

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA



Prevalencia de Tripanosomiasis Americana en Donadores voluntarios de sangre en el Centro Médico ABC

TESIS DE POSTGRADO: DR. ANTONIO SALAS RAMÍREZ

ESPECIALIDAD: PATOLOGÍA CLÍNICA

PROF. TITULAR DEL CURSO: DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ
PROFESOR TITULAR Y ASESOR

DEDICATORIA

*A Ana Laura y Audrey Camila
Mi esposa e hija, que son la motivación de mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha dado la vida y el coraje de superar las adversidades

Al Centro Médico ABC que me ha dado la oportunidad de prepararme y ser parte de él

Con especial cariño a todo el personal del Laboratorio de Patología Clínica y Banco de Sangre por dedicarme tiempo a aprender

A toda mi familia y a mis profesores por su apoyo incondicional

ÍNDICE

CAPITULO I	INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO II	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	7
	Datos Históricos	7
	Epidemiología en México	9
	Morfología	13
	Vías de Transmisión	16
	Panorama en Bancos de Sangre mexicanos	18
	Cuadro Clínico	20
	Diagnóstico	25
	Tratamiento	28
CAPITULO III	METODOLOGÍA	30
	Justificación	30
	Planteamiento del Problema	30
	Objetivos	31
	Hipótesis	31
	Universo de Trabajo	31
	Criterios de Inclusión	31
	Criterios de Exclusión	31
	Criterios de No Inclusión	32
	Diseño General de la Investigación	32
	Descripción de Variables	32
	Descripción de Técnicas y Procedimientos	33
	Tamaño de la Muestra	35
	Consideraciones Éticas	35
CAPITULO IV	RESULTADOS	36
CAPITULO V		39
	Discusión de Resultados	39
	Conclusiones	43
	Referencias Bibliográficas	45

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La Tripanosomiasis Americana o Enfermedad de Chagas, causada por el protozoo hematófago flagelado *Trypanosoma cruzi*, se considera endémica de los países del continente americano desde el sur de Estados Unidos hasta la Patagonia en Argentina y Chile, presentando unos elevados índices de morbilidad y mortalidad. Fue descubierta por el Dr. Carlos Chagas en 1909 y actualmente se estima que existen de 8 a 10 millones de personas crónicamente infectadas en el mundo y 50.000 nuevos casos ocurren cada año⁽¹⁾ y que cerca de 28 millones están en riesgo de infectarse. Continua siendo la causa más frecuente de cardiomiopatía en América Latina, de peor pronóstico que debida a otras causas, siendo la principal causa de muerte cardiovascular en pacientes con edades comprendidas entre 30 y 50 años.^(2,3) La historia de la Enfermedad de Chagas inicia tiempo antes a su descubrimiento, pues se han detectado secuelas de la enfermedad en momias sudamericanas de 4.000 años de antigüedad. El doctor Chagas pasó a la historia al describir la enfermedad, su agente causal, el vector y su ciclo evolutivo. La enfermedad de Chagas es por tanto una entidad que ha acompañado a los habitantes de Sudamérica a lo largo de su historia y que ha prevalecido, al igual que lo ha hecho la pobreza y rezago en esta zona del planeta, generando escaso interés tanto en lo que se refiere a su investigación como a su impacto mediático. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la considera como una enfermedad tropical infecciosa “olvidada” que afectan a las poblaciones más pobres, y que por tanto no representan un retorno lucrativo suficiente que justifique una inversión de la industria farmacéutica en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos para su tratamiento. Por lo tanto, a pesar de afectar a millones de personas en todo el mundo, actualmente no existen tratamientos eficaces para ella.

Los vectores del *Trypanosoma cruzi* son insectos hematófagos, conocidos como “chinchas” o “vinchucas”. Las especies más importantes desde el punto de vista epidemiológico son aquellas que colonizan las viviendas humanas donde vive y se reproduce en grietas y hendiduras de construcciones precarias, saliendo de noche para succionar la sangre de sus huéspedes. La infección se efectúa a través de los excrementos que las chinchas depositan cuando se alimentan. Es incurable en la mayoría de los casos y hasta el momento no se ha desarrollado ninguna vacuna efectiva para prevenirla. Por ello, su control depende principalmente de la eliminación del insecto vector de las poblaciones domésticas.

Esta enfermedad puede ocasionar un gran perjuicio a sus portadores, debido a lesiones del corazón y de otros órganos vitales. Además de la vía vectorial existe la transmisión por transfusión de sangre y productos hematológicos, el trasplante de órganos de donadores infectados, la transmisión congénita de madres infectadas y la ingestión de sustancias contaminadas con los excrementos del vector.

CAPITULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Datos Históricos

La búsqueda de los hechos históricos hallan signos de enfermedad chagásica en momias de 2.500 años de antigüedad exhumadas en la Quebrada de Tarapacá, en el norte de Chile y en momias peruanas hace 4000 años,⁽⁴⁾ revelando que la Enfermedad de Chagas es tan vieja como la humanidad. Los *Trypanosomas* primitivos que no eran necesariamente parásitos, probablemente sufrieron cambios adaptativos que los llevaron al parasitismo de plantas. Hacia ellas se acercaron animales fitófagos, como los *redúvidos* que dieron origen a los *Triatomino*s, y posteriormente estos insectos, al pasar a ser hematófagos fueron sometiendo al parásito a nuevas posibilidades de subsistencia. Se gestaron entonces interacciones entre flagelados y mamíferos, e ahí el inicio de la enzootia chagásica primitiva.⁽⁵⁾ Con la asociación de los *Triatomino*s con el *T. cruzi* y con los *mamíferos silvestres* se constituyeron nichos naturales dentro un característico biotopo, hasta que el medio con posterioridad fue invadido y perturbado por el hombre.⁽⁶⁾

La enfermedad surge a la luz de la realidad a comienzos del siglo pasado, y al respecto citamos la información de su propio descubridor, el Dr. Carlos Chagas:

“... En 1907, me fue encargado por el Dr. O. Cruz, Director del Instituto Manguinhos, organizar una campaña anti-malaria en el norte del Estado de Minas Gerais, donde la Compañía de Ferrocarril Central de Brasil estaba construyendo un ferrocarril. Ahí, me fue informado de la existencia de un insecto chupasangre (llamado "barbeiro" (barbero) por la población local) el cual vive en asentamientos humanos. Ataca al hombre de noche después que no hay luces, en el día se esconde en las grietas de las paredes, en los techos de paja o cualquier escondite donde puede encontrar resguardo. Como regla, los insectos son más comunes en asentamientos pobres, en cuyas paredes de barro y techos de pasto, se reproducen enormemente, así que pueden ser encontrados en grandes cantidades en las grietas y hendiduras de las chozas. Son extremadamente dañinos al punto de interrumpir el sueño. Yo he presenciado frecuentemente el ataque del insecto; pocos minutos después de irse la luz, dejan sus refugios en gran número y pican sus víctimas preferentemente en la cara. Si se enciende la luz, los insectos se escurren rápidamente, así que es bastante difícil agarrarlos. Los insectos se mantienen únicamente en los asentamientos mientras esté habitado por seres humanos; desaparecen rápidamente de chozas abandonadas, probablemente por falta de alimento.

La población local cree que son insectos del bosque los cuales son atraídos a sus chozas por la noche, se mantienen ahí y se reproducen. Esto parece abrir un interrogante, ya que ni he visto esto suceder, ni he encontrado alguna vez al insecto fuera de asentamientos humanos.

El "barbeiro" es un Reduviideo del orden Hemiptera, heteróptera y pertenece al genero Conorhinus. La especie es probablemente megistus BURM. El estudio del insecto, especialmente su biología, está siendo llevada en el Departamento de Zoología del Instituto por el Dr. A. Neiva, quién informará sus resultados a su tiempo.

Al examinar el contenido del intestino de varios insectos los cuales habían sido recogidos dentro de moradas humanas en Minas Gerais, encontré muchos flagelados con las características morfológicas de crithidia. Envié muestras del insecto al Instituto (Manguinhos) y al Director, Dr. Oswaldo Cruz, traté de infectar a un mono de la especie Callithrix penicillata, el cual fue expuesto a la picadura de varios insectos. Después de 20 a 30 días de la picadura, la sangre periférica del mono presentaba gran número de trypanosomas, totalmente y morfológicamente diferente a cualquier especie conocida de los géneros Trypanosoma. Por consiguiente comencé a estudiar los flagelados e inmediatamente logré infectar varios animales de laboratorio, tales como conejillos de india, perros, conejos y otros monos. El parásito probó ser patógeno en todos estos animales, más intensamente en los Callithrix y conejillos de india y en menos escala en perros adultos, los cuales sobreviven a la infección hace tiempo.

Los Callithrix y conejillos de India mueren dentro de un periodo regular, usualmente menos que un mes; los conejillos de india sobreviven algo más que los Calithrix; lo mismo ocurre con los perros jóvenes. El más sensible de los animales experimentales parece ser el Callithrix. Siempre muestra una infección más abundante que los otros animales, y la acción patógena es también más marcada.

Durante la evolución total de la enfermedad, en el Callithrix así como en los otros animales de laboratorio, los parásitos son encontrados en la sangre periférica, hay periodos cuando el número de flagelados crece considerablemente el cual parece indicar reproducción periódica.

Después de estudiar el doble ciclo evolutivo del flagelado en los animales de laboratorio e insectos transmisores y no saber cuál podría ser el huésped definitivo del parásito, llevamos a cabo nuevas investigaciones en la región donde los Conorhini infectados fueron encontrados, para aclarar la pregunta si es posible. En este punto tuvimos éxito, ya que se encontró que el flagelado es un parásito humano, el agente etiológico de esta bien caracterizada entidad mórbida. Esto no

fue sorprendente para nosotros, considerando los hábitos del insecto chupa sangre, el cual vive únicamente en asentamientos humanos y se alimenta de sangre humana, preferentemente...”.⁽⁷⁾ Después de las investigaciones del Dr. Chagas, vinieron otros ilustres médicos investigadores hasta nuestros días. En México, Fray Bernardino de Sahagún ya describía a los *Triatominos* como “cucarachillas pardillas y ponzoñosas, donde pican se presenta comezón y picazón”

Epidemiología en México

En México se han identificado 30 especies de Triatominos (comprendidas en siete géneros) de vectores en todos los estados de la República Mexicana. De estas especies, al menos en 21 se han identificado la infección por *T. cruzi*, las especies con mayor capacidad vectorial son: *Triatoma barberi*, *T. dimidiata*, *T. gerstaeckeri*, y las especies del complejo taxonómico “*phyllosoma*” (*T. longipennis*, *T. mazzottii*, *T. mexicana*, *T. pallidipennis*, *T. phyllosoma*, *T. rubida* y *T. picturata*). Su distribución en el territorio mexicano y las especies más frecuentes se muestran en las **Figuras 1 y 2**.

Principales vectores de enfermedad de Chagas

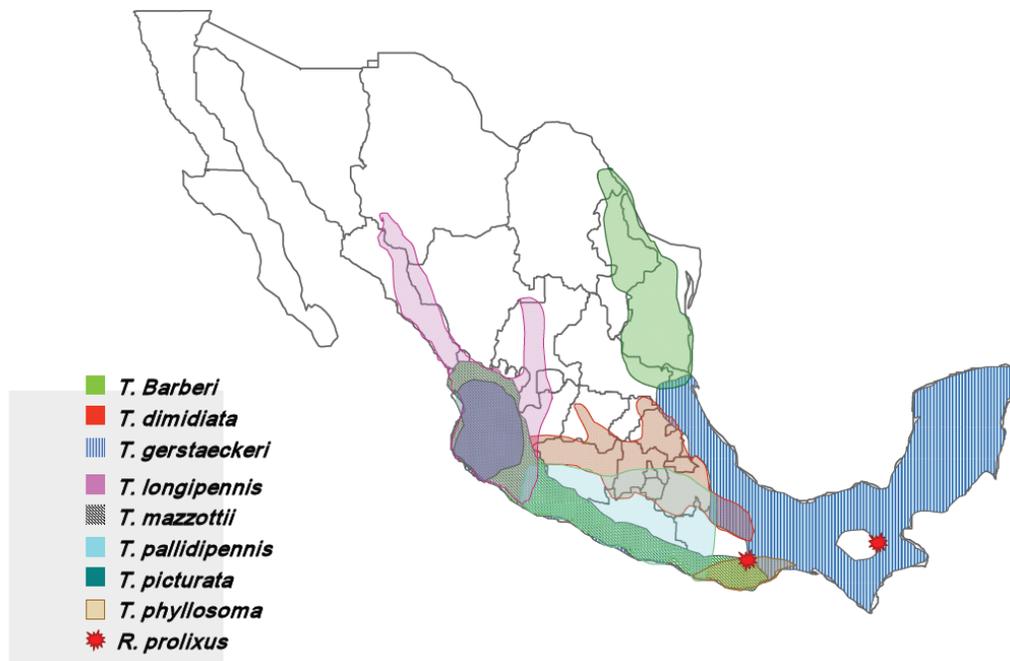


Figura 1. Distribución geográfica de los principales vectores de *T. cruzi* en México



Figura 2. Principal vector de Enfermedad de Chagas en México, *Triatoma barberi*.

