibición de la producción de glucosa hepática, la protección contra la hipertrofia miocárdica y su utilidad como un factor de predicción para trastornos metabólicos; por lo cual, los niveles bajos de dicha hormona están asociados con enfermedades como diabetes, hipertensión y obesidad; a su vez, la síntesis de la adiponectina se ve afectada por la inflamación, sistémica siendo inhibida por citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  (50).

De igual manera, se demostró que durante la infección por *T. cruzi*, los marcadores proinflamatorios como citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-10, interferon- $\gamma$ ) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10) y reactantes de fase aguda como la  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida y la proteína amiloide A sérica (SAA3), tenían niveles marcadamente elevados en el tejido adiposo de ratones y persistían en la fase crónica, con una reducción significativa de los niveles de adiponectina, que se asocia con el síndrome metabólico, y del receptor- $\gamma$  activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- $\gamma$ ), los cuales, son reguladores negativos de la vía inflamatoria. A partir de esto, se ha encontrado que, en ratones con niveles bajos de adiponectina, existe la presencia de un fenotipo cardiomiopático, con resistencia a la insulina y obesidad, datos que incrementan la mortalidad asociada a la enfermedad de Chagas (50).

Asimismo, se encontró una reducción de la expresión de caveolina-1 y activación de ERK lo que conlleva a un aumento en la expresión de la ciclina D1 que está asociada con la proliferación celular y un aumento de la respuesta de citocinas proinflamatorias (50).

En distintos estudios, como el realizado por Gomez Xavier I G et al. sobre la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes chagásicos crónicos, se han encontrado hallazgos como una mayor prevalencia de SM en pacientes chagásicos crónicos, sobretodo en pacientes mayores de 60 años y una relación inversa entre el nivel educacional y la prevalencia de SM; lo cual nos sugiere que

tanto la enfermedad de chagas crónica, la edad y los niveles socioeconómicos bajos, podrían considerarse factores de riesgo para el SM (51).

De igual manera, se encontró una menor prevalencia de SM en pacientes con falla cardíaca, probablemente debido a que la falla cardíaca avanzada se asocia con una pérdida de peso significativa, debido al alto estado de catabolismo y caquexia que disminuyen la deposición de grasa corporal (51).

En los sujetos seropositivos se ha encontrado que estos pueden presentar sobrepeso hasta en un 67%, hiperglucemia en un 12-48%, con porcentajes más elevados en la enfermedad crónica, altos niveles de triglicéridos y niveles séricos de colesterol elevados en un 22%. Además, en pacientes chagásicos crónicos se ha encontrado que hay una disminución en la secreción de insulina ya que en el tejido pancreático hay una pérdida de las células nerviosas contiguas a las células alfa y beta (52).

Un estudio realizado por Garcia Albonoz M et al. buscó describir la asociación existente entre el estado nutricional, el síndrome metabólico (SM) y el estado inflamatorio en pacientes chagásicos. Se trató de una corte transversal que incluyó 34 pacientes venezolanos con enfermedad de Chagas crónica en los que se estudiaron variables como edad, sexo, determinaciones bioquímicas (ELISA, parasitemia, PCR para *T. cruzi*, perfil lipídico, glicemia), Índices de riesgo cardiometabólico (CT/cHDL, cLDL/cHDL y TG/cHDL), tensión arterial, indicadores antropométricos (índice de masa corporal "IMC", porcentaje de grasa corporal "%GC", circunferencia de cintura "CC" e índice cintura-talla "ITC"), fase evolutiva de la enfermedad de Chagas, y se usó la definición de la ATP III para síndrome el metabólico (53).

Se encontró entonces, que valores más elevados del IMC se asociaron con un estadio más avanzado de la enfermedad de Chagas. Los pacientes con presencia de ADN de *T.cruzi* en sangre, presentaron mayor %GC, y en su mayoría, fueron diagnosticados con SM. En conclusión, los pacientes evaluados mostraron un exceso de adiposidad, que puede favorecer el estado inflamatorio, el desarrollo de SM y la progresión de la enfermedad de Chagas (53).

