



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA "DR DANIEL MENDEZ HERNÁNDEZ"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

"CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y  
CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
CHAGAS, DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

PROYECTO QUE PRESENTA:  
**DR. JORGE PROCOPIO VELAZQUEZ**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
INFECTOLOGÍA DE ADULTOS

**ASESOR: DR. MUSLIM SCHABIB HANY**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL**  
**HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR DANIEL MENDEZ HERNÁNDEZ”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y  
CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
CHAGAS, DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

**PROYECTO QUE PRESENTA:**  
**DR. JORGE PROCOPIO VELAZQUEZ**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:**  
**INFECTOLOGÍA DE ADULTOS**

**ASESOR: DR. MUSLIM SCHABIB HANY\***

**\*Médico adscrito al servicio de Infectología Adultos del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional La Raza.**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012.

---

**Dr. Muslim Schabib Hany**

---

**Dra. Verónica Alejandra Gaona Flores**  
Coordinadora de Educación Médica e Investigación en Salud  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” CMN La Raza IMSS

---

**Dra. Elena Urdez Hernández**  
Profesora Titular del Curso de la Especialidad de Infectología Adultos  
Facultad de Medicina, UNAM



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 35021  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DR. DANIEL MENDEZ HERNANDEZ CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA,  
D.F. NORTE

- FECHA 17/02/2012

**DR. MUSLIM SCHABIB HANY**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, CENTRO MÉDICO LA RAZA**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2012-35021-1</b>

ATENTAMENTE

**DR. LUIS CARLOS BONILLA RIVERA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 35021

LCBR/VACP

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## Agradecimientos

*A todos mis maestros, por su tiempo y dedicación, especialmente a el Dr. Muslim Schabib Hany.*

*A mis compañeros residentes, desde aquellos que me acompañaron durante la residencia de Medicina Interna y especialmente a mis compañeros del Hospital de Infectología.*

*A mis padres, por darme la oportunidad de concluir una carrera, por sus enseñanzas, disciplina y cariño.*

*A mi esposa, Vicky por su paciencia, comprensión y palabras de aliento, por acompañarme y estar siempre junto a mí en los buenos y malos momentos. Al fruto de nuestro amor, Andrés, pequeña gran motivación para seguir siempre adelante.*

## ÍNDICE

		Pag.
1	Resumen	7
2	Introducción	10
2.1	Etiología y ciclo de vida	10
2.2	Transmisión	11
2.3	Patogénesis	12
2.4	Manifestaciones clínicas	14
2.5	Diagnóstico	17
3	Justificación	19
4	Pregunta de Investigación	20
5	Objetivos	20
6	Material y Métodos	20
6.1	Definición operacional de variables	21
6.2	Diseño del estudio	22
6.3	Diseño de la muestra	22
6.4	Lugar donde se realizará el estudio	22
6.7	Análisis estadístico	24
7	Factibilidad	24
8	Consideraciones éticas	25
9	Cronograma de trabajo	25
10	Resultados	26
11	Discusión	35
12	Conclusiones	38
13	Recomendaciones	38
14	Bibliografía	39
15	Anexos	45

## 1. Resumen

**Antecedentes:** La Enfermedad de Chagas (ECH) es una parasitosis sistémica, causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). En México, la ECH es un importante problema -poco atendido- de salud. Generalmente, los parásitos se transmiten a través de vectores hematófagos, principalmente insectos de la familia *Readuviidae*. El hombre es un hospedero incidental, pues los vectores, de la subfamilia de los *Triatominos*, adquieren al *T. cruzi* de mamíferos y aves, el *T. cruzi* se replica en el intestino del vector, pasa al recto, y es liberado en la defecación como tripomastigote metacíclico. Los tripanosomas metacíclicos penetran por la piel o mucosas de los mamíferos (chagoma de inoculación) y una vez en sus tejidos, adquieren la forma de amastigotes. En la ECH se presenta una etapa de enfermedad aguda, con signos de infección aguda y alta parasitemia, con afectación a diferentes órganos, principalmente al corazón y excepcionalmente al sistema nervioso central; a esta etapa le sigue la fase indeterminada, caracterizada por la ausencia de parásitos en sangre periférica en sujetos asintomáticos, cuyo diagnóstico sólo es posible mediante pruebas serológicas; la fase crónica, finalmente, se manifiesta muchos años después, con lesiones de diversos órganos, principalmente del corazón (miocardiopatía chagásica) y de partes del tracto digestivo (mega-esófago y/o mega-colon).

**Objetivo:** Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, de los casos con serología positiva para ECH detectados en Banco de Sangre del Centro Médico La Raza, del IMSS, con objetivos de: clasificar su etapa clínica de enfermedad de Chagas, determinar los antecedentes de exposición ambiental a la infección y definir el sitio probable de su adquisición, de acuerdo al tipo de exposición.



**Operacionalización:** Se revisarán los expedientes de los pacientes enviados, con el diagnóstico confirmado de infección por *T. cruzi* durante el período comprendido entre el 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2011. Para el análisis de casos en cada fase se incluirán a los pacientes que concluyan esa fase del protocolo diagnóstico y de estadificación de la enfermedad de Chagas.

**Estadística:** Se aplicará estadística descriptiva con obtención de proporciones, medianas y razón de riesgo de los datos cualitativos; el análisis de medias y desviación estándar se empleará en datos cuantitativos de distribución normal.

**Resultados:** De 202 pacientes incluidos en el estudio, 20 pacientes (9.9%) no tienen antecedentes de exposición ambiental al *T. cruzi* (haber habitado en vivienda rural, en zona considerada endémica y/o viajes y pernocte en zonas endémicas) ni antecedentes de transfusión de hemoderivados. En 162 sujetos que completaron todo el estudio para estadificación de la enfermedad: no se encontraron pacientes en etapa aguda, 157 casos (96.9%) estaban en etapa indeterminada y cinco pacientes (3.08%) se encontraron en fase crónica: todos con miocardiopatía chagásica. Hubo 31 individuos (16.1%) con alteraciones electrocardiográficas sugestivas de afección cardíaca preliminar por ECH.

**Discusión:** Encontramos 9.9% de pacientes sin antecedentes de exposición ambiental u otros factores de riesgo para adquirir ECH, atribuibles a vías de transmisión sin participación del vector, como la vertical: la serología para ECH debe incluirse en los estudios de escrutinio basal entre mujeres embarazadas con cualquier tipo de exposición ambiental. Se ha establecido que desde la infección aguda hasta la aparición de las complicaciones crónicas transcurren 15 a 30 años; en nuestro estudio hubo 8.9% de pacientes menores de 25 años, asintomáticos y en fase indeterminada quienes después de 15 a 30 años,

estarán en edad productiva, por lo que en estos casos debería considerarse el tratamiento farmacológico a fin de prevenir complicaciones crónicas.

“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”.