El agente causal de la Enfermedad de Chagas se ha encontrado infectando hospederos (humanos y animales) y vectores en localidades dentro de un amplio abanico de condiciones fisiográficas debido a que se ha identificado su presencia desde el nivel del mar hasta un rango de 2,500 a 3,000 metros sobre el nivel del mar, donde se desarrollan distintos tipos de vegetación, como son desiertos, matorrales xerófilos, bosques templados de coníferas y encinos, bosques mesófilos de montaña, selvas secas, selvas húmedas y manglares, entre otros, y en diferentes climas que van desde los climas templados (húmedos y sub húmedos), cálidos (húmedos y sub húmedos con todos sus tipos), climas semicálidos templados (húmedos y sub húmedos), climas semiáridos cálidos y templados, climas áridos cálidos y templados y climas muy áridos cálidos y semicálidos.

En 1991, se publicó la “*Seroepidemiología de la Enfermedad de Chagas en México*” realizado por el Sistema de Encuestas Nacionales de Salud y la Dirección General de Epidemiología en la que se estudiaron 66,678 muestras serológicas de población mexicana de entre uno y 98 años de edad, de todas las entidades del país, tanto de zonas rurales como urbanas.⁽⁸⁾ En tal estudio se encontró seropositividad para Enfermedad de Chagas en todo el país, siendo los estados de Chiapas, Oaxaca, Hidalgo y Veracruz, los estados con mayor prevalencia, sin embargo, a 20 años del

estudio, la prevalencia ha aumentado, la enfermedad se ha diseminado y su distribución ha cambiado.

Mediante un análisis espacial de las localidades donde se ha encontrado *T. cruzi*, se estima que la distribución de este parásito podría localizarse en 2,025 municipios de los 32 estados de la república, en los cuales según el censo de población y vivienda del año 2000 realizado por el Instituto Nacional de de Estadística Geografía e Historia (INEGI), se encuentran un total de 13,786,990 viviendas donde habitan 61,752,280 personas. En estos municipios se tienen 4,934,021 hogares en los cuales viven 23,022,438 personas que se encuentran en riesgo de infectarse con este parásito. Esto debido a factores como el material de construcción utilizado en las casas (refugios naturales, casas móviles, materiales de desecho, láminas de cartón, de asbesto ó de zinc, palma, tejamanil, madera, entre otros). Igualmente hay 79,289 viviendas, las cuales carecen del servicio de luz eléctrica. En las **Figuras 3 y 4** se muestran la división política de la República mexicana y sus regiones geográficas.

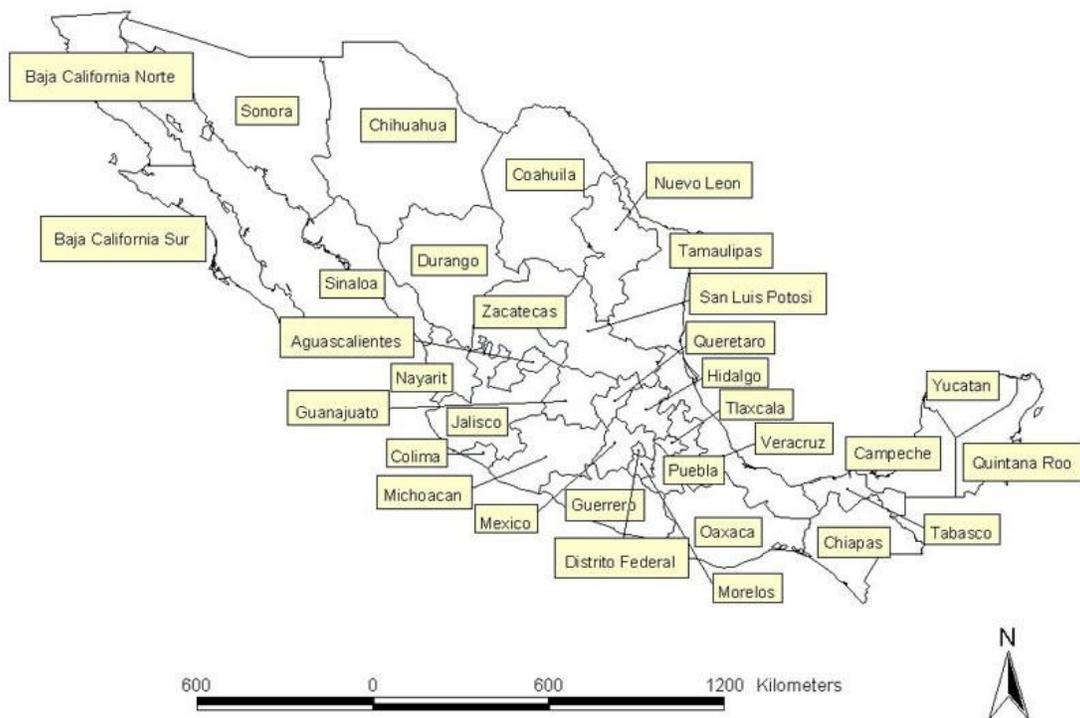


Figura 3. División Política de los Estados Unidos Mexicanos.



Figura 4. Regiones Biogeográficas de México

En la **Figura 5**, se muestra la distribución aleatoria de casos, según las encuestas serológicas de seropositividad para Enfermedad de Chagas hasta el año 2004 y en la **Figura 6**, observamos la distribución de casos por estado, en la cual, enumeran la lista los estados de Jalisco, Oaxaca, Veracruz y Guerrero hasta ese mismo año.

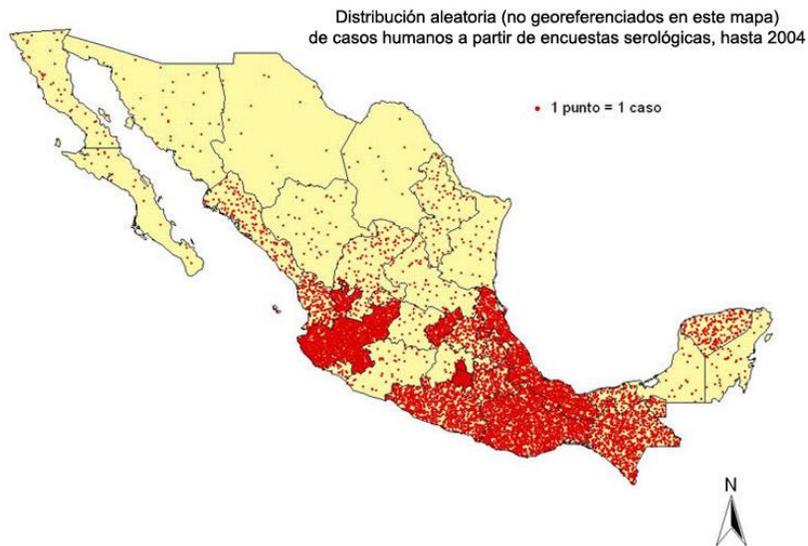
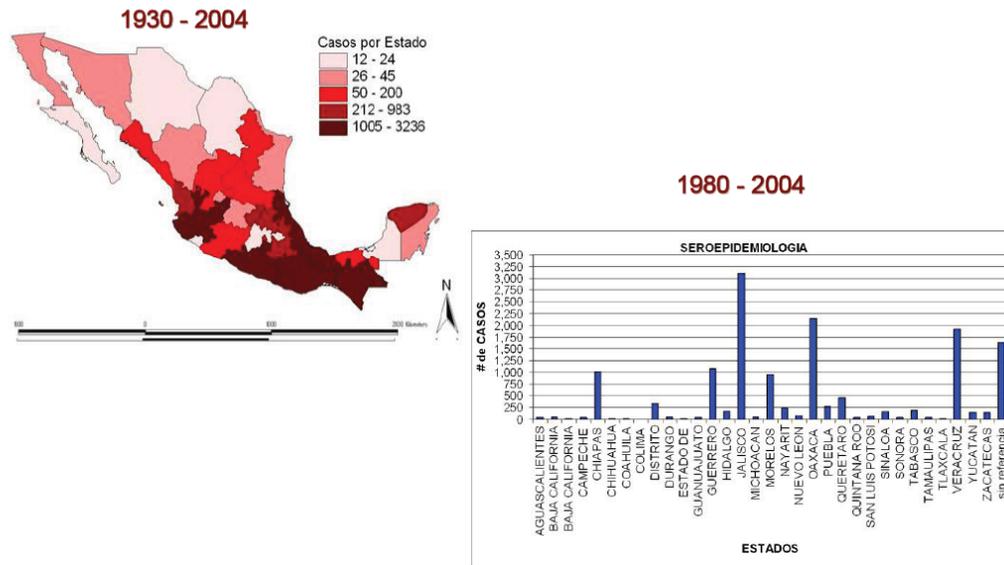


Figura 5. Distribución Aleatoria de casos de Enfermedad de Chagas hasta el año 2004

Casos de Enfermedad de Chagas México 1930 - 2004



Fuente: CHAG-MEX, Instituto de Biología, UNAM-<http://www.unibio.unam.mx/chagamex>

Figura 6. Distribución de casos por Estado, hasta el año 2004.

Morfología

Trypanosoma cruzi es un protista de la clase Kinetoplastea, familia Trypanosomatidae, caracterizado por la presencia de un solo flagelo y una sola mitocondria, dentro de la cual su genoma se encuentra ordenado en una compleja y compacta red denominada cinetoplasto. Es un parásito intracelular con un ciclo de vida que involucra vertebrados e invertebrados.

Presenta tres formas distintas: a) **Amastigota**: esférico u ovalado, es la forma reproductiva en el interior de las células mamíferas, b) **Epimastigota**: alargado y con el cinetoplasto localizado anteriormente al núcleo, es la forma reproductiva en el tracto digestivo de los invertebrados y en medios de cultivo, c) **Tripomastigota**: también alargado, pero con el cinetoplasto localizado posteriormente al núcleo. Se encuentra en la sangre de los mamíferos y es la forma infectante de ellos. Esta forma no se divide. La **Figura 9**, esquematiza las formas celulares de *Trypanosoma cruzi*.

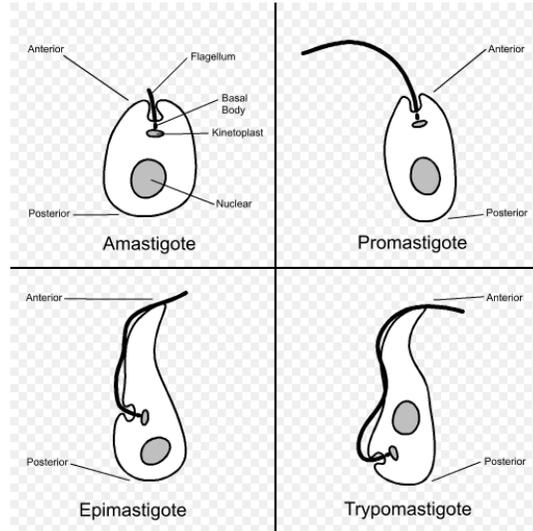


Figura 9. Formas celulares de *Trypanosoma cruzi*

Ciclo Vital:

- a) **Etapas en el ser humano.** El ciclo se inicia cuando un insecto hematófago infectado pica a un ser humano y defeca. Los *trypomastigotes metacíclicos* se transmiten en las heces (1). Entran en el huésped a través de la herida o por el cruce de las membranas mucosas. Cuando entran en una célula humana, se convierten en *amastigotes* (2). Esta es una etapa reproductiva a través de la mitosis. Después de la reproducción, una gran cantidad de amastigotes se encuentran en la célula infectada, formándose pseudoquistes (3). El amastigote se convierte de nuevo en *trypomastigote* y la célula se rompe. El *trypomastigote* vuelve a infectar otra célula repitiéndose el ciclo de multiplicación (4).

b) **Etapas en el insecto.** Cuando el insecto pica a un huésped infectado, algunos *trypomastigotes* pasan a él a través de la sangre (5). En el intestino del insecto, se transforman en *epimastigotes* (6), los cuales constituyen una segunda etapa reproductiva (7). Después de la reproducción a través de mitosis, los epimastigotes pasan al recto. Allí se convierten en *trypomastigotes metacíclicos* (8) y se evacúan a través de las heces. Las heces pueden infectar a un nuevo huésped (1), repitiéndose el ciclo. La **Figura 10**, resume las Etapas del ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*.