Actualmente, se sabe que el SM es un estado de inflamación crónica de bajo grado, el cual se ha relacionado liberación de citocinas por el tejido adiposo, por lo cual, los autores señalan que pareciera que una composición corporal predominantemente adiposa favorece la presencia del parásito y ambos eventos, probablemente contribuyen con el desarrollo del SM en los pacientes con enfermedad de Chagas, agravando la evolución de la enfermedad (53).

Melgaço Nunes F M, realizó un estudio prospectivo descriptivo y transversal, en el cual participaron 259 pacientes con y sin enfermedad de Chagas con y sin síndrome metabólico (SM), de los cuales 150 eran portadores de la enfermedad, en el estado de Ceará, Brasil. Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad, procedencia e ingresos), antropométricas (peso, altura, circunferencia abdominal (CA), índice de masa corporal y presión arterial sistólica y diastólica), bioquímicas como glucosa y perfil lipídico completo (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos) y hábitos de vida (actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo). Al comparar las variables hubo diferencias significativas para la edad, presión arterial diastólica, colesterol total, HDL-C, LDL-C y glucosa en ayunas para los pacientes con enfermedad de chagas vs el grupo control. Además, se detectó una mayor prevalencia de SM del en los pacientes seropositivos comparada con el grupo control, las cuales eran 63,33% y 24,77% respectivamente. Se observó que de los 95 pacientes con enfermedad de chagas que presentaban síndrome metabólico, el 71,05% presentaba la forma cardíaca y el 55,4 % la forma indeterminada, por lo que se concluyó que los pacientes con la forma cardíaca de la enfermedad tienen 7,8 veces más riesgo de desarrollar SM y los que presentan la forma indeterminada 3,5 veces más riesgo que los individuos sin enfermedad de chagas. Al analizar la variable "edad", se descubrió que por cada año que aumenta la edad el riesgo de desarrollar SM es del 6%, y finalmente el aumento en cada punto de la circunferencia abdominal aumenta el riesgo de SM un 24% (54).

En un estudio transversal realizado por Rocha I H, et al. se evaluó los perfiles metabólicos e inmunológicos de pacientes con formas indeterminadas (IF) y cardíacas (FQ) de la enfermedad de Chagas y sus correlaciones con la disfunción ventricular izquierda en 57 pacientes. Se encontró que el grupo que tenían la forma cardíaca de la enfermedad presentaban un mayor número de

individuos con componentes del síndrome metabólico alterados como la presión arterial, los pacientes de este mismo grupo con disfunción ventricular izquierda tenían niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad. El grupo que presentaban la forma indeterminada de la enfermedad tuvo más participantes con una relación cintura-cadera más alta. Los individuos con la forma indeterminada mostraron perfiles metabólicos e inmunológicos compatibles con un mayor control de la enfermedad, mientras que aquellos con la forma cardíaca mostraron una marcada respuesta inmune inflamatoria. El estudio concluyó que aquellos con la forma indeterminada de la enfermedad tenían mediciones metabólicas e inmunológicas más equilibradas, lo que concuerda con un mayor control de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes con la forma cardíaca mostraron resultados que indican una marcada respuesta inmunitaria inflamatoria, aunque con patrones de correlación que sugieren el efecto de hábitos de vida saludables y el uso óptimo de medicamentos para la progresión y el control de la enfermedad (55).

Gonzales F, et al. realizó un estudio de casos y controles, en el cual se evaluaron el factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$ , la interleucina 6 (IL-6), las adipocitocinas y la expresión de sus receptores en células mononucleares de sangre periférica, junto con otros factores que influyen en la respuesta inmune en individuos seropositivos y seronegativos a *T. cruzi*. La población de estudio estuvo compuesta por 242 individuos, divididos en 190 pacientes con infección crónica por *T. cruzi* (casos) y 52 voluntarios sanos (controles), reclutados en la Sección Chagas del Servicio de Cardiología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina. Los resultados evidenciaron que los individuos con miocardiopatía chagásica mostraron importantes anomalías metabólicas y hormonales, en paralelo con un aumento de los niveles séricos de IL-6 y leptina. Los receptores de TNF- $\alpha$ , los receptores de leptina y adiponectina (ObR y Adipo-R respectivamente), así como la expresión de receptores activados por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR- $\gamma$ ) en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con miocardiopatía chagásica fueron compatibles con una respuesta contrarrestante que condujo a un perfil inmuno-metabólico desfavorable. Estos hallazgos sugieren que los niveles persistentemente aumentados de mediadores proinflamatorios inmuno-metabólicos junto con la