## **2. Introducción**

La ECH es una enfermedad parasitaria, sistémica, causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*, ubicado exclusivamente en el continente americano (1). Varios estudios epidemiológicos, realizados en diferentes regiones geográficas, han revelado una distribución heterogénea de la infección. En México, debajo del Trópico de Cáncer, la tripanosomiasis americana es un problema de Salud Pública importante (3). Se han identificado diversas zonas endémicas en las costas y en el sur del país con alta prevalencia de seropositivos y de casos de enfermedad crónica humana en las comunidades rurales (1 2).

### **2.1 Etiología y ciclo de vida**

El *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) es un parásito con dos tipos de hospederos: invertebrados de varias especies de insectos hemípteros hematófagos de la familia *Reduviidae* que actúan como vectores, y vertebrados, mamíferos y aves, principalmente. La transmisión al mamífero se efectúa por contaminación de la puerta de entrada o herida de la picadura, de las mucosas (conjuntiva), y, a veces, de la piel intacta o previamente lacerada, con las heces del vector.

Según el sitio que ocupe, el *T. cruzi* presenta distintas formas: amastigote, epimastigote y tripomastigote (1, 2, 4). El amastigote esférico u oval es la forma de división intracelular en tejidos del hospedero vertebrado. El epimastigote de forma alargada, provisto de un flagelo libre y kinetoplasto localizado por delante del núcleo, es la forma de división del parásito en el tracto digestivo del vector y

cultivos en medios artificiales (2, 4, 5). Los tripomastigotes, también de forma alargada, con flagelo, kinetoplasto posterior al núcleo y membrana ondulante a lo largo de su cuerpo, es la forma infectante para los vertebrados, es conocida como tripomastigote metacíclico y está presente en el vector. Existe otra forma de tripomastigote, conocida como tripomastigote sanguíneo en el mamífero infectado, y es la responsable del establecimiento de la afección celular en el mamífero (tripomastigote delgado o “slender”) y de la infección del vector (tripomastigote grueso o “strout”) durante su alimentación (4, 5).

## **2.2 Transmisión por vectores**

La ECH se trasmite a humanos y más de 150 especies de animales domésticos (perros, gatos, cerdos, etc.) y de mamíferos salvajes (roedores, marsupiales y armadillos), por insectos reducidos, succionadores de sangre, miembros de la subfamilia de los *Triatominos*. Existen más de 130 especies identificadas de *Triatominos*, pero solamente un pequeño grupo son vectores competentes para el *T. cruzi* (3, 6). *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* son los 3 vectores más importantes en la transmisión de *T. cruzi* a seres humanos. Históricamente, *T. infestans* ha sido el vector más importante y principal vector en regiones endémicas de Sudamérica. *R. prolixus* es comúnmente reportado en América central y América del sur y el *T. dimidiata* ocupa un área similar pero también se extiende hacia el norte dentro de México (7, 8, 9).

### **Otros mecanismos de transmisión:**

La enfermedad de Chagas puede ser transmitida por vías que no involucran al vector, como la transfusión de productos sanguíneos y la vertical, de madre a

hijo (2, 10). El riesgo de adquirir la enfermedad por transfusión de una unidad de sangre proveniente de un donador infectado es menor a 10-20% y depende de factores como la concentración del parásito en la sangre del donador, el componente transfundido y la especie del parásito. El riesgo parece ser más alto al transfundir plaquetas que otro componente sanguíneo (10, 11). En 2007, La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una iniciativa para el control de la enfermedad en regiones no endémicas y la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer examen serológico de tamizaje para los donadores de productos sanguíneos en 2008 (11, 12).

La trasmisión congénita ocurre en 5% de los embarazos de mujeres infectadas crónicamente en algunas regiones de Bolivia, Chile y Paraguay, y en el 1 al 2% en la mayoría de los otros países endémicos. La trasmisión congénita y la relacionada a transfusiones son las principales formas de infestación en zonas urbanas y en países no endémicos (4, 13).

### **2.3 Patogénesis de la enfermedad**

La infección por *T. cruzi* tiene una fase aguda inicial, con duración de varias semanas, y una fase crónica, persistente toda la vida en el hospedero. Durante la fase inicial de infección el parásito se multiplica rápidamente ya que no hay ni reacción inflamatoria alrededor de las células parasitadas, ni una respuesta inmune específica (1, 2, 14, 15).

Los parásitos se diseminan a través de la circulación, pudiendo infectar todo tipo de células nucleadas, sin embargo, tienen marcada preferencia por células musculares cardíacas, macrófagos, neuronas y tejido glial. La ruptura de las

células parasitadas provoca una intensa respuesta inflamatoria que, en casos severos, causan miocarditis aguda, destrucción de ganglios autonómicos del tracto gastrointestinal y meningoencefalitis. Al desarrollarse inmunidad humoral y celular, la carga de parásitos sanguíneos y tisulares se reduce abruptamente, hasta no ser detectables con los métodos usuales de diagnóstico. A pesar de la aparición de la respuesta inmune, las personas permanecen infectadas de por vida con parásitos tanto en sangre como en los tejidos. La mayoría de los individuos infectados crónicamente permanecen asintomáticos, y el daño tisular se limita a pequeños focos de inflamación y de fibrosis con pérdida limitada de los ganglios autonómicos (14, 15).

En los casos de cardiopatía chagásica severa, hay destrucción importante de las células musculares cardíacas y del tejido de conducción con fibrosis difusa e infiltrado inflamatorio importante. En pacientes con afección gastrointestinal hay destrucción severa de los ganglios autonómicos (15, 16).

Durante la fase crónica, puede haber gran daño celular en ausencia de franca invasión por parásitos. Esta notoria disparidad entre el número de parásitos y el grado de daño celular ha causado controversia en cuanto a los mecanismos determinantes de daño celular. Existen dos teorías principales: a) la inflamación y daño celular están determinados por la persistencia del parásito y b) el daño celular está determinado por la presencia de auto-anticuerpos (anticuerpos en contra del parásito que también reconocen proteínas humanas). No se ha podido demostrar de forma irrefutable cuál de estas teorías es la verdadera. Es también probable que ambos factores contribuyan al desarrollo del daño tisular (1, 2, 14, 15).

## 2.4 Manifestaciones clínicas.

### Fases de la Enfermedad:

La enfermedad de Chagas tiene tres etapas (aguda, indeterminada y crónica) y cada etapa tiene sus propios síntomas. Algunas personas pueden infectarse y nunca presentar ningún síntoma.