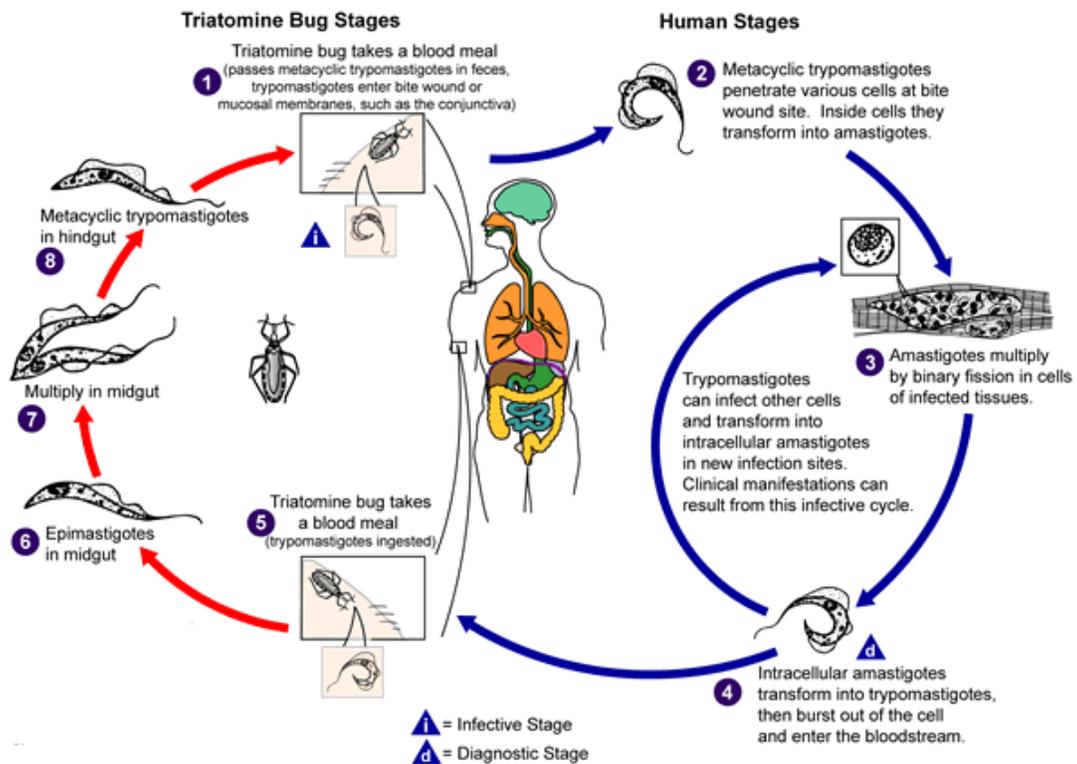


Figura 10. Etapas del ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*. Fuente: CDC

Genéticamente, *T. cruzi* se divide en dos grupos: *T. cruzi* I y *T. cruzi* II. Este último a su vez se divide en cinco grupos menores: *T. cruzi* IIa, IIb, IIc, IId y IIe. *T. cruzi* II está mucho más asociado a los casos crónicos de la Enfermedad de Chagas, mayormente en Sudamérica.⁽²⁶⁾

Vías de Transmisión

i) Vía vectorial

En más del 80% de los casos de transmisión en área endémica, ésta se produce a través de la picadura de insectos *Triatominos* que se introducen en las grietas de las casas de adobe u otro material dónde viven, picando a sus habitantes por la noche. Estos insectos hematófagos pertenecen a la familia *Hemiptera reduviidae*. El tamaño de los insectos adultos varía entre 1.5 y 2 centímetros de longitud y el color es variable según la especie. Poseen alas dobles que se mantienen dobladas sobre el dorso aunque en general son más caminadores que voladores. Se reproducen mediante huevos, poniendo cada hembra cientos de ellos cuando empiezan los primeros calores y posteriormente durante todo el verano y parte del otoño, según la temperatura de la región. La eclosión tiene lugar entre los 15 y 50 días, según la temperatura ambiente, tras la cual experimentan una metamorfosis incompleta (huevo, ninfa y adulto) pasando las ninfas por cinco estadios antes de llegar a adulto. Para pasar de un estadio a otro necesitan alimentarse, los estadios 1, 2 y 3 pueden realizar la muda con una ingesta sanguínea completa, pero los estadios 4 y 5 normalmente requieren comer más de una vez para mudar. Los adultos suelen picar cada quince días, aunque en ausencia de alimento pueden permanecer activos unos cuatro meses. Tanto los machos como las hembras se alimentan de sangre en cantidad que puede llegar hasta 8 ó 9 veces su propio peso. El vector se vuelve infectante a los 30-40 días de haber ingerido la sangre infectada, puede ser infectivo en todos sus estadios desde que comienza a alimentarse y persiste infectado toda su vida (un año aproximadamente). Según el hábitat preferido del insecto se distinguen tres ciclos de transmisión de *T. cruzi* en los que interviene el vector⁽⁹⁾

- **Ciclo doméstico:** La estructura de las casas rurales o suburbanas las hace especialmente vulnerables: las paredes de adobe, los techos de paja y las grietas ofrecen un hábitat ideal para la domiciliación de estos insectos. Además, la estrecha asociación presente entre los habitantes de estas casas y los animales domésticos constituye una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, por lo que se alcanzan grandes densidades del vector en el interior de estas viviendas. *Triatoma barberi* es la especie mas frecuente en México.

- **Ciclo peri-doméstico:** Sirve de nexo entre el ciclo doméstico y el selvático. En él intervienen gran variedad de mamíferos (roedores, marsupiales, perros) que entran y salen libremente de las viviendas y Triatominos selváticos que son atraídos a las casas por la luz y el alimento, como *Triatoma dimidiata*.

- **Ciclo selvático:** Intervienen *Triatominos* selváticos que infectan a numerosas especies y subespecies de mamíferos salvajes, terrestres o arbóreos. Algunos de los más frecuentes son: *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* y *Triatoma pseudomaculata* en Brasil, *Rhodnius pallescens* en Colombia y Panamá o *Triatoma pallidipennis* en México. En este ciclo selvático, los mamíferos pueden adquirir la infección también al ingerir *Triatominos* infectados.

El número de picaduras infectivas que reciba una persona dependerá de la densidad vectorial existente en su casa, así como del número de animales y de

habitantes que vivan en ella. La probabilidad de adquirir la infección después de una picadura de un *Triatomino* es de un 1% aproximadamente⁽¹⁰⁾

ii) Vía Transfusional / Trasplante de órgano sólido:

La transfusión sanguínea, de sangre completa o de hemoderivados es la segunda forma más frecuente de adquirir la infección, después de la transmisión vectorial, en diversas zonas de América. Sin embargo, en áreas urbanas donde no es habitual encontrarse el vector, así como en zonas fuera de área endémica, es la principal vía de transmisión. Aproximadamente un 20% de las personas que reciben una transfusión de un donante infectado adquieren la infección⁽¹¹⁾, el riesgo depende de diferentes factores como la concentración de parásitos en la sangre del donante, el componente transfundido (parece ser mayor en la transfusión de plaquetas) o de la cepa del parásito.⁽¹²⁾ El trasplante de órgano sólido también puede transmitir la infección. El trasplante cardíaco de un donante con enfermedad de Chagas crónica está totalmente contraindicado debido al alto riesgo de que el receptor desarrolle una miocarditis chagásica en el momento de la inmunodepresión. No existe consenso acerca del uso de otros órganos de donantes infectados. En el caso de que se realice el trasplante, se recomienda un seguimiento estrecho del receptor con serología y técnicas parasitológicas desde la primera semana posterior al trasplante. Si se demuestra la existencia de infección se deberá realizar tratamiento profiláctico con benznidazol 30-60 días o con nifurtimox 90-120 días.⁽¹³⁾

iii) Vía congénita:

Una mujer embarazada puede transmitir el parásito al feto en cualquier estadio de la infección y en cualquier momento del embarazo, incluso durante el parto. Los mecanismos implicados en la transmisión no se conocen con exactitud. Se sabe que *T. cruzi* invade y se multiplica en las células de *Hofbauer* de la placenta, desde donde libera tripomastigotes al embrión. Para que se produzca la infección transplacentaria debe de existir parasitemia detectable en la mujer embarazada, siendo por tanto más frecuente en la fase aguda. Además una misma mujer puede dar a luz niños con infección congénita en uno o más embarazos y a su vez una hija infectada podrá transmitir en un futuro la infección a sus hijos, lo que se conoce como Chagas congénito de segunda generación. De esta forma, la vía de transmisión materno-fetal puede propagar la infección en áreas no endémicas e incluso en personas que nunca han vivido en área endémica. La prevalencia de infección crónica por *T. cruzi* en mujeres en edad fértil, la tasa de transmisión y la morbimortalidad de los casos de infección congénita varían en las distintas áreas estudiadas; constituyendo una vía de infección frecuente que supone un importante problema de salud pública en la mayoría de las áreas endémicas así como en zonas no endémicas. La tasa descrita de transmisión congénita es muy variable, en un estudio realizado en Bolivia, se observó una tasa de transmisión congénita del 5-6%⁽¹⁴⁾, similar a la descrita en Argentina⁽¹⁵⁾, en México no existen reportes de Enfermedad de Chagas Congénito. Un estudio realizado en mujeres latinoamericanas embarazadas residentes en Barcelona demostró una tasa de

transmisión vertical del 7.3%, sin observarse complicaciones en el curso del embarazo ni en el recién nacido. Además se han obtenido unas cifras de seroprevalencia en mujeres latinoamericanas en edad fértil del 3.4%. Teniendo en cuenta el número de mujeres latinoamericanas inmigrantes en ese rango de edad y que estas mujeres pudieran tener cada una un niño en los próximos 10 años, los autores hicieron una estimación tras la que esperan encontrar unas 24.000 mujeres en edad fértil infectadas y 1,750 neonatos infectados⁽¹⁶⁾.

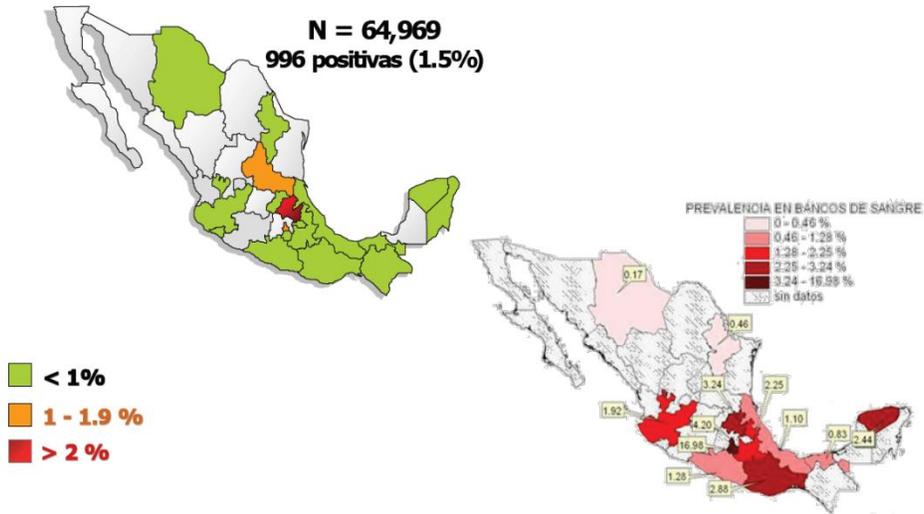
iv) Otras posibles vías de transmisión:

Algunas otras vías que se han dado en ocasiones, pero siempre de manera esporádica (<1%), incluyen: a) Accidente de laboratorio: vía conjuntival por aerosoles producidos tras centrifugar muestras contaminadas o por pinchazos con agujas infectadas, b) Ingestión oral: se han dado brotes tras la ingestión de zumo de caña de azúcar y de agua contaminada con heces de chinche, principalmente descritos en Brasil y en Venezuela, casos que se presentan de forma aguda con una alta parasitemia y una alta mortalidad⁽¹⁷⁾

Panorama en Bancos de Sangre en México

Nueve años después del primer reporte de transmisión por transfusión sanguínea en México, en 1998 se presentó un estudio que analizaba la presencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en donadores de bancos de sangre de la Secretaría de Salud ubicados en el Distrito Federal y varios estados de la República Mexicana, cuyos sueros poseían anticuerpos entre el 0.2 al 2.8%.^[18,49] En el año 2008 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) implementa las pruebas de tamizaje para *Trypanosoma cruzi* en sus bancos de sangre.^[24,25] La presencia de anticuerpos contra el parásito en algunos bancos de sangre de varias ciudades de la república mexicana es mayor que la de VIH, hepatitis B o sífilis.^[19,20] En la **Figura 7**, se muestra la distribución geográfica de 18 Bancos de sangre en la república mexicana con seropositividad para Enfermedad de Chagas, y en la **Figura 8**, se muestra la distribución de la Enfermedad chagásica en la república mexicana hasta el 2005. En el **Cuadro 1**, se muestra la prevalencia de Enfermedad de Chagas, de algunos estados de la república.⁽⁴⁵⁾

Seropositividad a *T. Cruzi* en 18 Bancos de Sangre



Fuente: Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea

Figura 7. Distribución geográfica de 18 Bancos de Sangre con seropositividad para *T. cruzi*.