respuesta antiinflamatoria endocrina adversa de los individuos con miocardiopatía chagásica, pueden contribuir a los mecanismos subyacentes que se ocupan del daño del tejido miocárdico (49).

La parasitación del tejido adiposo en ratones, produce un aumento en la expresión de citocinas y quimiocinas y una reducción en la expresión de adiponectina y del receptor activado por el proliferador de peroxisoma, los cuales son reguladores negativos de la inflamación; por lo tanto, se puede decir que la invasión de adipocitos por parte del *T. cruzi*, se asocia con un impacto profundo en el metabolismo sistémico, aumentando el riesgo de síndrome metabólico. De igual manera, debido a que los ratones sin adiponectina tienen un fenotipo cardiomiopático, es posible que la reducción de adiponectina contribuya a la patogénesis de la miocardiopatía chagásica (50).

En un estudio realizado por Dabarian A L et al. Realizado en Brasil en el año 2019 buscaba evaluar los niveles de insulina y adipocitocinas en pacientes con cardiopatía por Chagas, para esto se seleccionaron 46 pacientes y se dividieron entre los que tenían cardiopatía por Chagas (15 pacientes), cardiopatía idiopática (16 pacientes) y un grupo control (15). El estudio encontró que el grupo de pacientes con cardiopatía por Chagas tenían niveles de insulina menores en comparación con los 2 grupos restante, esta diferencia de niveles de insulina entre pacientes con cardiopatía por Chagas y por cardiopatía idiopática sugiere que la particular fisiopatología de la cardiopatía por Chagas puede ser la responsable de estos menores niveles de insulina y no solamente la cardiopatía en general (56).

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Chagas es una patología que genera gran afectación sobre el ser humano, teniendo un gran impacto en la salud pública y en la salud individual, sobre todo en sus estadios crónicos, los cuales se relacionan directamente con alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales o incluso neurológicas, las cuales pueden ser graves y constituir las causas de muerte en enfermedad por *T. cruzi*.

Se trata, entonces, de una patología endémica que genera elevados costos en salud y numerosas pérdidas anuales de AVAD en Latinoamérica, con millones de personas infectadas por *T. cruzi* a nivel mundial. Esta patología afecta principalmente a poblaciones de bajos recursos y áreas rurales con condiciones de vida y de vivienda deficientes, ausencia de servicios públicos, que generan un ambiente propicio para la presencia de vectores del *T. cruzi* y poblaciones con limitado acceso a servicios de salud basados en la falta de disponibilidad física, disponibilidad efectiva y formas de financiación que dificultan una adecuada atención a los pacientes portadores de la enfermedad.

La revisión de las diferentes referencias bibliográficas permitió concluir que la enfermedad de Chagas tiene serias implicaciones en la salud individual de los individuos infectados, es de importancia resaltar a la miocardiopatía como la principal y más frecuente complicación asociada a la tripanosomiasis americana, la cual se presenta en un 20-30% de los pacientes infectados y diversos estudios demuestran que el porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas que desarrolla alteraciones cardiacas varía entre las zonas endémicas y no endémicas, siendo más frecuentes estas complicaciones en zonas endémicas, lo anterior abre una puerta de investigación para determinar qué factores explicarían estas diferencias porcentuales en el desarrollo de miocardiopatía. Las manifestaciones tempranas de la miocardiopatía chagásica comprenden alteraciones leves caracterizadas por anormalidades asintomáticas en el ecocardiograma (ECG) u otros exámenes, anormalidades avanzadas de la conducción (bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular anterior izquierdo y contracciones ventriculares prematuras) mientras que en las etapas finales de la enfermedad encontramos alteraciones propias de la miocardiopatía dilatada como el agrandamiento del ventrículo izquierdo y el deterioro de la función