**Fase aguda.** Después del piquete de un triatmino infectado, suele aparecer una lesión focal en el sitio de inoculación, designada chagoma y consistente en una zona indurada de eritema y edema con inflamación de los ganglios locales. Cuando la puerta de entrada ha sido la conjuntiva, hay edema no doloroso de los párpados y tejidos aledaños, característicamente unilateral, (que se conoce como el signo de Romaña). La fase aguda de la enfermedad es generalmente asintomática, sólo 1-2% de los pacientes presentan síntomas, los cuales se presentan 1-2 semanas después de adquirir la infección (1, 2, 4, 5, 14, 15, 16). Las manifestaciones clínicas de la fase aguda incluyen fiebre, anorexia, diarrea, inflamación de los ganglios, del hígado y bazo y miocarditis. La fase aguda se resuelve espontáneamente en 4-8 semanas. Un pequeño número de pacientes, niños en general, desarrollan miocarditis aguda o meningoencefalitis que pueden ser fatales. En estos casos, los estudios post-mortem muestran presencia de numerosos parásitos en estadio de amastigotes, en los músculos liso y esquelético, en el corazón, así como también en las células gliales del sistema nervioso. En individuos que adquirieron la infección por transfusión, particularmente en los pacientes inmunosuprimidos, la fase aguda puede ser fulminante con daño -cardiaco y en el sistema nervioso central- severo. La infección congénita con *T. cruzi* puede producir aborto, muerte intrauterina o enfermedad aguda que puede detectarse al momento de nacer, pero se hace

evidente varias semanas después. La enfermedad de Chagas congénita se caracteriza por fiebre, ictericia, anemia, crecimiento de bazo e hígado y lesiones cutáneas. La mortalidad de la enfermedad congénita es secundaria a miocarditis, neumonitis o encefalitis (1, 2, 4, 5, 14, 15, 16).

#### **Fase indeterminada o latente.**

Empieza 8-10 semanas después de la infección, una vez que los síntomas de la fase aguda se resolvieron, aproximadamente en 60 a 70% de los pacientes afectados. Durante esta etapa, los enfermos no tienen ningún síntoma y sólo son detectados por la presencia de anticuerpos específicos. Estos pacientes no tienen evidencia de parásitos en la sangre pero el xenodiagnóstico puede ser positivo. En estos pacientes, la infección puede ser rápidamente reactivada, durante una enfermedad severa o en condiciones de inmunosupresión severa, como sucede en pacientes que reciben un transplante de órganos o aquellos que desarrollan SIDA. (1, 2, 4, 5, 14, 15, 16, 19)

#### **Fase crónica.**

Cerca del 30% de los casos presentan, 10 a 30 años después de la infección inicial, complicaciones en el corazón y en el tracto digestivo. Los problemas cardiacos son los más graves y se manifiestan, principalmente, como daño al tejido miocárdico, lo cual comporta trastornos de la conducción eléctrica (bradiarritmias y taquiarritmias), aneurismas apicales e insuficiencia cardiaca, y genera la producción de tromboembolias y muerte súbita. Las alteraciones electrocardiográficas frecuentes son: bloqueo de rama derecha del haz de His, bloqueo fascicular anterior izquierdo, contracciones ventriculares prematuras, cambios en la onda ST-T, anormalidades en la onda Q y disminución del voltaje del complejo QRS. La combinación de bloqueo de rama derecha de haz de His



y bloqueo del fascículo anterior es común en pacientes con ECH con afectación cardíaca. La muerte súbita es la principal causa de muerte entre pacientes con ECH y afección cardíaca, presente en dos terceras partes del total de muertes, seguida por insuficiencia cardíaca refractaria (25 a 30%) y trombo-embolismo (10 a 15%). La muerte súbita puede ocurrir incluso en pacientes previamente asintomáticos. Está usualmente asociada a taquicardia y fibrilación ventricular, menos frecuentemente a bloqueo aurículo-ventricular completo o disfunción del nodo sinusal (1, 2, 4, 5, 14, 15, 16, 17, 18).

La afectación gastrointestinal -rara en América Central y México- se presenta casi exclusivamente al sur del río Amazonas en América del sur (Brasil, Chile, Argentina y Bolivia): afecta 10 a 15% de los pacientes infectados crónicamente, consiste en la dilatación del esófago (mega-esófago) o del colon (mega-colon), y se debe muy probablemente a daño local al sistema neuronal autónomo. El mega-esófago se manifiesta como dificultad para la deglución, acompañada de dolor, regurgitación, ptialismo y en casos severos desnutrición. Los pacientes con mega-esófago tienen una aumentada prevalencia de Cáncer de esófago. El mega-colon afecta al sigmoides o al colon descendente, o combinaciones en estos segmentos; se expresa como dolor abdominal, distensión y en ocasiones estreñimiento crónico y obstrucción por fecalitos o por vólvulus del sigmoides; en casos muy severos puede haber perforación (1, 2, 6, 14).

Los individuos que desarrollan SIDA o que reciben tratamiento inmunosupresor pueden experimentar exacerbación de la enfermedad crónica, llevándolos al aumento en la parasitemia y la replicación intracelular del parásito: presentan fiebre, miocarditis, paniculitis y lesiones en piel, frecuentes en receptores de trasplante de órgano sólido o de médula ósea también. En los pacientes con

SIDA, la manifestación más frecuente es meningoencefalitis y lesiones del sistema nervioso central similares a las causadas por toxoplasmosis (19, 20).

## **2.5 Diagnóstico**

El diagnóstico depende de la fase de la entidad.

El diagnóstico en enfermedad aguda se basa en la detección microscópica del tripomastigote en sangre. El método del microhematocrito es el electivo para identificar la infección congénita: debido a su alta sensibilidad, requiere sólo una pequeña cantidad de sangre. Entre infectados que están en esta fase los exámenes son casi siempre positivos (1, 2, 21). El parásito puede demostrarse de diferentes maneras que incluyen: el examen microscópico de sangre, el aislamiento del parásito y la biología molecular o PCR; el método de elección es el examen microscópico. Sólo se intenta el aislamiento del parásito cuando el examen microscópico resulta negativo; el método más eficiente para aislar al *T. cruzi* es el xenodiagnóstico, en el cual chinches triatominos de laboratorio, sin infección previa, se alimentan con la sangre del paciente y su contenido intestinal es examinado en la búsqueda de parásitos, 4 semanas después. Cuando se hace con cuidado, este procedimiento es positivo en casi todos los pacientes con enfermedad aguda y en 50% de los pacientes con enfermedad crónica. Sin embargo, por su complejidad y costo es utilizado únicamente como último recurso. En años recientes las técnicas de PCR, donde se amplifica el ADN del parásito, han demostrado tener mayor sensibilidad que la microscopía y el xenodiagnóstico (21, 22). Aunque pueden ser utilizadas en la fase aguda, su mayor utilidad reside en la detección de parasitemia en la fase crónica. Desgraciadamente, esta prueba no está disponible en laboratorios de rutina y

sólo se realiza en los laboratorios de investigación. Cuando se sospecha enfermedad de Chagas aguda y el examen sanguíneo resultó negativo, y si no se cuentan con las facilidades para aislar el parásito o para realizar una técnica de PCR, este diagnóstico puede establecerse al demostrar la aparición de anticuerpos específicos de tipo IgM o que los títulos de anticuerpos específicos IgG se cuadripliquen (22, 23, 24).