Casos de enfermedad de Chagas 1982-2005*

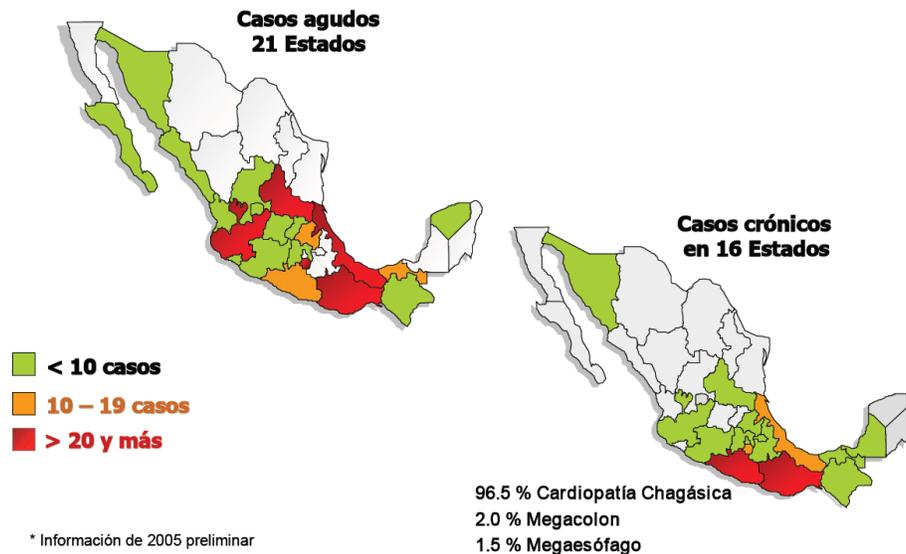


Figura 8. Distribución de Enfermedad chagásica en la republica mexicana, año 2005

Estado	Datos en 1998*
Morelos	0.8
Jalisco	0.7
Puebla	1.8
Nuevo León	0.5
Veracruz	1.1
Yucatán	1.7
Querétaro	0.3

*Guzmán-Bracho et al. 1998

Cuadro 1. Prevalencia de algunos estados de república mexicana.

Actualmente, la Norma Oficial Mexicana 003 vigente “*Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos*” establece que se deberá practicar una prueba serológica específica para tripanosomiasis americana a las muestras de sangre de individuos con antecedentes de residir o proceder de zonas endémicas, cuya puesta en marcha se encuentra relegada, principalmente por el costo económico de la prueba serológica y al desconocimiento y subestimación de la distribución de los vectores y áreas endémicas, estando limitada a la historia clínica del donador (no siempre verídica) lo que ocasiona un rezago en el conocimiento de esta enfermedad. Los bancos de sangre privados analizan el 54% de las unidades colectadas por debajo de instituciones públicas que analizan entre el 80 y 100% de las unidades captadas.^[21,22]

La detección oportuna de la enfermedad de Chagas ha sido planteada como una meta del plan de desarrollo vigente del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades^[23], por lo que la identificación del parásito es trascendente para impedir su diseminación en los pacientes receptores de sangre.

Cuadro clínico

La Infección Aguda por *Trypanosoma cruzi* se lleva acabo con el primer contacto del huésped con el parásito y a su diseminación por el organismo, mientras que en la fase crónica se producen una serie de secuelas a largo plazo con ciertas discrepancias en cuanto a su fisiopatología.

a) Fase aguda:

La fase aguda sintomática se debe al parásito y a la respuesta inmunitaria provocada por éste, fundamentalmente de tipo Th1. Se da principalmente en niños menores de 12 años, pasando la mayor parte de los casos desapercibidos debido a la levedad y a la falta de especificidad de los síntomas, pero también en muchos casos debido a la dificultad de acceso de esta población a asistencia médica. La sintomatología en esta fase depende, en cierta medida, del modo en que se ha producido la transmisión. En el caso de la transmisión vectorial, la fase aguda aparece entre los 5 y los 14 días tras la infección. Se caracteriza por presentar parasitemia circulante detectable en sangre periférica y, en aproximadamente el 90% de los casos, hay ausencia de sintomatología. Si aparecen síntomas generalmente son leves e inespecíficos, siendo la primera manifestación evidente en menos del 5% de los casos, el chagoma. Se trata de una zona eritematosa e indurada que aparece en el lugar de entrada del parásito una o dos semanas tras la picadura del Triatominos y que es producto de la multiplicación de los amastigotes de *T.cruzi* dentro de los macrófagos locales. Suele ser indoloro o levemente doloroso y se acompaña de una adenopatía satélite. Puede localizarse en cualquier parte del cuerpo siendo más frecuente en las zonas del cuerpo que quedan expuestas, durante el sueño, a la picadura. Cuando la puerta de entrada es la conjuntiva se produce un edema periorbitario, unilateral e indoloro, que se conoce como el signo de Romana. En un pequeño porcentaje de casos, principalmente en niños muy pequeños, se puede producir una miocarditis o meningoencefalitis fatal, aunque estas manifestaciones suelen ser más frecuentes en pacientes en fase crónica que por algún motivo pasan por un periodo de inmunodepresión. La probabilidad de muerte en esta fase de la enfermedad parece estar en relación con la edad, siendo mayor en niños que en adolescentes y adultos. Se han descrito porcentajes de mortalidad de entre un 2-7% en la fase aguda.^(27,28)

En el caso de la transmisión congénita el 65% de los pacientes permanecen asintomáticos. El resto de los casos pueden manifestarse, pasados 10-14 días, con hepatoesplenomegalia (28%), hepatitis (11%), sepsis 9%), meningitis (5%), miocarditis (4%) o anemia hemolítica (2%). Otras presentaciones incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, bajo Apgar, así como aborto o inflamación de la placenta.⁽⁵⁾. Aunque existen datos contradictorios al respecto, se cree que en ausencia de transmisión fetal la infección en la madre no tiene ningún efecto negativo en la gestación, el desarrollo fetal ni en la salud del recién nacido.

Cuando la infección se ha adquirido por transfusión sanguínea, a pesar de la presencia de una alta parasitemia inicial, la sintomatología en la fase aguda es muy

rara, pasando la mayoría de los casos desapercibidos. Se cree que esto se debe a que la mayoría de los receptores de transfusiones son inmunocompetentes.^(28,29)

b) Fase indeterminada:

Los síntomas de la fase aguda, cuando aparecen, se resuelven espontáneamente en el 95% de los casos, hayan recibido tratamiento o no. Tras esta fase, el 70% aproximadamente permanecerán asintomáticos el resto de su vida, sin evidencia de afectación orgánica en las pruebas realizadas, presentando títulos de anticuerpos anti-*T.cruzi* positivos y una parasitemia subclínica fluctuante. Esta es la fase indeterminada de la enfermedad, fase más prevalente con una gran importancia desde el punto de vista epidemiológico. Estos pacientes no deben donar sangre ni órganos. Las mujeres embarazadas deberán hacer el estudio serológico a sus hijos tras el parto y habrá que vigilar cualquier posible episodio de inmunodepresión ya que una reactivación en esta fase puede cursar de manera más grave que en el paciente inmunocompetente. En los pacientes inmunodeprimidos se suele producir un aumento importante de la parasitemia, lo que puede generar graves consecuencias y manifestarse en forma de meningoencefalitis (79%) o de miocarditis aguda (25%).

En el caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es más frecuente la meningoencefalitis con absceso cerebral llamado “chagoma cerebral”, lesión subcortical de sustancia blanca similar a la presente en la toxoplasmosis cerebral. Aproximadamente el 50% de los pacientes coinfectados con VIH que desarrollan miocarditis tienen también meningoencefalitis, por lo que en un alto número de casos la afectación cardíaca pasa inadvertida, diagnosticándose sólo *post mortem*.

En el caso de los trasplantes de órgano sólido, aproximadamente el 22% de los receptores con enfermedad de Chagas se reactivan.⁽³¹⁾

c) Fase crónica sintomática:

Se cree que un 30% de los pacientes infectados desarrollarán síntomas entre 10 y 30 años después de la infección. En un porcentaje pequeño de los pacientes (5-10%) se puede producir una progresión directa de la fase aguda a la fase clínica. La afectación orgánica se da en forma de cardiomiopatía con distintos grados de severidad (20-30%), manifestaciones gastrointestinales en forma de megaesófago o megacolon (8-10%) o ambas (10%). Menos de un 5% de los casos desarrollarán síntomas de afectación del sistema nervioso periférico.

El grado de afectación orgánica en esta fase dependerá del equilibrio alcanzado entre la eficacia de la respuesta inmune frente al parásito y el daño de la respuesta

inflamatoria en los tejidos. Así, si la respuesta inmune es ineficaz, la carga parasitaria y la respuesta inflamatoria aumentarán produciéndose daño orgánico.⁽³⁰⁾

Afección cardíaca

Es el aspecto más importante a tener en cuenta en un paciente con enfermedad de Chagas, principalmente debido a su frecuencia y a sus consecuencias. Un 2% de los pacientes en fase indeterminada progresan a la forma cardíaca cada año⁽³²⁾, principalmente se trata de hombres entre la cuarta y la sexta década de la vida. Aunque su patogenia no está clara, diferentes estudios han demostrado que tanto la miocarditis de bajo grado, como la respuesta inflamatoria mediada inmunológicamente pueden estar relacionadas con la persistencia del parásito en los tejidos.⁽³³⁾ Se han descrito diferentes factores que pueden influir en el hecho de que unos pacientes desarrollen daño cardíaco y otros no, éstos son:

- La carga parasitaria
- La cepa de *T. cruzi* infectante que puede presentar diferente tropismo por los tejidos
- El momento de la infección
- Factores genéticos del huésped
- La eficiencia de su respuesta inmune.

En otros estudios realizados en ratones se observó que la existencia de reinfecciones, que provocarían un aumento de la carga parasitaria, pueden estar relacionadas con una mayor severidad en la evolución clínica de la enfermedad.⁽³⁴⁾ Por otra parte, la presencia de daño miocárdico crónico en ausencia de parasitemia sugiere la participación de mecanismos autoinmunes, aunque esta teoría ha sido, hasta la fecha, más difícil de validar-

La afectación cardíaca por *T. cruzi* se caracteriza por ser una cardiopatía fibrosante generalmente de la región posteroinferior y apical del ventrículo izquierdo, nódulo sinusal y Haz de His, con un gran potencial arritmogénico y evolución a miocardiopatía dilatada con formación de aneurismas, principalmente apicales. La principal causa de muerte de estos pacientes es la muerte súbita (48%) y la insuficiencia cardíaca (37%).⁽³⁵⁾ Por tanto, todo paciente con cardiopatía chagásica sintomática debe de considerarse como un paciente con un alto riesgo de muerte súbita, siendo de gran importancia el seguimiento estrecho y la monitorización con electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (ECC), y ampliación del estudio si se considera necesario en cada caso.

Literatura reciente muestra que el factor de riesgo independiente de muerte más frecuente en estos pacientes es la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), medida por la presencia de aneurisma apical, la disminución de la contractilidad o el

aumento del diámetro diastólico o disminución de la fracción de eyección del VI en la ECC⁽³⁵⁾. Además la clase funcional III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y la presencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax demostraron también ser determinantes independientes de mal pronóstico.