sistólica general. Sin embargo, varios estudios demuestran que en la actualidad un porcentaje considerable de pacientes chagásicos en Latinoamérica manifiestan alteraciones gastrointestinales, aproximadamente, un 16% de los pacientes crónicos pueden desarrollar complicaciones digestivas como el megacolon y megaesófago debido, principalmente, a una alteración del sistema nervioso entérico, donde se encuentra infiltración inflamatoria, degeneración neuronal, áreas de fibrosis e hipertrofia muscular compensatoria. Asimismo, las manifestaciones más prevalentes de las complicaciones digestivas por *T. cruzi* son la disfagia, regurgitación, dolor torácico, dispepsia y complicaciones como úlceras, neumonía por aspiración, desnutrición, constipación crónica y aumento del tiempo del tránsito esofágico. Teniendo en cuenta lo anterior, se hace necesario evaluar al paciente de manera integral, en busca de signos y/o síntomas sugerentes de alteraciones cardíacas y/o digestivas, con el fin de detectar tempranamente estas posibles complicaciones, y de esta forma dar un manejo adecuado y oportuno.

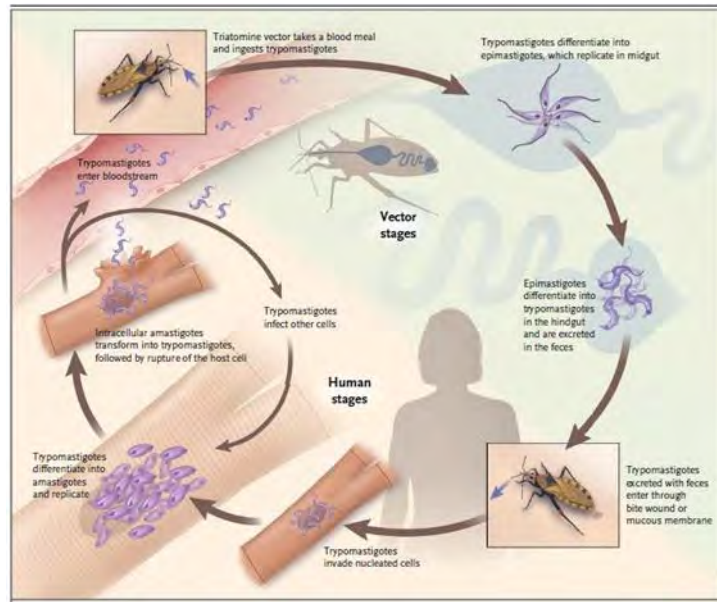
El síndrome metabólico es una patología en la cual coexisten distintas alteraciones que aumentan el riesgo cardiovascular del individuo que la padece. La obesidad es una de estas, y hay evidencia que respalda que esta condición es un estado inflamatorio crónico que produce alteraciones inmunitarias y endocrinas, que podrían ser un factor importante en desarrollo de la miocardiopatía chagásica. Asimismo, hay varios estudios donde los resultados muestran una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de sus componentes en individuos con Chagas crónico, especialmente en pacientes mayores de 60 años y con un nivel socioeconómico bajo. Al saber lo antes mencionado se puede considerar que las alteraciones fisiopatológicas dadas en la enfermedad de Chagas crónico pueden aumentar los factores que contribuyen a que una persona desarrolle síndrome metabólico. Esto todavía no está muy esclarecido, y faltan muchos más estudios con una mayor potencia estadística, para que se puede establecer una relación causal entre la miocardiopatía chagásica y el síndrome metabólico y/o viceversa.