En la fase crónica, la parasitemia no es común, por lo que se requiere para confirmar el diagnóstico, la presencia de anticuerpos IgG contra de antígenos de T cruzi, detectados, por lo menos, por medio de dos diferentes métodos serológicos (Ensayo inmunoenzimático ELISA, Inmunofluorescencia indirecta o Hemaglutinación indirecta). Durante ésta fase de la enfermedad, la cantidad de parásitos es muy baja e incluso está ausente; por esta razón, la detección de anticuerpos circulantes ha sido el método más utilizado para su diagnóstico. Existen muchas técnicas para determinar la presencia de anticuerpos en suero. Dos de ellas, la inmunofluorescencia indirecta y el inmunoensayo-ELISA son las técnicas empleadas en los Centros de Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Georgia, EUA. Aunque la diferenciación entre la fase aguda y la crónica es muy importante para tomar la decisión de tratamiento, la serología no puede utilizarse para distinguir entre ellas. La presencia del parásito en la etapa crónica puede demostrarse mediante PCR o empleando tinciones especiales de los tejidos afectados (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

### **3. Justificación.**

La enfermedad de Chagas (ECH) ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 13 enfermedades tropicales

olvidadas. Típicamente, los estudios epidemiológicos han sido clasificados en estudios de áreas endémicas y no endémicas. Sin embargo, el incremento en los movimientos de población y el reconocimiento de otras rutas de transmisión han introducido mayor heterogeneidad en cada área. México tiene estados que son considerados endémicos para ECH, sin embargo un pequeño porcentaje de la población expuesta tiene manifestaciones agudas de la enfermedad, el resto se presenta con signos y síntomas inespecíficos, o pasa desapercibido; por este motivo, un pequeño porcentaje de esta población se detecta durante el tamizaje de ECH durante el protocolo de donación de productos sanguíneos. Pretendemos definir los factores de riesgo epidemiológico para adquisición de la enfermedad, el estadio clínico de la enfermedad y efectuar la búsqueda de complicaciones crónicas y en pacientes asintomáticos con serología positiva para ECH.

#### **4. Pregunta (s) de investigación:**

- a) ¿ Cuáles son las características clínicas y las condiciones de riesgo epidemiológico para la adquisición de la enfermedad, en los sujetos con serología positiva para ECH detectados en el Banco de Sangre del Centro Médico La Raza, del IMSS ?.

#### **5. Objetivo (s):**

- a. Clasificar la etapa clínica de la enfermedad de los pacientes con serología positiva para ECH detectados en el Banco de Sangre del Centro Médico La Raza, del IMSS.

- b. Determinar la existencia de exposición ambiental para adquisición de la enfermedad de Chagas, entre los individuos con serología positiva para ECH detectados en el Banco de Sangre del Centro Médico La Raza, del IMSS.
- c. Definir el sitio probable de adquisición de la ECH de acuerdo a la exposición ambiental y antecedente clínicos de cada sujeto.

## 6. Material y Métodos.

### Pacientes y variables a estudiar

#### 6.1. Definición operacional de las variables

- a) Paciente con enfermedad de Chagas: Sujeto con dos diferentes pruebas serológicas positivas para *T. cruzi*. (ELISA -lisado y antígeno crudo-, IFI, Western blot) o con evidencia de *T. cruzi* en frotis de sangre periférica o PCR para *T. cruzi* positiva.
- b) ECH **aguda**: Sujeto con evidencia del parásito en el frotis de sangre periférica, o PCR para *T. cruzi* positiva.
- c) ECH **latente o indeterminada**: sujeto asintomático, con dos diferentes pruebas serológicas para *T. cruzi* positivas, con un electrocardiograma y una radiografía de tórax o su serie cardiaca normales y con estudios de rayos X contrastados con bario del tracto gastrointestinal normales (esofagograma y colon por enema).
- d) ECH **crónica**: enfermos con 2 distintas pruebas serológicas para *T. cruzi* positivas, con mega-vísceras (megacolon o mega-esófago demostrado por estudios contrastados con bario: esófago-grama y colon por enema), con alteraciones en el sistema de conducción cardiaca, expresadas por

alteraciones electrocardiográficas: bloqueo de la rama derecha del haz de His, asociado o no, a hemibloqueo del fascículo anterior izquierdo, bloqueos de la conducción aurículo-ventricular, bradicardia sinusal y extrasístolia ventricular compleja, y/o con cardiomegalia en la radiografía de tórax, serie cardíaca o dilatación de cavidades cardíaca demostradas por ecocardiograma trans-esofágico.

- e) Exposición ambiental para ECH: presencia de factores de riesgo ya conocidos para la adquisición de ECH como: Vivienda rural (construida con materiales de madera, adobe, cartón, palma), convivencia con ganado y aves de corral, pernoctar cerca de matorrales o pastizales.
- f) Sitio probable de infestación: sitio geográfico con exposición ambiental, o lugar donde el paciente conoció al vector de ECH, o sitio donde presentó signos agudos de inoculación de la infección.
- g) Signos agudos de ECH: signo de Romaña, Chagoma.
- h) Electrocardiograma con alteraciones sospechosas de ECH: registro con bloqueo de rama derecha del haz de His, asociado o no, a hemibloqueo del fascículo anterior izquierdo, bloqueos de la conducción aurículo-ventricular, bradicardia sinusal y extrasístoles ventriculares complejas.
- i) Cardiomegalia en Radiografía antero-posterior: índice cardiorácico mayor de 0.5.

## **6.2. Diseño de la investigación**

Se trata de un estudio, retrospectivo, descriptivo.

## **6.3. Diseño de la muestra**

6.3.1. Población: pacientes enviados al hospital de Infectología con serología positiva para *T. cruzi* o con sospecha de enfermedad de Chagas.

6.3.2. Tamaño de la muestra: se incluirán todos los pacientes que concluyan las etapas de estudios o diagnóstico y de estadificación de la enfermedad de Chagas.

6.3.3. Criterios de selección (inclusión, no-inclusión y eliminación).  
Criterios de inclusión: todos los sujetos con enfermedad de Chagas confirmada por estudios serológicos, presencia del parásito en sangre periférica o PCR.  
Criterios de exclusión: Serán excluidos los pacientes que no cuenten con estudios de gabinete (electrocardiograma, radiografía de tórax, esofagograma y colon por enema) necesarios para estadificación de la enfermedad, aquellos que no cuenten con datos requeridos para propósito del estudio, en el expediente clínico.

#### **6.4. Lugar donde se realizará el estudio.**

El presente estudio se realizará en el Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, México Distrito Federal.

#### **6.5. Tiempo del estudio.**

Se pretende incluir en el estudio, a todos los pacientes atendidos (consulta externa, hospitalización) en el hospital de Infectología desde el 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2011.