Pacientes asintomáticos con serología frente a *T. cruzi* positiva, todos deben de tener un ECG y una ECC basal. Si el ECG no presenta alteraciones se estima una supervivencia a los 7 años del 100% y el riesgo anual de progresión a cardiopatía es del 2 al 5%. En estos casos se recomienda un seguimiento anual con un nuevo ECG, ya que las alteraciones en el ECG preceden en años a la aparición de los síntomas y la cardiomegalia. Si en ECG se ven alteraciones sugerentes de cardiopatía chagásica, se ha visto que aproximadamente un 30% tienen además alteraciones en el ECC. No existen datos concluyentes al respecto, pero en pacientes asintomáticos con ECC normal, la progresión de la cardiopatía es, en general, lenta por lo que bastaría con repetirla cada 5 años siempre que no aparezcan síntomas nuevos. Por otro lado, si el ECC es anormal se aconseja repetirlo cada 1-3 años ya que el riesgo de progresión es mayor.⁽³⁶⁾

Afección digestiva

Es de menor frecuencia y gravedad, generalmente no ocasiona un riesgo vital, pero puede generar un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Aunque la patogenia se ha discutido durante años, parece claro que la afectación digestiva se produce por un daño neuronal de los plexos intramurales que genera una pérdida progresiva de la actividad motora, terminando en la formación de una megaviscera. Este daño se debe a una similitud molecular generando una reactividad cruzada entre el parásito y las neuronas entéricas.⁽³⁷⁾

Principalmente se afecta el esófago, en forma de megaesófago con características clínicas y manométricas similares a las presentes en la acalasia idiopática. La afectación del colon, más tardía en el curso de la enfermedad, es la siguiente en frecuencia, aunque todo el intestino puede verse implicado.⁽³⁷⁾ La afectación del colon suele ir acompañada de afectación esofágica, fundamentalmente en edades avanzadas, además la mitad de los pacientes que presentan afectación esofágica tienen alteraciones electrocardiográficas compatibles con cardiopatía chagásica. La afectación esofágica es progresiva en algunos pacientes, evolucionando de manera independiente a la cardiopatía si ésta existe previamente. Los pacientes con megaesófago tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago. El segmento del tracto digestivo que más veces se encuentra dilatado es el duodeno, lo que puede producir dispepsia, náuseas, vómitos ó pseudo-obstrucción. Además

se han descrito casos de dilatación vesicular y de los conductos biliares, así como casos de afectación de la vejiga, aunque muy poco frecuentes.⁽³⁸⁾

Afectación del sistema nervioso periférico

Es mucho menos frecuente que las anteriores, y consiste en una neuritis que se presenta fundamentalmente con parestesias e hipoestesia en miembros y disminución o abolición de los reflejos osteotendinosos. Se puede demostrar observando la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas en un electromiograma.

Diagnóstico

Los antecedentes epidemiológicos y los posibles datos clínicos, son la base para sospechar la enfermedad. El diagnóstico definitivo depende de la fase en que se encuentre la enfermedad.

Fase aguda: Debe de considerarse el diagnóstico en personas de cualquier edad, en especial en niños menores de 12 años, que procedan de zonas endémicas y que consulten por un cuadro febril. La mayoría de los casos de infección aguda pueden perderse si no se incluye la enfermedad de Chagas aguda en el diagnóstico diferencial. Se ha visto que gran cantidad de pacientes con enfermedad aguda sintomática han visitado distintos especialistas sin llegar a un diagnóstico claro (dermatólogos por chagoma, oftalmólogos por signo de Romana, hematólogos por anemia o infectólogos por fiebre prolongada entre otros). El diagnóstico en esta fase se realiza mediante la visualización directa del parásito en líquidos corporales, generalmente en sangre periférica, pero también puede verse en líquido pericárdico o cefalorraquídeo. Cuando la parasitemia es alta se puede ver fácilmente el parásito en fresco con sus rápidos movimientos. La sangre también puede observarse en láminas teñidas con Giemsa, pero en un frotis de sangre periférica es necesaria una alta parasitemia para detectarlo y en una gota gruesa la morfología del parásito puede alterarse por lo que se requiere cierta experiencia. La sensibilidad del frotis/gota gruesa oscila entre el 60-70%. Si no se visualiza el parásito se puede recurrir a técnicas de concentración que aumentan la sensibilidad al 90-100%⁽⁶⁾ como son:

- **Microhematocrito:** generalmente usado en recién nacidos, consiste en obtener sangre del pulpejo de los dedos en un capilar heparinizado y centrifugarlo en la microcentrífuga, observando posteriormente la interfase leucocitaria en el microscopio.

- Método de Strout: consiste en la extracción venosa de un mínimo de 3 mililitros de sangre sin anticoagulante, dejarla a 37°C durante dos horas y tras la correcta formación del coágulo, transferir el suero a otro tubo, centrifugarlo suavemente (5 minutos a 400 revoluciones por minuto) y este sobrenadante centrifugarlo intensamente (10 minutos a 2.000 revoluciones por minuto) observando el sedimento al microscopio.

La sensibilidad de estas técnicas disminuye entre los 30 y los 60 días desde que comenzaron los síntomas. Pasados los 60-90 días ya no se considera fase aguda, siendo prácticamente imposible encontrar parásitos por detección directa y debiendo recurrir ya a las técnicas serológicas, aunque estas determinaciones no suelen usarse para el diagnóstico en fase aguda por su escasa utilidad. Los anticuerpos IgM en fase aguda pueden detectarse a títulos bajos a partir de los 15-20 días de la primoinfección, entre los 30-60 días aumentan para disminuir posteriormente. El diagnóstico en la fase aguda es de extrema importancia debido a la alta eficacia del tratamiento en este momento. En los casos de fase aguda por transmisión distinta a la vectorial hay algunas particularidades a tener en cuenta:

En el caso de la transfusión sanguínea, la parasitemia suele ser muy alta pero por motivos desconocidos no se suele detectar hasta pasados 120 días de la transfusión.

Si la transmisión es vía vertical la detección de parásitos es variable dependiendo del momento de la transmisión, que puede ser incluso durante el parto. Por lo tanto, si la parasitemia en el recién nacido es negativa, el diagnóstico debe de hacerse con la detección de anticuerpos pasados los 8-9 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos ya no están presentes. En los casos de reactivación por inmunodepresión la parasitemia es generalmente muy elevada, detectándose con facilidad incluso a veces en el líquido cefalorraquídeo, líquido pericárdico o aspirado de ganglios linfáticos o médula ósea. Sin embargo, se han dado algunos casos de daño orgánico severo en pacientes inmunodeprimidos sin evidencia de parasitemia. Por lo tanto, si existe alta sospecha clínica, la ausencia de parásitos en sangre no excluye el diagnóstico de meningoencefalitis o miocarditis, por lo que habrá que realizar una biopsia del tejido afectado, dónde puede ser más frecuente encontrar los parásitos, para realizar el diagnóstico lo antes posible.⁽³⁹⁾

En pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano sólido se debe de realizar un estudio parasitológico semanalmente el primer mes, quincenalmente los siguientes tres meses, mensualmente a partir de entonces y en cualquier momento si apareciera cualquier síntoma sugestivo de reactivación. Si estos métodos no permiten detectar la presencia de *T. cruzi* en un paciente cuyos antecedentes

clínicos y epidemiológicos sugieren dicha infección, como ocurre a menudo, será necesario realizar el cultivo de muestras de sangre o el xenodiagnóstico:

- El xenodiagnóstico consiste en aplicar al paciente a estudio *Triatomino*s sanos procreados en el laboratorio y en ayunas de 10-15 días. Al cabo de 30-60 días se examinan sus heces en busca del *Trypanosoma*. Es una técnica tediosa, con baja sensibilidad y que lleva mucho tiempo para obtener los resultados.
- Hemocultivo: la sangre debe de centrifugarse antes del cultivo para retirar los anticuerpos que pueden interferir en el crecimiento de *T. cruzi*. La siembra se hace en medios específicos de compleja preparación y deben de dejarse de 3 a 6 meses y examinarlos mensualmente para la búsqueda de parásitos, obteniendo una baja sensibilidad. Estas técnicas son laboriosas, no tienen sensibilidades altas y los resultados tardan en obtenerse varias semanas, por lo que se necesitan métodos diagnósticos mejores.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podría suplir esta carencia, ya que actualmente es la técnica parasitológica más sensible,⁽⁴⁰⁾ pero su eficacia varía debido a la baja parasitemia presente y por otro lado, al hecho de que la presencia de parásitos en los tejidos es escasa y está restringida a pocos lugares anatómicos. Además, es una técnica compleja y cara que no está disponible en todos los laboratorios y que ha demostrado mayor utilidad en casos de reactivación en inmunodeprimidos⁽⁴¹⁾ y en casos de Chagas congénito. Consiste en la amplificación de unas secuencias del ADN del parásito a partir de sangre anticoagulada con EDTA para preservar intactos los ácidos nucleicos. Se han dado casos de falsos positivos al amplificarse productos inespecíficos pero, a diferencia de lo que ocurre en la fase crónica en la que debido a los bajos niveles de parasitemia presentes se pueden dar falsos negativos, en esta fase es una técnica muy útil para detectar la presencia del parásito.

Fase crónica. En el caso de sospecha de fase crónica se debe de recurrir a las técnicas serológicas, ya que la parasitemia en esta fase es fluctuante. El protozoo *T. cruzi* es extremadamente antigénico, por lo que pocos meses después de la infección existe una respuesta inmune humoral muy eficaz que intenta frenar el aumento de la parasitemia, pudiéndose detectar anticuerpos frente a distintos antígenos del parásito, fundamentalmente de tipo IgG, pero también pueden verse, en un 5-10% de los casos IgM y en menor proporción IgA.

Técnicas convencionales: Existen diferentes métodos de detección de dichos anticuerpos: inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemoaglutinación indirecta (HAI) o

inmunoensayo enzimático (ELISA), quimioluminiscencia, etcétera, todos ellos emplean antígenos no purificados del parásito y se conocen como técnicas convencionales. Con ellos es posible detectar más del 95% de los infectados pero la especificidad es baja ya que existen reacciones cruzadas con otros parásitos, como con *Trypanosoma rangeli*⁽⁴²⁾ y fundamentalmente con *Leishmania*, siendo difícil el diagnóstico en las zonas donde ambas infecciones se superponen. Se consideran valores positivos de las pruebas serológicas más usadas a un ELISA > 0,5 y una IFI >1/40.

Técnicas no convencionales: en un intento de mejorar la especificidad se estudiaron técnicas de detección con antígenos purificados, recombinantes y con péptidos sintéticos, llamadas técnicas no convencionales, con excelentes correlaciones.

La OMS recomienda el uso de dos técnicas serológicas distintas de dos principios diferentes (IFI y ELISA son las más usadas) para realizar el correcto diagnóstico de un caso clínico. Si sólo una de las dos diera positiva habría que repetir las o realizar una tercera técnica diferente a las anteriores. En casos de dudas diagnósticas en esta fase pueden emplearse técnicas parasitológicas, que son positivas en menos de la mitad de los pacientes infectados, principalmente en aquellos en los extremos de la vida, cuando la parasitemia suele ser más elevada. La técnica más usada en los últimos años para estos casos es, por su mayor sensibilidad,⁽⁴³⁾ la PCR; pero en esta fase pueden darse casos de falsos negativos debido a la parasitemia fluctuante. Por tanto, un resultado positivo nos confirmaría la presencia del parásito, pero un resultado negativo no lo excluiría.

Tratamiento

Actualmente sólo existen dos fármacos con eficacia demostrada frente a *T. cruzi*: nifurtimox y benznidazol, ambos pertenecientes al grupo de los benzimidazoles. El benznidazol se dosifica generalmente de 5 a 7,5 mg/kg/día, en dos o tres tomas, durante 30 a 60 días y está disponible en comprimidos de 100 mg. Nifurtimox se administra en dosis de 8-10 mg/kg/día, dividido en tres o cuatro tomas, durante 90 a 120 días y está disponible en comprimidos de 30 y 120 mg. El mecanismo de acción de ambos fármacos no se conoce con exactitud; parece que actúan a través de la generación de radicales nitrogenados producidos por las nitroreductasas humanas que, en presencia de oxígeno se transforman en radicales libres. La deficiente actividad detoxificadora de estos compuestos por *T. cruzi* le haría mucho más sensible que las células humanas⁽⁴⁴⁾. La mayor parte del metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo en el hígado por el sistema citocromo p 450, y en mucha menor medida, por las enzimas xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa. Dado que en experimentos con animales se ha visto que atraviesan la placenta y son

teratogénicos, no se recomienda su administración a mujeres embarazadas. Ambos fármacos demostraron rápidamente su eficacia frente a *T. cruzi*, pero presentan una serie de inconvenientes.