## **RECOMENDACIONES**

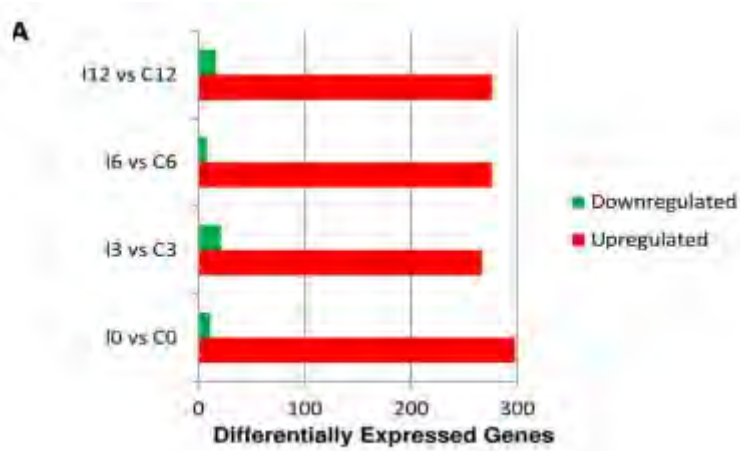
La enfermedad de Chagas a pesar de ser una patología descubierta en 1909, sigue cobrando importancia en la actualidad en la salud pública de países endémicos, sin embargo, aún falta seguir investigando aspectos fundamentales de esta infección, puesto que se encuentran ciertas limitaciones con respecto a la búsqueda de artículos científicos y estudios de casos en pacientes chagásicos, lo que representa un vacío en el conocimiento de esta patología importante. Además, se hace necesaria información que esclarezca razones por las cuales ciertos pacientes desarrollan las diferentes complicaciones y otros no, de esta manera, generaría un impacto en cuanto a la implementación de programas de prevención en las regiones afectadas.



## ANEXOS



**Figura 1.** Ciclo biológico del *Trypanosoma cruzi* (Bern C. Chagas' disease. N Engl J Med. 2015;373(5):456–66).



**Gráfica 1.** Cantidad de genes diferencialmente expresados a los distintos tiempos postinteracción (0,3,6,12 hpi).

Gen	Complejo/Ubicación*	0h	3h	6h	12h
ATP5E	Complejo V	40.1	31.4	31.1	24.1
MT- ATP6	Complejo V	13.4	6.1	6.2	8.5
COX6c	Complejo IV	5.4	3.4	6.1	7.0
NDUFB4	Complejo I	9.2	3.2	4.8	7.7
NDUFB8	Complejo I	4.8	4.2	3.7	3.9
MT-CYTB	Complejo III	3.9	5.2	1.8	3.2
UQCERS1	Complejo III	5.0	1.8	2.1	3.7
LDHB	Citosólica	11.7	13.0	7.5	4.0
MDH2	Mitocondrial	7.9	10.2	6.5	10.7

**Tabla 1.** Valores de expresión de genes relacionados con el metabolismo energético.

	Grupo 1 n=39	Grupo 2 n=15	Grupo 3 n=19	p
Frecuencia cardiaca (lpm)	67,2± 7,8	56,38± 9,4	61,2± 14,7	0.001
Intervalo PR (ms)	156,6±15,5	169,1±28,8	181,7±23,8	0,003
Intervalo QRS (ms)	90,5± 8,6	118,4± 24,2	118,6± 40,3	<0.001
Intervalo QTc (ms)	413,3±22,8	426,9±40,3	439±34,1	0.008