#### **6.6. Descripción general de estudio.**

Se revisarán los expedientes de pacientes enviados a la Consulta Externa del Hospital de Infectología con diagnóstico de enfermedad de Chagas (2 distintas pruebas serológicas positivas para ECH) en los que se corroboró el diagnóstico con ELISA y Wester blot para *T. cruzi*, mismas que se realizaron en el Instituto

de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); a los pacientes con sospecha de enfermedad aguda o crónica se realizó frotis de sangre periférica. Se realizó historia clínica dirigida para la definición de la forma de transmisión, del sitio geográfico de posible infección, de condiciones de riesgo para exposición al vector, conocimiento del vector, manifestaciones clínicas de enfermedad aguda y crónica, además de estudios de laboratorio básicos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática), así como los estudios específicos para la estadificación de la enfermedad de Chagas (electrocardiograma de 12 derivaciones, tele de tórax, serie cardiaca, esofagograma y colon por enema). Se solicitó ecocardiograma a los pacientes con un índice cardiotorácico mayor de 0.50 en el tele de tórax o con cualquiera de las anomalías de la conducción previamente descritas; de este modo el ecocardiograma transtorácico permitió descartar o confirmar la miocardiopatía chagásica. Se reservó el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad aguda; a los pacientes con enfermedad indeterminada, se les dio seguimiento, en el primer año cada seis meses y después cada año, con electrocardiograma y repetición de estudios con algún resultado anormal; los pacientes con enfermedad crónica, según sus manifestaciones clínicas, fueron canalizados a las especialidades pertinentes (cardiología o gastroenterología).

#### **6.7. Análisis estadístico.**

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se presentaron con números crudos y proporciones; las cuantitativas con medias, promedios y su desviación estándar.



El procesamiento y análisis de datos se realizó utilizando Microsoft Excel 2007, Copyright de Microsoft Corporation y mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 13.

### **7. Factibilidad (muestras, infraestructura, humanos, insumos).**

El Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza cuenta con los estudios de laboratorio para búsqueda de parásitos en sangre, mismos que se realizan de manera rutinaria en el laboratorio clínico, en la sección de Parasitología; además, cuenta con la infraestructura para realización de estudios de gabinete como electrocardiografía, radiografías de tórax y estudios contrastados con bario: esofagograma y colon por enema. Los pacientes que requirieron estudios complementarios por miocardiopatía por ECH, se refirieron al departamento de gabinete de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, para realizar el ecocardiograma transtorácico, o de forma ordinaria a Cardiología del mismo hospital mediante los convenios del Instituto del Seguro Social siguiendo normas de referencia y contrarreferencia. Los pacientes que requirieron atención gastroenterológica especializada por afección digestiva debida a ECH, se enviaron mediante el proceso referencia y contrarreferencia. La realización de ELISA y Western blot para *T. cruzi*, se realizó en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el cual se tiene convenio para la realización del estudio.

### **8. Consideraciones éticas:**

La Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el artículo 17, establece que un estudio como el propuesto no representa ningún

riesgo para el paciente, por realizarse en expedientes clínicos, conservando su anonimato; debido a esto no se requirió consentimiento bajo información, ni verbal, ni firmado.

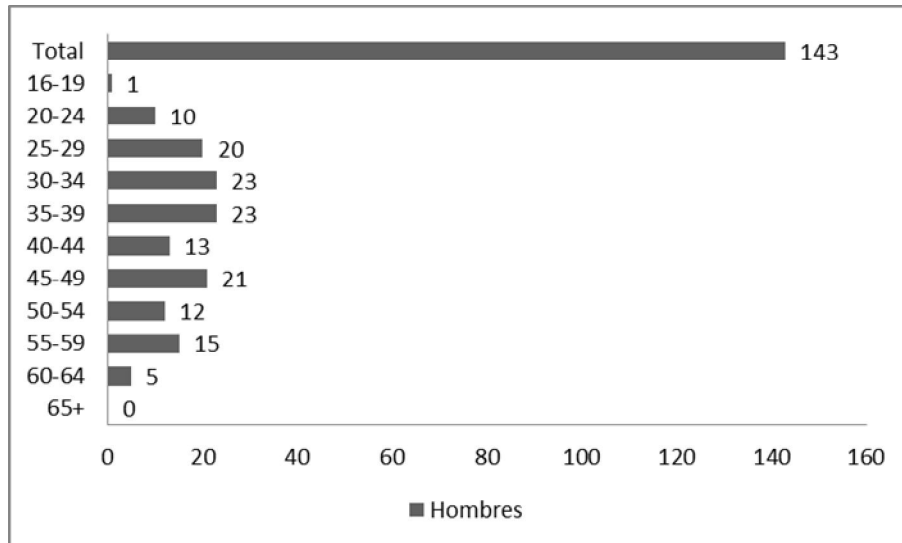
## 9. Cronograma de trabajo

Actividad	Junio - Julio 2011	Septiembre- Noviembre 2011	Diciembre 2011	Enero 2012	Febrero 2012
Búsqueda bibliográfica	X				
Elaboración del protocolo		X	X		
Presentación al comité de investigación				X	
Desarrollo del protocolo				X	X
Análisis de resultados					X
Escrito y entrega de la tesis					X

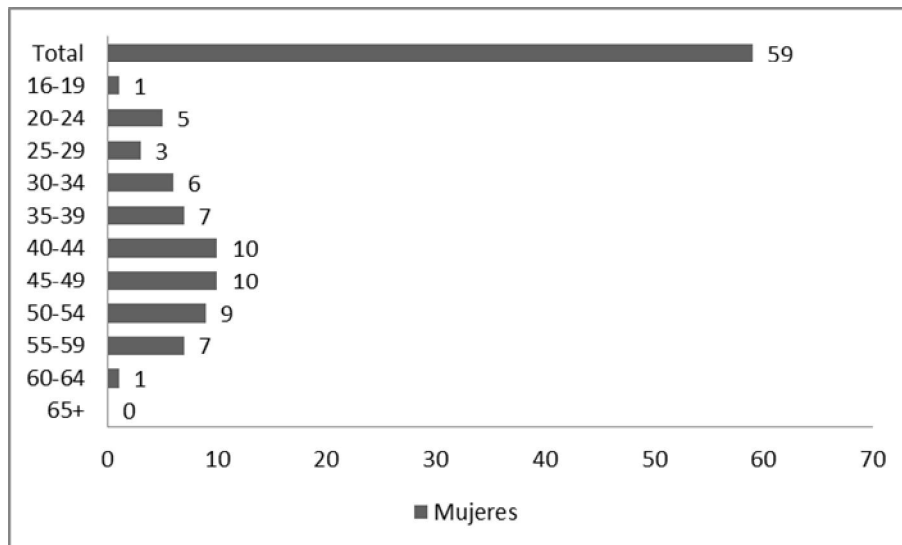
## 10. Resultados.

De enero de 2008 a diciembre de 2011, se recibieron 202 pacientes en el hospital de Infectología del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el 99.1% (200) potenciales donadores de sangre, asintomático que fueron detectados con positividad con 2 pruebas serológicas para ECH, sólo el 0.99% (2) fueron enviados de Hospitales de Zona del IMSS con sospecha de ECH en fase crónica (miocardiopatía). El 29.7 % (60) correspondió a mujeres, mientras que el 70.3% fueron hombres (142).

El promedio de edad de los pacientes fue de 40.67 años, con rango máximo de 64 años y mínimo de 19 años, cabe destacar que 18 pacientes tenían 25 años de edad o menos.