- Su eficacia varía en función del tiempo que el paciente lleve infectado, disminuyendo según aumenta el tiempo de evolución. Su tolerancia no es buena, presentando efectos secundarios principalmente, en el caso del benznidazol que es el más usado, en forma de hipersensibilidad cutánea, lo que conlleva a una tasa de abandono de un 15% aproximadamente.
- La duración del tratamiento es prolongada, lo que junto con su elevado precio y la necesidad de seguimiento estrecho disminuye la adherencia.
- No existen formulaciones pediátricas adecuadas. A pesar de la importancia en términos de salud pública de la enfermedad de Chagas, existen muy pocos estudios con una metodología rigurosa que arrojen luz sobre las decisiones terapéuticas. Algunos de los factores que dificultan la investigación clínica son la compleja historia natural de la enfermedad, su largo tiempo de evolución y la ausencia de marcadores subrogados de curación suficientemente sensibles y específicos.
- En México, su uso es muy limitado y no está disponible a la venta.

CAPITULO III

METODOLOGÍA

Justificación

Si bien la enfermedad de Chagas en sus inicios estuvo confinada a algunas regiones dentro de los límites geográficos del continente americano, la migración dentro y fuera de éste han provocado un importante cambio epidemiológico en el mundo entero, en el que es difícil excluir un determinado lugar como área endémica, haciendo que la infección por *Trypanosoma cruzi* se convierta en una enfermedad emergente en estados de la república mexicana, en los que la transmisión vectorial no es la única posibilidad de transmisión, ya que la transfusión de productos hematológicos contaminados con el parásito, son una vía altamente potencial de riesgo de transmisión.

Considerando que entre el 10-30% de los casos infectados desarrollan una enfermedad crónica sintomática en distintas formas (20-30 años después de la primoinfección) y que dentro de la población que requiere de una transfusión de hemocomponentes es en gran parte de edad media, podríamos pensar que estarían en riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas chagásicas de alta morbimortalidad, si recibieran sangre infectada con *Trypanosoma cruzi*, lo que implica sufrimiento y deterioro en su calidad de vida.

Por ser una enfermedad silente, es importante realizar un cribado serológico, en todos los donadores de sangre, independientemente de su procedencia o no de zonas endémicas, a fin de disminuir el riesgo de transmisión de *Trypanosoma cruzi* asociada a transfusión sanguínea. Por estas razones, consideramos oportuno realizar esta investigación a fin de conocer cambios epidemiológicos de la enfermedad, conocer su prevalencia en nuestros donadores voluntarios de sangre e implementar estrategias de actuación ante esta enfermedad.

Planteamiento del Problema

La detección oportuna de la Enfermedad de Chagas ha sido planteada como una meta en el plan de desarrollo vigente del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades⁽¹³⁾, por lo que la identificación del parásito es trascendente para impedir su diseminación en los pacientes receptores de sangre y disminuir el potencial riesgo de infección de esta enfermedad.

Objetivos

General:

- Determinar la prevalencia de la seropositividad de Enfermedad de Chagas en los donadores voluntarios de hemocomponentes del Banco de Sangre del Centro Médico ABC

Específicos:

- Evitar la transmisión de la Enfermedad de Chagas en los pacientes que requieran transfusión en hemocomponentes en el Centro Médico ABC.
- Estudiar la Sensibilidad y Especificidad de la quimioluminiscencia en el diagnóstico serológicos de Enfermedad de Chagas.

Hipótesis

La prevalencia de Enfermedad de Chagas en los donadores voluntarios de sangre del Centro Médico ABC es menor a la reportada para la población mexicana del interior de la República.

Universo de trabajo

Pacientes Donadores voluntarios de sangre que acudan al Centro Médico ABC

Criterios de Inclusión

- i. Donadores Voluntarios de productos hematológicos con edad entre 18 y 65 años
- ii. Géneros masculino y femenino
- iii. Que cumplan con todos los requisitos que marca la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, vigente, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos". Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.⁽²¹⁾

Criterios de Exclusión

- i. Donadores que no cumplan con lo establecido en la citada NOM-003-SSA2-1993.
- ii. Donadores con antecedentes de haber padecido Enfermedad de Chagas o que hayan tenido serología positiva para dicha enfermedad
- iii. Pacientes con historia clínica incompleta

Criterios de no inclusión

- i. Donadores sin muestras para el estudio
- ii. Donadores sin identificación o firma de la Historia clínica

Diseño general de la investigación

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional

Descripción de variables

Variable independiente: Anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*

Definición conceptual: La Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Los *Triatominos*, insectos hematófagos, son los principales transmisores de la tripanosomiasis en humanos. Otras formas de transmisión incluyen las transfusiones de productos hematológicos, los trasplantes de órganos, las infecciones congénitas y la ingestión de alimentos contaminados.

Hay tres formas morfológicas en el ciclo de vida de *T. cruzi*: epimastigotes (forma proliferativa que se encuentra en el intestino medio del insecto vector), amastigote (Forma proliferativa intracelular en hospederos mamíferos) y tripomastigote (forma extracelular que no se divide, presente en sangre de mamíferos y en heces de insectos). La mayoría de las proteínas *Trypanosoma cruzi* se expresan en todas las tres formas morfológicas.⁽⁴⁶⁾ La mayoría de las proteínas de *Trypanosoma cruzi* se expresan en las tres formas morfológicas. El ensayo que utilizaremos para determinarlas (ARCHITECT Chagas®) se basa en las proteínas FP3, FP6, FP10 y TcF.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ En total, estas 4 proteínas recombinantes híbridas incluyen 14 regiones antigénicas distintas que representan ampliamente las 3 formas morfológicas, así mismo, contienen antígenos reconocidos por los anticuerpos presentes en las personas con infección aguda y crónica por *T. cruzi*.⁽⁵²⁾

Definición operativa: Inmunoanálisis de dos pasos que utiliza la tecnología quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayos flexibles, para la detección cualitativa de anticuerpos *IgG* frente a *Trypanosoma cruzi*, en suero y plasma de donadores voluntarios de sangre y productos hematológicos.

Resultados: El equipo calcula la señal quimioluminiscente media del calibrador a partir de tres replicados del calibrador y almacena el resultado. Los resultados se expresan mediante la división del resultado de la muestra por el resultado

almacenado del calibrador. El punto de corte es equivalente a la media del calibrador.

Unidades: Las unidades de resultados para éste ensayo son S/CO (muestra/Punto de corte)

Interpretación de los Resultados:

- Las muestras con valores S/CO < 0.80 se consideran **No Reactivas** para los anticuerpos contra *T. cruzi*.
- Las muestras con valores S/CO > o igual a 1.00 se consideran **Reactivas** para los anticuerpos contra *T. cruzi*.
- Las muestra con valores S/CO > o igual a 0.80 ó < 1.00 se consideran **Dudosas** o en zona gris. Estas muestras deben centrifugarse y analizarse por duplicado.

Tipo de variable: Dicotómica (Reactiva y No Reactiva)

Variable dependiente: Enfermedad de Chagas en cualquiera de sus fases: Aguda y Crónica (sintomática y asintomática)

Descripción de técnicas y procedimientos:

1. Los Donadores de hemocomponentes que voluntariamente acudan al Banco de Sangre del Centro Médico ABC se manejarán según lo descrito en los manuales siguientes:

- Manual de Recepción de Banco de Sangre
- Manual de Selección Médica del Donador
- Manual de Sangrado del Donador
- Manual de Fraccionamiento y Conservación
- Manual de Serología
- Manual de Técnicas y Procedimientos de Banco de Sangre

Éstos manuales incluyen la información técnica detallada de todo el proceso de donación de sangre, desde la admisión y valoración de los donadores hasta la transfusión de hemocomponentes en base a los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus

componentes con fines terapéuticos” y políticas internas del Centro Médico ABC, el tríptico con los requisitos para Donadores Voluntarios de Sangre⁽²¹⁾ y la Historia Clínica utilizada para tal efecto son documentos internos y están realizados en base a la citada norma.

La recogida de las muestras de suero se hará en tubos rojos, sin anticoagulante con o sin separador de suero. Las muestras de plasma se harán en tubos color lila o verde con anticoagulante EDTA de potasio o Citrato de sodio, respectivamente.

2. Se tomará una alícuota de suero de 500-1000 µL de suero, o bien, un piloto del plasma fresco o fresco congelado que contenga aproximadamente el mismo volumen. Se identificarán plenamente con el mismo código de barras que corresponde al número de donador. No se utilizarán muestras inactivadas con calor, mezcladas, hemolizadas (> 500 mg/dL), con evidente contaminación microbiana o de otros fluidos corporales y se almacenarán hasta 14 días en refrigeración de 2-8 °C, o mayor tiempo a -20°C, hasta su procesamiento.

3. El día del análisis, se descongelaran y/o atemperar las muestras. Se centrifugarán a 4,500 r.p.m. durante 5 minutos a fin de eliminar coágulos, fibrina, eritrocitos u otra partícula en suspensión.

4. Previo al análisis se realizará la calibración del equipo y se correrán el control negativo y positivo del ensayo. Se analizarán las muestras en la Plataforma *ARCHITECT is2000 ABBOTT®*. El Inmunoanálisis automatizado de dos pasos incluye lo siguiente:

En el primer paso se combinan la muestra y el diluyente del ensayo. Después se combina la mezcla de muestra con las macropartículas paramagnéticas recubiertas de antígeno recombinante de *T. cruzi* (FP3, FP6, FP10 y TcF). Los anticuerpos frente a *T. cruzi* presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas de antígeno recombinante. Después del lavado, se añade el conjugado de anticuerpos anti *IgG* humana marcados con acridinio para crear una mezcla de reacción. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de anticuerpos frente a *T. cruzi* presentes en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del equipo.

La presencia o ausencia de anticuerpos contra *T. cruzi* en la muestra se determina comparando la señal quimioluminiscente de la reacción con la señal del punto de corte determinada a partir de una curva de calibración activa. Si la señal

quimioluminiscente en la muestra es igual o mayor a la señal del punto de corte, la muestra se considera reactiva para los anticuerpos frente a *Trypanosoma cruzi*.

5. Se creará una base de datos con los resultados y se hará el análisis estadístico.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se cálculo en base al promedio de la prevalencia de Enfermedad de Chagas reportada en la literatura nacional, de 0.2 al 2.8 %.⁽⁴⁵⁾

Para determinar el tamaño de la muestra, utilizamos la fórmula siguiente:

$$Sn \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{Sn(1-Sn)}{n_a}}$$

Donde: Sn es la sensibilidad estimada por estudios previos; Z es el valor de la distribución normal para un nivel de confianza de 1.96 (95%); n_a es la cantidad de muestras de enfermos.

Al realizar los cálculos para la prueba de *ARCHITECT Chagas*® que utilizaremos, en la que tenemos una sensibilidad esperada de 99.8 y una especificidad de 99.9; basados en los datos de validación publicados⁽⁵¹⁾, tenemos que, con 4 pacientes positivos tendríamos una sensibilidad de 0.99 +/- 0.09. Si la prevalencia es de un 1% en promedio según el reporte Guzmán-Bracho⁽⁴⁵⁾, la población a analizar será de 400 pacientes como mínimo, esperando encontrar al menos 4 casos positivos. Considerando en la fórmula una especificidad de 0.99 con 396 pacientes negativos, tendremos un intervalo de confianza para la especificidad de +/- 0.0098, que quiere decir que su especificidad estaría entre .98 y 1, que es un grado aceptable de precisión para nuestro estudio.