**Tabla 2.** Características electrocardiográficas basales y comparativas entre distintos grupos

	NCEP ATP III (2005 revision)	WHO (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Absolutely required	None	Insulin resistance* (IGT, IFG, I2D) or other evidence of IR	Hyperinsulinemia <sup>1</sup> (plasma insulin >75 <sup>th</sup> percentile)	Central obesity (waist circumference <sup>2</sup> ): ≥94 cm (M), ≥80 cm (F)
Criteria	Any three of the five criteria below	Insulin resistance or diabetes, plus two of the five criteria below	Hyperinsulinemia, plus two of the four criteria below	Obesity, plus two of the four criteria below
Obesity	Waist circumference: >40 inches (M), >35 inches (F)	Waist/hip ratio: >0.90 (M), >0.85 (F); or BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	Waist circumference: ≥94 cm (M), ≥80cm (F)	Central obesity already required
Hyperglycemia	Fasting glucose ≥100 mg/dl or Rx	Insulin resistance already required	Insulin resistance already required	Fasting glucose ≥100 mg/dl
Dyslipidemia	TG ≥150 mg/dl or Rx	TG ≥150 mg/dl or HDL-C: <35 mg/dl (M), <39 mg/dl (F)	TG ≥177 mg/dl or HDL-C <39 mg/dl	TG ≥150 mg/dl or Rx
Dyslipidemia (second, separate criteria)	HDL cholesterol: <40 mg/dl (M), <50 mg/dl (F); or Rx			HDL cholesterol: <40 mg/dl (M), <50 mg/dl (F); or Rx
Hypertension	>130 mmHg systolic or >85 mmHg diastolic or Rx	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg or Rx	>130 mmHg systolic or >85 mmHg diastolic or Rx
Other criteria		Microalbuminuria <sup>3</sup>		

\*IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose; T2D, type 2 diabetes; IR, insulin resistance; other evidence includes euglycemic clamp studies.  
<sup>1</sup>Urinary albumin excretion of ≥20 µg/min or albumin-to-creatinine ratio of ≥30 mg/g.  
<sup>2</sup>Reliable only in patients without T2D.  
<sup>3</sup>Criteria for central obesity (waist circumference) are specific for each population; values given are for European men and women.  
Rx, pharmacologic treatment.

**Tabla 3.** Definiciones de síndrome metabólico

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarez antonio muro, Arellano jose luis perez. Manual de enfermedades importadas. Manual De Enfermedades Importadas. 2012.
2. González B, Silva M, Al-Atrache Y, Delgado Y, Serrano JL, Doccimo A, et al. Factores de riesgo asociados con el diagnóstico de miocardiopatía chagásica crónica en individuos seropositivos del estado barinas, Venezuela. *Investig Clin.* 2014;55(2):119–32.
3. OPS/OMS | Enfermedad de Chagas en las Américas - Hoja informativa para los trabajadores de salud [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from:  
[https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13568:chagas-in-americas-health-workers-2017&Itemid=40721&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13568:chagas-in-americas-health-workers-2017&Itemid=40721&lang=es)
4. America L. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(6):33–43.
5. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C. OPS; 2018. 2018. 1–172 p.
6. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de la Protección salud, Organización Panamericana de la salud. Protocolo para la vigilancia en salud pública de chagas. *Plan Nac Salud Pública.* 2014;48.
7. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
8. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2015;
9. Chagas disease- ClinicalKey [Internet]. [cited 2021 May 12]. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/67-s2.0-c6fe0fe7-7aeb-4f8d-98b6-cfb86c007d93>
10. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA,

- Coura JR, et al. Aspectos Gerais da Epidemiologia da Doença de Chagas com Especial Atenção ao Brasil. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2016;25:1–81.
11. Giménez LJ, Mitelman JE, Piñeiro DJ, Burgos FN, Sabra A, Feitosa G, et al. Actualización de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca de etiología chagásica. 2019;14(3):96–110.
  12. Por DA, Paredes A. Protocolo de vigilancia en salud pública. Chagas código: 205. 2020;
  13. Rey-León JA. La justicia social en salud y su relación con la enfermedad de Chagas. *Rev Cuba Salud Publica [Internet]*. 2020;46(4):1–21.  
Available from:  
<http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1264>
  14. Amieva C. El Chagas en la actualidad de Latinoamérica: Viejos y nuevos problemas, grandes desafíos. *Aposta Rev ciencias Soc.* 2014;
  15. Arnal A, Waleckx E, Rico-Chávez O, Herrera C, Dumonteil E. Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006 to 2017. Vol. 13, *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2019.
  16. García-Jordán N, Berrizbetina M, Rodríguez J, Concepción JL, Cáceres A, Quiñones W. Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en la población rural del estado de Sucre, Venezuela. 2017.
  17. Rueda K, Trujillo JE, Carranza JC, Vallejo GA. Oral transmission of *Trypanosoma cruzi*: A new epidemiological scenario for Chagas' disease in Colombia and other South American countries. *Biomédica.* 2014;34(4):631–41.
  18. Llau AF, Tejada CE, Ahmed NU. Chagas Disease Prevalence in Colombia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2019;19(2):81–9.
  19. Olivera MJ, Fory JA, Porras JF, Buitrago G. Prevalence of Chagas