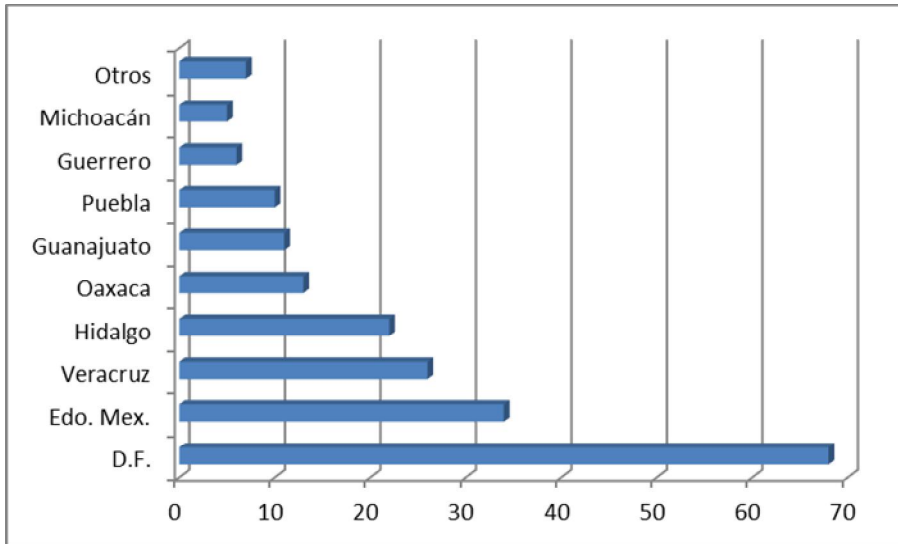


Distribución de hombres por grupo etáreo.



Distribución de mujeres por grupo de etáreo.

De acuerdo al estado de origen, la distribución fue la siguiente:



Distribución de acuerdo a Estado de origen. Estado de México (Edo. Mex). Distrito Federal (D.F.).

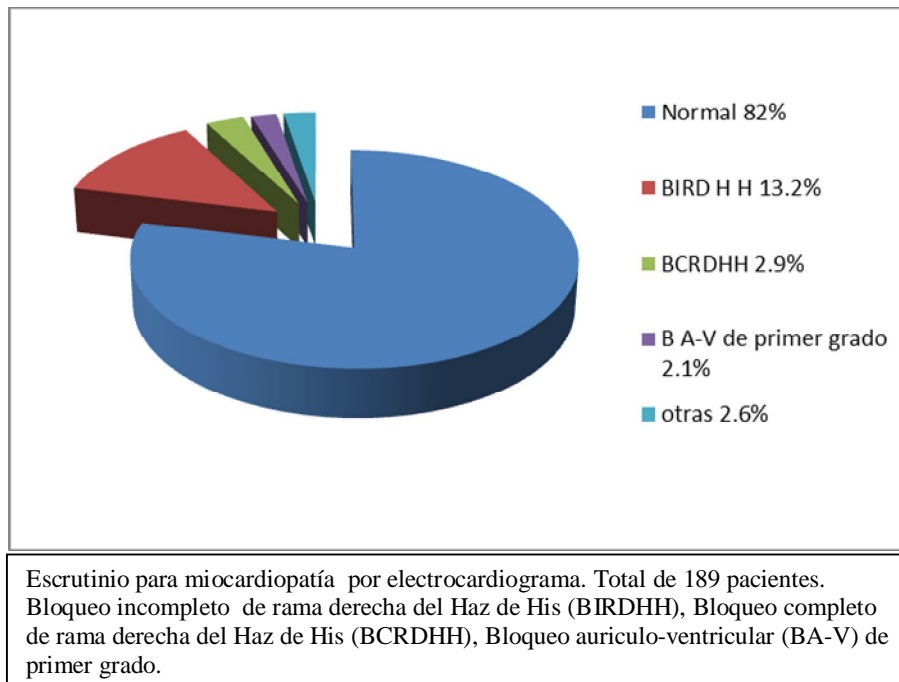
De los factores ambientales conocidos como de riesgo para contacto con el vector de *T. cruzi*, el 49% (100) en algún momento de su vida habitó en vivienda rural y cerca de matorrales, el 66% (134) vivió cerca de establos y criaderos rústicos de animales y aves de corral, mientras que el 28.1% (58) refirió viajes con exposición ambiental, a zonas conocidas como endémicas de ECH. Cuarenta pacientes (19%) no tuvo antecedentes de exposición ambiental para adquisición de *T. cruzi*, y 20 pacientes (9.9%) no tiene antecedentes de riesgo para ECH (no exposición ambiental, viajes a zona endémica, vivienda rural, o transfusiones).

En cuanto a conocimiento del vector trasmisor del *T. cruzi*, de los 202 pacientes, 46 de ellos refirieron haber tenido contacto previamente y 18 de ellos mencionaron que lo conocieron en su lugar de origen, en el Estado de Veracruz o durante viajes a este Estado de la república mexicana; 15

pacientes recuerdan lesiones de primo-infección 14 compatibles con chagoma y 1 con signo de Romaña.

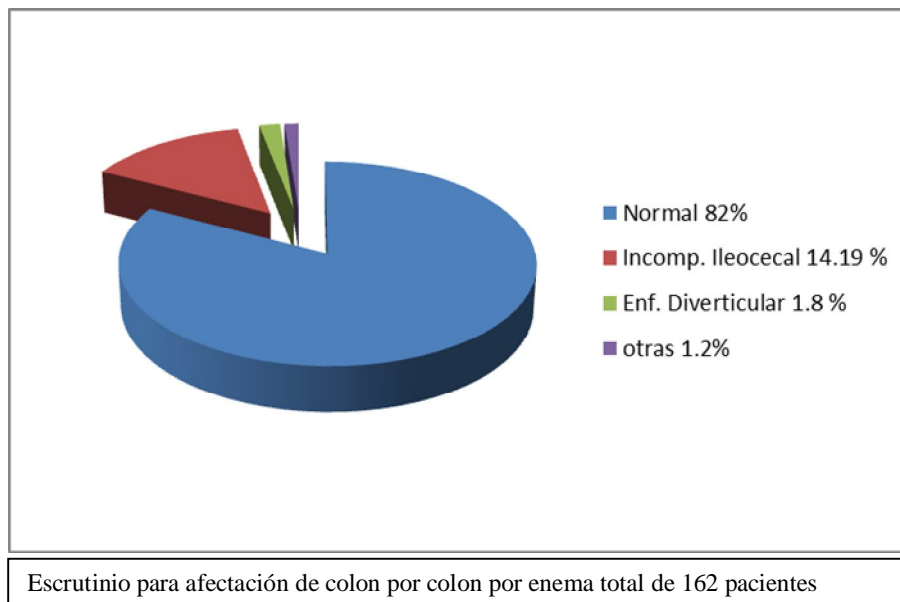
De los 202 pacientes, 162 (80.19%) completaron protocolo para escrutinio de complicaciones crónicas por afectación cardiológica o de tubo digestivo. Se realizó Frotis de sangre periférica a 62 pacientes (30.6%), de los cuales todos resultaron negativos para *T. cruzi*.