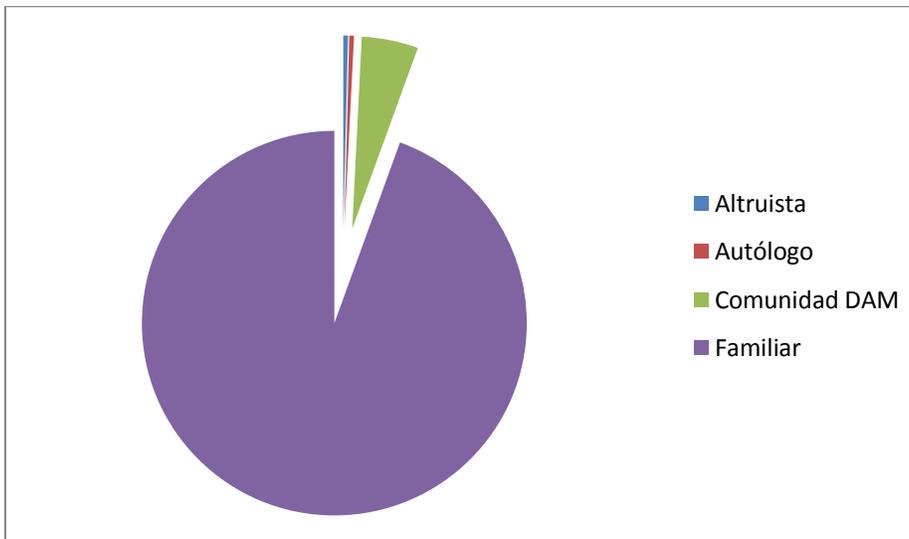
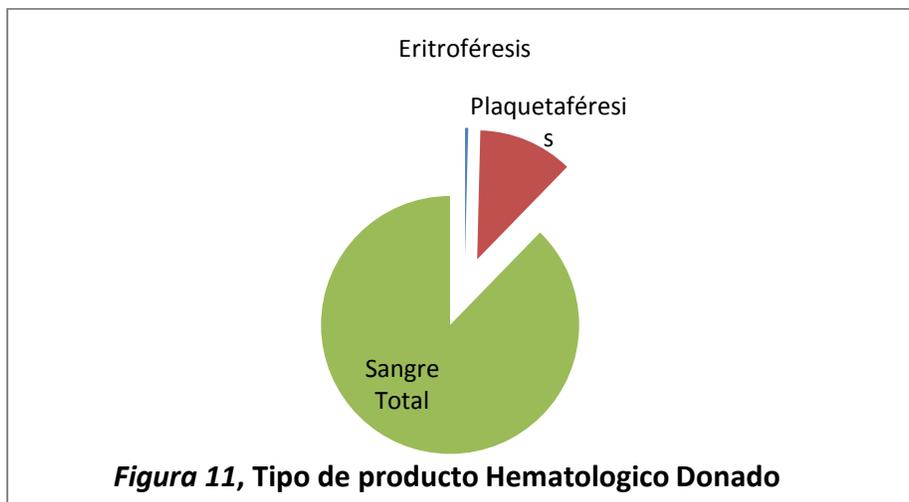
Consideraciones Éticas

El presente estudio no viola ninguna de las normas éticas de la investigación en humanos, pues en ningún caso se utilizaron procedimientos fuera de los rutinarios establecidos para la selección de donadores voluntarios de sangre según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, vigente, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos". Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.⁽²¹⁾ ni métodos distintos en el manejo de las muestras. El manejo de los datos se realizó con código alfanumérico a fin de proteger la identidad de los donantes.

CAPITULO IV

RESULTADOS

El periodo en el que se recabaron las muestras fue de 16 meses, comprendió entre el 09 de Marzo de 2010 y el 04 de Julio de 2011. Analizamos 505 muestras de Donadores Voluntarios de sangre. El tipo de producto hematológico donado fue de 443 casos para Sangre Total, 60 casos de Plaquetaféresis y 6 Eritroféresis (**Figura 11**). Según el tipo de Donación, el 93.46% (472 casos) fue Donación Familiar, 4.75% (24 casos) de la comunidad judía DAM, 2 casos fue de Donación Autóloga y 2 casos de Donación Altruista (**Figura 12**).



La edad de los donadores fluctuó entre 18 y 64 años, 376 donadores fueron hombres (74.4%) y 129 mujeres (25.6%). La distribución por edad se muestra en el **Figura 13**.

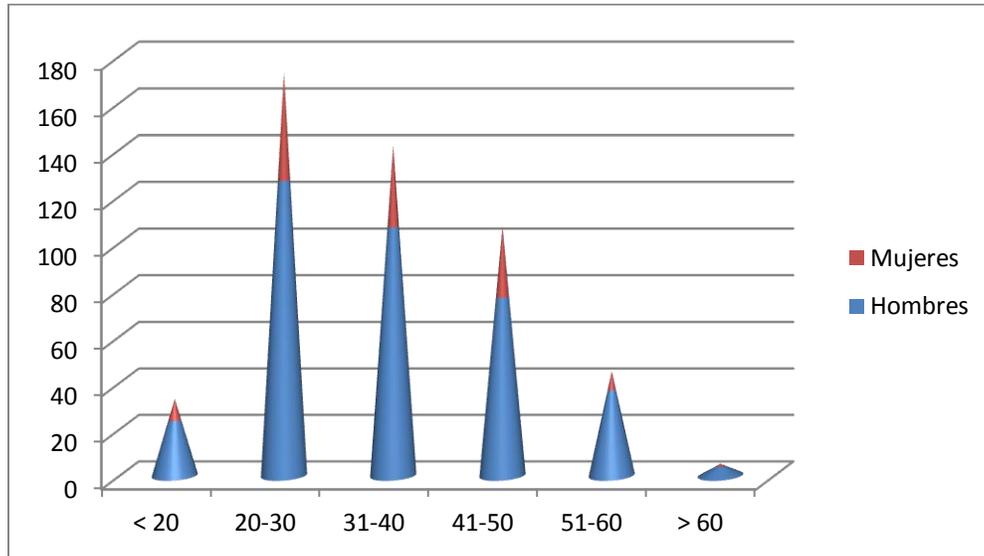


Figura 13. Distribución de Donadores por Edad y Sexo.

El lugar de procedencia de los Donadores, se distribuyo en 11 estados de la república mexicana, enumerando la lista el Distrito Federal con 313 casos (61.98%) seguido del Estado de México con 162 casos (32.07%), los detalles se muestran en el **Cuadro 2**.

	Femenino	Masculino	Total casos
AGUASCALIENTES	1	0	1
CAMPECHE	0	1	1
COAHUILA	1	1	2
D.F.	82	231	313
EDOMEX	38	124	162
HIDALGO	0	4	4
JALISCO	1	4	5
MORELOS	2	6	8
PUEBLA	2	5	7
QUERÉTARO	0	1	1
VERACRUZ	0	1	1
Total	127	378	505

Cuadro 2. Distribución del origen de procedencia de los Donadores por sexo y por estado de la república mexicana.

El grupo sanguíneo de los donadores, se distribuyo como se observa en la **Figura 14**, siendo el grupo “O” Rh (positivo) el que encabeza la lista con el 44.35%, seguido del “A” Rh (positivo) con el 25.34%. El porcentaje de los grupos con Rh (negativo) fue de 5.34%

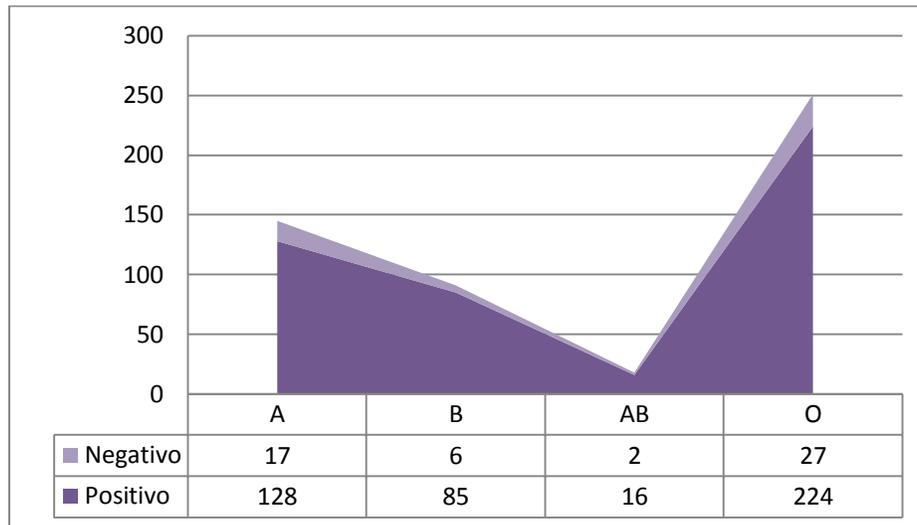


Figura 14. Donadores y grupo sanguíneo.

De los 505 donadores, 66.13 % (334 casos), contaban con antecedentes de donación voluntaria previa, de los cuales 263 habían sido hombres. El 2.17% (11 casos) habían recibido una transfusión sanguínea previa. (**Figura 15**)

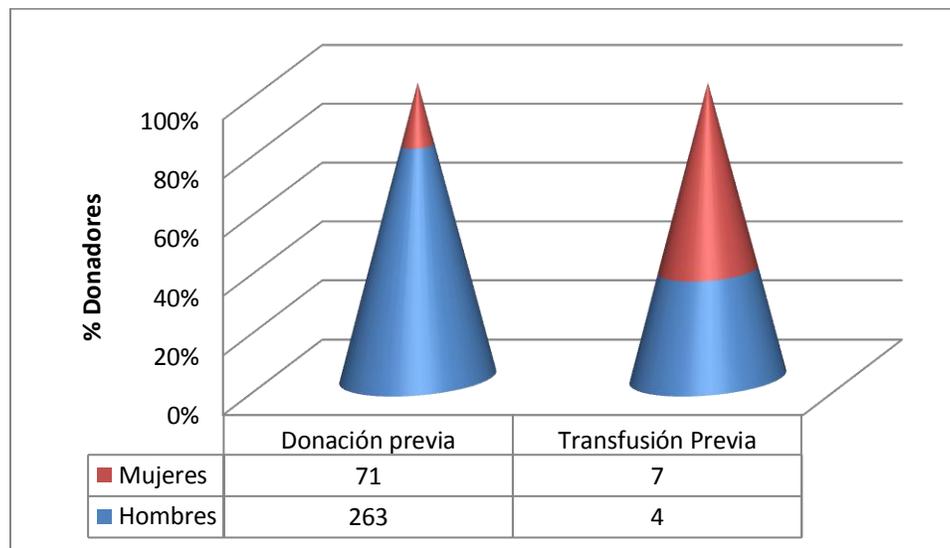


Figura 15. Antecedentes transfusionales de los Donadores

Al realizar el procesamiento de las muestras, el 100% de las muestras fueron **No reactivas**, las mediciones variaron entre 0.01 y 0.57 URL, con una prevalencia en nuestra población estudiada de 0%, por debajo de la publicada para México,

CAPITULO V

Discusión de Resultados

La Enfermedad de Chagas en México y en el mundo ha experimentado cambios epidemiológicos en los últimos 100 años, pues la migración bidireccional de América con el resto del mundo ha propiciado su diseminación, que aunado con el aumento en el uso de la sangre y sus derivados y la subestimación del vector en zonas tradicionalmente no endémicas, han hecho que su prevalencia vaya en aumento. La razón puede ser que efectivamente el parásito se haya diseminado secundario a los cambios demográficos, o bien, por la implementación de nuevas técnicas diagnósticas, lo cierto es que en México, no existe un comité epidemiológico eficiente que detecte y de seguimiento a los casos de la enfermedad.

Analizando la población de donadores voluntarios de sangre en éste nosocomio, observamos una clara tendencia de la donación de tipo familiar y prácticamente nula donación altruista, que revela falta de cultura de donación y confirma lo que la OMS afirma, que el 65% de las donaciones de sangre se hacen en los países desarrollados, que solo representan un 25% de la población mundial. Las tasas de donación siguen siendo inferiores al 1% de la población (el mínimo necesario para atender las necesidades básicas de un país).

De todos los donantes, los de sexo masculino aportaron el 74.4% de las donaciones (263 donadores con más de una donación), y fue el género que menos sangre requirió en 2010, lo que contrasta con las mujeres que solo aportaron el 25.6% de las donaciones y fueron ellas las que más sangre requirieron. En la **Figura 16**, se muestra la estadística de la OMS sobre la donación voluntaria de sangre.

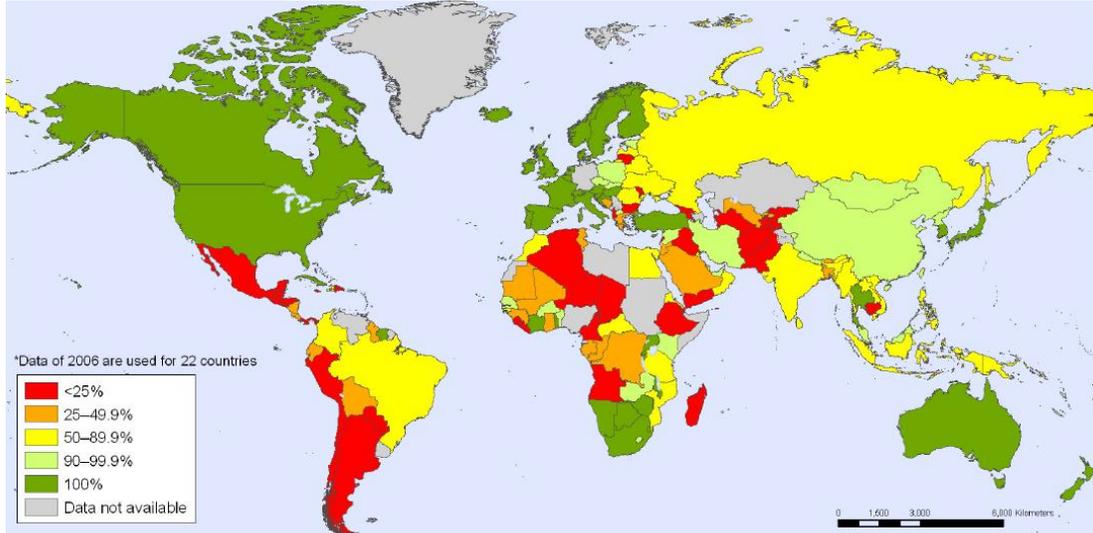


Figura 16. Donación voluntaria de sangre en el mundo según la OMS al 2007.