- disease in Colombia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):1–18.
20. Monroy-Díaz Á, Rodríguez-Niño S, Suescún-Carrero SH, Ramírez-López L. Seroprevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* y factores asociados en Miraflores Boyacá, Colombia. *Rev Investig en Salud Univ Boyacá*. 2018;5(1):31–47.
  21. Díaz ALM, Pregonero Sigua F, Otálora AS, Pedraza Bernal AM. *Trypanosoma cruzi* seroprevalence and associated factors in women in Casanare–Colombia. *J Parasit Dis*. 2021;45(1):89–95.
  22. Olivera MJ, Buitrago G. Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020;91(2020):196–201. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.022>
  23. Ramsey JM, Elizondo-Cano M, Sanchez-González G, Peña-Nieves A, Figueroa-Lara A. Opportunity Cost for Early Treatment of Chagas Disease in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4).
  24. Gutierrez-Daza KN, Roa-Cortés KN, Ávila-Peña YM, Pedraza-Bernal AM. Carga de la enfermedad de Chagas en el departamento de Boyacá en los años 2014-2016. *Rev Investig en Salud Univ Boyacá*. 2018;5(1):68–85.
  25. Franco-Paredes C, Villamil-Gómez WE, Schultz J, Henao-Martínez AF, Parra-Henao G, Rassi A, et al. A deadly feast: Elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America – Public health and travel medicine importance. *Travel Med Infect Dis [Internet]*. 2020;36(January):101565. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101565>
  26. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. Vol. 9, *Nature Reviews Cardiology*. 2012. p. 576–89.
  27. Bestetti RB, Daniel RAF. The treatment of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the contemporary era. *Int Cardiovasc*

- Forum J. 2016;7:19–25.
28. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-Year incidence of chagas cardiomyopathy among asymptomatic trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127(10):1105–15.
  29. Gonçalves JGF, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010;143(3):235–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.02.011>
  30. González C. Perfil clínico y afectación cardiológica en pacientes con enfermedad de Chagas de área no endémica: Implicaciones para un uso racional de pruebas complementarias. All rights Reserv IJES [Internet]. 2020;281(4):1–30. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-358X2014000100009&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-358X2014000100009&lng=en&tlng=en)
  31. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9723):1388–402. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
  32. Libisch G, Unidad R, Orientador M, Robello C. Tesis de Doctorado PEDECIBA Biología Subárea Biología Celular y Molecular Bases moleculares de la cardiomiopatía chagásica humana : 2020;
  33. Rosas F, Guhl F, Velasco V, Jumbo L, Jaramillo C, Rodriguez D, et al. Morbilidad de la enfermedad de Chagas en fase crónica en Colombia. Detección de pacientes chagásicos con cardiopatía en un área endémica del departamento de Boyacá. *Rev colomb cardiol*. 2002;9(104):349–59.
  34. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Circ Hear Fail*. 2017;10(11).
  35. Zanella LGF de ABD, Galiano IW, Martins CPA, Tokumo MO, Suzuki RB,