Se realizó electrocardiograma a 189 pacientes, 149 fueron reportados como normales (78.8%), en 40 de ellos se encontraron anomalías, siendo el más frecuente, bloqueo incompleto de rama derecha del Haz de His en 25 pacientes (13.2%), bloqueo completo de rama derecha del Haz de His 5 pacientes (2.9%) bloqueo aurículo-ventricular de primer grado en 4 pacientes (2.1%). A 18 pacientes se realizó Ecocardiograma transtorácico, de los cuales 5 se reportaron con miocardiopatía dilatada acompañada de insuficiencia mitral y tricuspídea sospechosa de miocardiopatía chagásica.

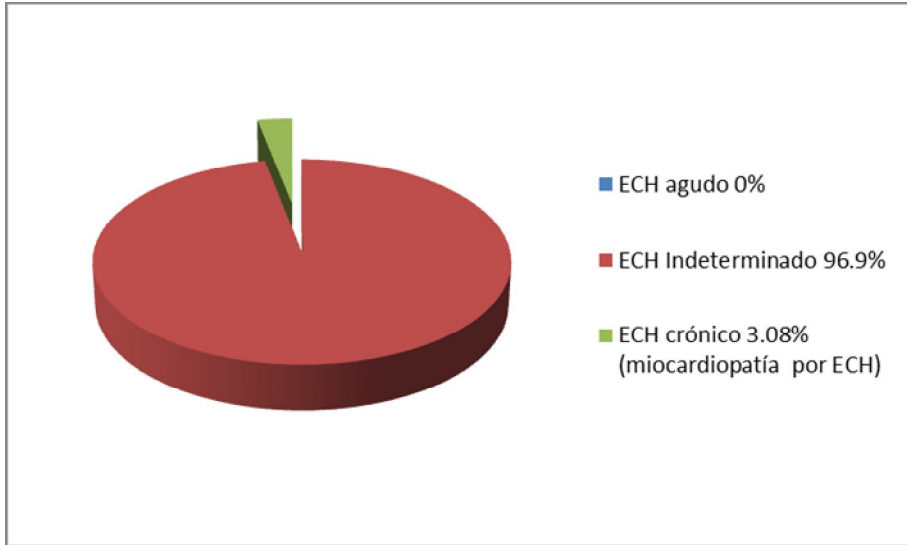


No se encontraron pacientes con ECH crónico con afectación de tubo digestivo, de los 162 pacientes que se realizaron esofagograma, sólo 7 de ellos fueron reportados como anormales, siendo la hernia hiatal la más frecuente (5 pacientes).

En cuanto a escrutinio para afectación de colon, de los 162 pacientes sometidos a colon por enema, se reportaron normales 134 (82%) y anormales 28, de los cuales la incompetencia de la válvula íleo-cecal fue la más frecuente con 23 pacientes (14.19%), seguido por enfermedad diverticular en 3 pacientes (1.8%).



Del total de pacientes del estudios completos (162), el 96.9% correspondió a etapa clínica indeterminada, mientras que el 3.08% correspondió a etapa clínica crónica, todos ellos, con afectación miocárdica. No se encontró afectación de tubo digestivo en los estudios realizados.



Estadio clínico de la Enfermedad de Chagas, total 162 pacientes.

## 11. Discusión

El banco central de sangre del Centro médico Nacional La Raza, recibe la afluencia de aproximadamente 8500 a 9000 donadores de sangre por año, de estos el 1% del total, resulta positivo para prueba serológica de escrutinio de ECH, posteriormente se les realiza la segunda prueba para confirmación; del 1% original, el 0.7% se confirma el diagnóstico, lo que nos da un número aproximado de 600 pacientes. Aproximadamente el 50% no son derechohabientes del IMSS y son canalizados a Hospitales de la Secretaria de Salud u Hospitales del Departamento del Distrito Federal. Durante los 3 años, fueron enviados a este hospital 200 pacientes y 2 más pacientes con insuficiencia cardiaca diagnosticados previamente, con sospecha de miocardiopatía por ECH.

Encontramos que el 9,9% de los pacientes no tiene exposición ambiental para riesgo de adquisición de la enfermedad por los factores de riesgo ya conocidos que involucran al vector, como habitar en zonas endémicas conocidas en México, vivienda tipo rural, viajes con pernocte en zonas endémicas, convivencia estrecha con animales en establos y granjas, transfusiones de derivados sanguíneos, ni ingesta de lácteos no pasteurizados; sin embargo, sabemos que una de las rutas de trasmisión del parásito descritas en el sur del continente es la perinatal, con riesgo de hasta el 5% en sitios endémicos (1), en México tenemos sitio perfectamente descritos como endémicos, donde esta vía de trasmisión no ha sido considerada.



No se demostró parásitos en sangre periférica en los 62 pacientes con frotis de sangre periférica, ello en relación directa con la etapa de la enfermedad (crónica e indeterminada), en estas etapas clínicas, como lo refiere la literatura, no hay parásitos circulando en sangre periférica (1, 39, 40).

Encontramos una proporción de 18.1% de pacientes con alteraciones de la conducción intraventricular (bloqueos incompletos y completos de la Rama del Haz de His), si tomamos en cuenta que estos hallazgos como tal, se presentan hasta en 2% en la población general sana (35), tenemos un 16.1% de pacientes con este tipo de alteraciones sin otra causa que lo explique, que bien pueden ser atribuido a lesiones iniciales por ECH no detectables aún con los estudios realizados en estos pacientes. El posible rol de la persistencia del parásito durante la enfermedad en fase crónica, es un fuerte argumento que explica la indicación de tratamiento antiparasitario. Probablemente, estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento contra *T. cruzi* para retrasar e incluso prevenir el daño miocárdico, como lo reportó Viotti y col. en su estudio (37).

Si sumamos estos pacientes con los que se corroboró miocardiopatía por ECH (3.08%), encontramos en nuestro estudio un 18.1% de pacientes con alteraciones electrocardiográficas sugestivas de afección, miocárdica, acorde con los reportes de la literatura que reportan afección del 20 hasta el 40% (1, 2, 41).

No encontramos afección de tubo digestivo por los estudios realizados, es decir, los resultados obtenidos concuerdan con los reportados en la literatura, que mencionan que la presencia de afección de tubo digestivo es rara o inexistente en el hemisferio norte del continente Americano (34). Sin embargo, llama la atención, que el 14.19% de los pacientes tuvieran incompetencia de la válvula ileocecal; no hay reportes que mencionen la afección de este sitio anatómico, lo cual podría ser demostrado mediante biopsia de ese sitio en busca de afección por este parásito.