El tipo de producto hematológico más donado fue la sangre total en el 87.71% seguido de la Plaquetaféresis con 11.88%, lo que muestra una utilización cada vez mayor de aféresis plaquetaria.

La edad para ambos sexos en la que mas sangre se donó fue entre los 20 y 30 años de edad con una clara tendencia de donación a la baja conforme aumentaba la edad, así, solo el 0.99% de las donaciones fue realizada por donantes de más de 60 años.

El lugar de residencia de nuestros donadores, fue heterogénea, pues aunque geográficamente la tendencia fue del Distrito Federal y el Estado de México (313 y 162 donantes, respectivamente) tuvimos 30 donadores de 11 estados diferentes de la república mexicana, 6 de ellos endémicos para Enfermedad de Chagas, a saber, Morelos, Jalisco, Puebla, Hidalgo, Veracruz y Campeche, lo que confirma los cambios demográficos esperados.

El grupo sanguíneo de los donantes fue mayoritariamente tipo “O” Rh (positivo), sin embargo su distribución fue similar a la esperada respecto a los grupos sanguíneos de la población general. Se obtuvieron 10.29% de donantes Rh (negativo).

Los resultados obtenidos para la determinación seropositividad para Enfermedad de Chagas por tecnología quimioluminiscente (CMIA), han sido correlacionados con el apoyo del Departamento de Inmunología del **Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM** (IIB-UNAM), a través del procesamiento de 45 muestras a doble ciego.. El laboratorio de inmunología de este instituto, realiza investigaciones

enfocadas al estudio de proteínas antigénicas y procesos patogénicos de *Trypanosoma cruzi*. Las técnicas diagnósticas que utilizaron para correlacionar nuestros resultados fueron Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) y Western Blot.

Análisis de Correlación

Índice kappa General: Se tomaron solo las muestras verdaderas positivas (débiles y fuertes) y verdaderas negativas, pues el análisis requiere saber cuales son dobles positivos o dobles negativos, así como los que son positivos a una evaluación y negativos a la otra.

Muestras evaluadas: 45

12 positivos fuertes

16 positivos débiles

17 negativos

Los resultados comparativos entre *ARCHITECT Chagas®* y el IIB-UNAM se incorporaron en el cuadro de abajo y se incorporaron al programa Vassar Stats, obteniéndose un índice de correlación kappa de **0.69**, **Buena Correlación**:

	Positivos IIB-UNAM	Negativos IIB-UNAM
Positivos <i>ARCHITECT Chagas®</i>	21	0
Negativos <i>ARCHITECT Chagas®</i>	7	17

Índice kappa en positivos débiles: Se usaron 33 muestras de las cuales:

16 positivos débiles

17 negativos

Los resultados comparativos entre *ARCHITECT Chagas®* y el IIB-UNAM se muestran en el cuadro inferior. El índice *kappa* obtenido es de **0.75**, lo cual indica una **Buena Correlación**

	Positivos débiles IIB-UNAM	Negativos IIB-UNAM
Positivos <i>ARCHITECT Chagas®</i>	12	0
Negativos <i>ARCHITECT Chagas®</i>	4	17

Valor de kappa. Fuerza de la concordancia:

< 0.20 Pobre

0.21 – 0.40 Débil

0.41 – 0.60 Moderada

0.61 – 0.80 Buena

0.81 – 1.00 Muy buena

En cuanto a la prevalencia obtenida de 0% en nuestra población, determinada por nuestros resultados y validada como mostramos anteriormente, se encuentra por debajo de la reportada en la literatura, pues el tamaño de la muestra nos indica que pudimos encontrar de uno a cuatro donantes reactivos para Enfermedad de Chagas. Las causas por las que no pudieron hallarse pueden ser las siguientes:

- a) La población en la que realizamos el estudio, es distinta de la población en la que se reportaron las prevalencias, pues la población que tratamos posee un nivel socioeconómico superior al de la media nacional, además el lugar de residencia, no tradicionalmente endémico, podría influir en el seronegatividad de los resultados.
- b) Pudo haberse presentado una variación estadística, pues aunque la prevalencia reportada promedio es de 1%, por azar, durante nuestro periodo de muestreo, no se presentó ningún caso positivo que pudiera estar en la región.
- c) La posibilidad de falsos negativos o de fallas en el equipo y reactivos está descartada al existir una correlación de nuestros resultados obtenidos con un control externo de calidad (IIB-UNAM) por dos metodologías diferentes, ELISA y Western Blot.

Por último, obtuvimos una Sensibilidad de 75% y una Especificidad del 100% para la tecnología por quimioluminiscencia empleada en nuestra investigación para la determinación de seropositividad para Enfermedad de Chagas.

Conclusiones

La seroprevalencia de Enfermedad de Chagas en la población estudiada es menor a la reportada en la literatura, sin embargo, los resultados no invalidan las recomendaciones nacionales e internacionales para el tamizaje de este padecimiento en los donadores de sangre, por lo que recomendamos extender las investigaciones para su detección. La Sensibilidad y Especificidad del análisis quimioluminiscente de micropartículas utilizado en éste estudio es adecuado en la determinación de la seropositividad para *Trypanosoma cruzi*.

Referencias Bibliográficas

1. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 152-8.
2. Moncayo A. Progress towards the elimination of transmission of Chagas disease in Latin America. World Health Stat Q 1997; 50: 195-8.
3. Salud OMdl. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 17–20 de abril de 2005. Actualizado en julio de 2007. Buenos Aires, Argentina. www.who.int/tdr; 2007.
4. Storino R., Milei J. Introducción. En Enfermedad de Chagas Storino, Milei. Mosby Doyma Argentina, 1994: 2.
5. Pinto Dias J. C. Situación actual de la enfermedad de Chagas en las Américas. En Actualización en la enfermedad de Chagas. Simposio satélite, Cordoba, Noviembre 1992. Editores Madoery R. J., Madoery C., Camera M. I. Impreso en Grafiquil. Buenos Aires, 1993: 3.
6. OMS Informe de un Comité de Expertos. Control de la enfermedad de Chagas. Serie de Informes Técnicos 811. Ginebra, 1991: 18.
7. Lewinsohn R. Carlos Chagas (1879-1934): The discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American Trypanosomiasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1979; Vol. 73: Nº 5: 522-523.
8. Velasco-Castrejón O, Valdespino JL, Tapia-Conyer R, Salvatierra B, Gumán-Bracho C, Magos C, Llausás A, Gutiérrez G, Sepiilveda J. Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. Salud Publica Mex 1992;31:186-196
9. Enfermedad de Chagas. En: Rosas F, Vanegas D y Cabrales M (Eds). Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Vascular. Sociedad Española de Cardiología. 2007.

10. Rabinovich JE, Wisnivesky-Colli C, Solarz ND, Gurtler RE. Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 737-46.
11. Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl 1): 93-101.
12. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 476-82.
13. Martin-Davila P, Fortun J, Lopez-Velez R, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 60-96.
14. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 201-9.
15. Basombrio MA, Nasser J, Segura MA, et al. [The transmission de Chagas disease in Salta and the detection of congenital cases]. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Suppl 2): 143-6.
16. Munoz J, Coll O, Juncosa T, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1736-40.
17. Dias JP, Bastos C, Araujo E, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 296-300.
18. Rangel H et al. Detection of antibodies against *Trypanosoma cruzi* in donors from blood bank in Cuernavaca, Morelos, Mexico. *Arch Med Res* 1998; 29: 79-82.
19. Serrano-Machuca JJ et al. Detección de anticuerpos circulantes en donantes de sangre en México. *Pan Am J Public Health* 2009; 26: 355-359.
20. Rojo J. Tamizaje de la enfermedad de Chagas en bancos de sangre. Situación actual en México. *Memorias del Centenario del descubrimiento de la Enfermedad de Chagas, Fac. de Medicina, UNAM*, 2009: 41-43.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos". Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.
22. Epidemiología, Secretaría de Salud 2009. Programas preventivos del CENAVECE logros y retos 2008. *Boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica* 9: 1-4.
23. Luquetti A et al. Performance levels of four Latin American laboratories for the serodiagnosis of Chagas disease in Mexican sera samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 797-800.

24. Comunicado No. 349 Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Comunicación Social, 4 de septiembre de 2007.
25. Comunicado No. 509 Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Comunicación Social, 27 de diciembre de 2008.
26. Souto, R.P., Fernandes, O., Macedo, A.M., Campbell, D.A., Zingales, B., (1996) DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. Mol. Biochem. Parasitol. 83, 141–152.
27. Francisco Jesús Merino Fernández, María Rocío Martínez Ruiz, Isabel Camaño Gutiérrez, María Flores. Documento de consenso de recomendaciones para el control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas. Grupo de Trabajo de Chagas de la Comunidad Autónoma de Madrid, 2008.
28. Rosas F VD, Cabrales M en: Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
29. Young C, Losikoff P, Chawla A, Glasser L, Forman E. Transfusion-acquired *Trypanosoma cruzi* infection. Transfusion 2007; 47: 540-4.
30. Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet 17; 375: 1388-402
31. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. Int J Dermatol 2007; 46: 607-10.
32. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis 2001; 1: 92-100.
33. Marin-Neto JA, Rassi A, Jr., Avezum A, Jr., Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 319-24.
34. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernandez AR, et al. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. Int J Parasitol 2002; 32: 889-96.
35. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation 2007; 115: 1101-8.
36. Gascon J, Albajar P, Canas E, et al. [Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26: 99-106.
37. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, et al. The enteric nervous system in chagásica and idiopathic megacolon. Am J Surg Pathol 2007; 31: 460-8.
38. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 884-9.

39. Diazgranados CA, Saavedra-Trujillo CH, Mantilla M, Valderrama SL, Alquichire C, Franco-Paredes C. Chagasic encephalitis in HIV patients: common presentation of an evolving epidemiological and clinical association. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 324-30.
40. Flores-Chavez M, Bosseno MF, Bastrenta B, et al. Polymerase chain reaction detection and serologic follow-up after treatment with benznidazole in Bolivian children infected with a natural mixture of *Trypanosoma cruzi* I and II. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 497-501.
41. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1114-7.
42. Marcon GE, Andrade PD, de Albuquerque DM, et al. Use of a nested polymerase chain reaction (N-PCR) to detect *Trypanosoma cruzi* in blood samples from chronic chagasic patients and patients with doubtful serologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 39-43.
43. Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2421-6.
44. Castro JA, de Mecca MM, Bartel LC. Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis). *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 471-9.
45. Sánchez-Guillén MC et al. High prevalence anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies, among blood donors in the State of Puebla, a non-endemic area of Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 947-52.
46. Kirchoff LV. American Trypanosomiasis (Chagas Disease) In: Guerrant RL., Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases; Principles, Pathogens & Practice*, 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2006: 1082-94.
47. Hoft DF, KimKS, Otsu K, et al. *Trypanosoma cruzi* expresses diverse repetitive protein antigens. *Infect immune* 1989;57 (7); 1959-67.
48. Chang CD, Cheng KY, Jiang LX, et al. Evaluation of a prototype trypanosoma cruzi antibody assay with recombinant antigens on a fully automates chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion* 2006;46: 1737-44.
49. Cheng KY, Chang CD, Salbilla VA, et al. Immunoblot assay using recombinant antigens as a supplemental test to confirm the presence of antibodies to *Trypanosoma cruzi*. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(4): 355-61.
50. Houghton RL., Benson DR, Reynolds LD, et al. A multi-epitope synthetic peptide and recombinant protein for the detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* in radioimmunoprecipitation-confirmed and consensus-positive sera. *J Infect Dis* 1999;179: 1226-34.

51. Praasst G., Herzogenrath J., Bernanardt S. et al. Evaluation of the abbt ARCHITECT Chagas prototype assay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 2011(69): 74-81.

52. Da Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas Disease recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol* 2001;17(6): 286-91