- Chagas EFB, et al. Clinical and epidemiological profile of patients in the chronic phase of chagas disease treated at a reference center in southeastern brazil. *Rev Fac Med.* 2020;68(3):391–8.
36. Mota Mendonça R, Medeiros da Rocha A, Andrade MS, dos Santos Silva AB. Doença de Chagas: serviço de referência e epidemiologia. *Rev Bras em Promoção da Saúde.* 2020;33:1–12.
  37. Pinto JJ, Pinazo MJ, Saravia J, Gainsborg I, Magne HR, Cuatrecasas M, et al. Characterization of digestive disorders of patients with chronic Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Vol. 5, Heliyon.* 2019.
  38. Mario J, Vera R, Lara M, Sara D, Díaz E, Morales I, et al. Acta Médica del Centro , Volumen 8 , Número 2 Manifestaciones digestivas en pacientes con enfermedad de Chagas-Mazza disease. 2019;8(2):1–9.
  39. Vazquez BP, Vazquez TP, Miguel CB, Rodrigues WF, Mendes MT, De Oliveira CJF, et al. Inflammatory responses and intestinal injury development during acute *Trypanosoma cruzi* infection are associated with the parasite load. *Parasites and Vectors.* 2015;8(1):1–12.
  40. Hagger R, Finlayson C, Kahn F, De Oliveira R, Chimelli L, Kumar D. A deficiency of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. *J Auton Nerv Syst.* 2000;80(1–2):108–11.
  41. Goldstein AM, Thapar N, Karunaratne TB, De Giorgio R. Clinical aspects of neurointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Dev Biol [Internet].* 2016;417(2):217–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.03.032>
  42. Ochoa-cortes F, Martínez-morales MM, Franco- ER, Hernández-hernández GI, Hernández-bedolla MA. Enfermedad de Chagas y Células Gliales Entéricas Chagas Disease and Enteric Glial Cells. 2020;8(16):40–51.
  43. Rey G P. Compromiso gastrointestinal por *Trypanosoma cruzi*: ¿cuándo buscar y cuándo tratar? *Gastroenterol latinoam.* 2018;29:45–8.

44. Matsuda NM, Miller SM, Evora PRB. The chronic gastrointestinal manifestations of chagas disease. *Clinics*. 2009;64(12):1219–24.
45. Madrid AM, Quera R, Defilippi C, Defilippi C, Gil LC, Sapunar J, et al. Alteraciones motoras gastrointestinales en la enfermedad de Chagas. 2004;939–46.
46. Martins P, Ferreira CS, Cunha-Melo JR. Esophageal transit time in patients with chagasic megaesophagus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(10):e0084.
47. Rassi A, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: A systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115(9):1101–8.
48. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
49. González F, Villar S, D’Attilio L, Leiva R, Marquez J, Lioi S, et al. Dysregulated network of immune, endocrine and metabolic markers is associated to more severe human chronic chagas cardiomyopathy. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(3):119–28.
50. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Jelicks LA, Machado FS, Chua S, Scherer PE, et al. Perspectives on Adipose Tissue, Chagas Disease and Implications for the Metabolic Syndrome. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009;2009:1–6.
51. Xavier IGG, Vieira MC, Rodrigues LF, da Silva GMS, da Silva PS, de Holanda MT, et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors among patients with chronic Chagas disease. *PLoS One*. 2021;16(4 April 2021):1–13.
52. Martínez I, Espinoza B. Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes. *El Resid [Internet]*. 2018;13(3):84–92. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82855>



53. Albornoz MG, Martínez C, Carías D, Acosta E, Carrasco HJ. Estado nutricional, síndrome metabólico e inflamación en pacientes con enfermedad de Chagas. *Arch Latinoam Nutr.* 2020;70(2):101–14.
54. Melgaço Nunes F. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad de Chagas en las formas cardíaca e indeterminada. *J Chem Inf Model.* 2020;53(9).
55. Rocha IH, Ferreira Marques AL, Moraes GV, Alves da Silva DA, Silva MV da, Rodrigues V, et al. Metabolic and immunological evaluation of patients with indeterminate and cardiac forms of Chagas disease. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(51):e23773.
56. Dabarian AL, Mady C, Barbosa-Ferreira JM, Ianni BM, Hotta VT, Ramires FJA, et al. Dysregulation of insulin levels in Chagas heart disease is associated with altered adipocytokine levels. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(2):140–5.