El principal desafío en la ECH es el terapéutico, solo existen 2 drogas disponibles, pobremente tolerados y para el cual su eficacia se mantiene en controversia, la eficacia es difícil de precisar, a excepción de los niños y en fase aguda, la cura parasitológica no excede del 50% (39). Otro de los inconvenientes generalmente señalados del tratamiento es su toxicidad (digestiva, hematológica, neurológica y dermatológica) (36), y el tema más controversial es el tratamiento en las formas crónicas, principalmente en adultos y se debe evitar en mayores de 50 años debido a la falta de evidencia científica de cualquier beneficio (39). En nuestro estudio encontramos que el 8.9% de los pacientes son menores de 25 años, si tomamos en cuenta que, el tiempo que se presentan complicaciones crónicas, tanto miocárdicas como de tubo digestivo, varía entre 15 hasta 30 años posterior al contacto con el *T. cruzi*, al paso de esos años los pacientes estarán en etapa productiva, por lo estos pacientes sería mandatorio el uso de tratamiento con fármacos con menor toxicidad. En dos estudios se reportó el tratamiento exitoso con azoles de tercera generación (posaconazol, ruvaconazol), con un mínimo de efectos

secundarios (40,41), el cual podría ser una opción de tratamiento para este grupo de pacientes, aunque su eficacia, aún debe ser evaluado en estudios clínicos.

## **12. Conclusiones.**

El 9.9% de pacientes no tiene antecedentes de exposición ambiental para el vector de ECH, ni otras consideradas potencialmente transmisibles, como transfusión de productos sanguíneos.

No encontramos pacientes con ECH en fase aguda, el 96.9% se encontró en fase indeterminada, el 3.08% presentó complicaciones crónicas, todos ellos con miocardiopatía chagásica.

El 18% de los pacientes tuvo alteraciones electrocardiográficas, de ellos el 16.1% tuvo trastornos de la conducción aurículo ventricular (BRDHH).

No encontramos afección de tracto digestivo (esófago y colon).

## **13. recomendaciones.**

Una de las estrategias propuestas para detectar este riesgo de transmisión perinatal es, realizar estudios serológicos de tamizaje a mujeres embarazadas residentes de sitios endémicos y no endémicos para conocer la existencia y magnitud de esta forma de transmisión.

Deberá considerarse el potencial beneficio del tratamiento a pacientes jóvenes con ECH asintomáticos, en etapa clínica indeterminada para prevenir eventualmente complicaciones crónicas.

#### 14. Bibliografía.

1. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto J A. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375: 1388–1402.
2. Lescure F X, Loup G L, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, Pialoux G. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 556–570.
3. Segura E L, Escobar-Mesa E. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en el estado de Veracruz. *Salud Pública Mex* 2005; 47: 201-208.
4. Rawlings P E, Aisha S. Chagas Disease: Coming to a Place Near You. *Dermatol Clin* 2011; 29: 53–62.
5. Barrett M P, Burchmore R J, Stich A, Lazzari J O, Frasch A C, Cazzulo J J, Krishna S. The trypanosomiasis. *Lancet* 2003; 362: 1469–1480.
6. Rosa R, Basmadján Y, González Murguiondo M, González Arias M, Salvatella R. Actualización clínico-epidemiológica y terapéutica de la enfermedad de Chagas en Uruguay. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 125-132.
7. Molina-Garza ZJ, Rosales-Encina JL, Galaviz-Silva L, Molina-Garza D. *Trypanosoma cruzi* in triatomines from Nuevo Leon, Mexico. *Salud Publica Mex* 2007; 49: 37v-44.
8. Lozano-Kasten F, Magallón-Gastélum E, Soto-Gutiérrez M, Kasten-Monges M, Marie-France B, Frédérique Brenière S. Conocimiento epidemiológico y situación actual de la enfermedad de Chagas en el estado de Jalisco, México. *Salud Pública Mex* 2008; 50: 508-515.
9. Guzmán-Bracho C. Epidemiology of Chagas disease in México: an update. *Trends Parasitol* 2001; 17: 372–76.

10. Flores-Chávez M, Fernández B, Puente S, Torres P, Rodríguez M, Monedero M, Cruz I, Gárate T, and Cañavate C. Transfusional Chagas Disease: Parasitological and Serological Monitoring of an Infected Recipient and Blood Donor. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:e44–7.
11. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis* 2008; **21**: 476–482.
12. Cabrera M, Bucio M, Rojo J, Bonifaz R, Guevara Y, Salazar PM. Detection of antibodies against *Trypanosoma cruzi* in blood donors in the General Hospital of Mexico City. *Rev Patol Trop* 2004; 33(1):71-80.
13. 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**: 201–209.
14. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitol* 2007; **52**: 1–12.
15. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007; **115**: 1109–1123.
16. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J* 2008; **29**: 587–591.
17. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 2008; **8**: 510–518.
18. Olivera-Mar A, Hernández-Vicencio C, Camacho-Marie M, Hernández-Becerril N, Monteón-Padilla V M, Vallejo M, Reyes P A. Cardiopatía chagásica crónica en el Hospital General de Zona N° 24 IMSS. Poza Rica, Veracruz. *Archivos de Cardiología de México* 2006; 76: 269-276.

19. US Centers for Disease Control and Prevention. Chagas disease after organ transplantation—Los Angeles, California, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; **55**: 798–800.
20. Braz LM, Amato Neto V, Okay TS. Reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standardization. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; **50**: 65–66.
21. WHO. WHO consultation on international biological reference preparations for Chagas diagnostic tests. 2007. [http://www.who.int/bloodproducts/ref\\_materials/WHO\\_Report\\_1st\\_Chagas\\_BRP\\_consultation\\_7-2007\\_final.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/WHO_Report_1st_Chagas_BRP_consultation_7-2007_final.pdf) (accessed Nov 15, 2009).
22. Freitas JM, Lages-Silva E, Crema E, Pena SD, Macedo AM. Real time PCR strategy for the identification of major lineages of *Trypanosoma cruzi* directly in chronically infected human tissues. *Int J Parasitol* 2005; **35**: 411–417.
23. Umezawa ES, et al. Evaluation of recombinant antigen for serodiagnosis of Chagas' disease in South and Central America, *J Clin Microbiol* 37(5): 1554-1560, 1999.
24. Serrano Machuca JJ, Villarreal Ríos E, Galicia Rodríguez L, Vargas Daza ER, Martínez González L, Mejía Damián AF. Detección de anticuerpos circulantes en donantes de sangre en México. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26(4): 355–359.
25. Levy M Z, Bowman N M, Kawai V, Plotkin J B, Waller L A, Cabrera L, Steurer F, Seitz A E, Pinedo-Cancino V V, Cornejo del Carpio J G, Cordova B E, McKenzie F E, Maguire J H, Gilman R H and Bern C.

- Spatial Patterns in Discordant Diagnostic Test Results for Chagas Disease: Links to Transmission Hotspots. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1104–6.
26. Jackson Y, Alriol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C and Chappuis F. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(10):e69–e75.
27. Pedro EAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno A H, Sangenis L H C, Braga J U. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:337 – 354.
28. Bern C and Montgomery S P. An Estimate of the Burden of Chagas Disease in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:e52 – 4.
29. Jackson Y, Alriol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C and Chappuis F. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(10):e69–e75.
30. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, Suarez J A, Abate T, Naranjo T, Paiva M, Rivas L, Castro J, Márques J, Mendoza I, Acquatella H, Torres J, and Noya O. Large Urban Outbreak of Orally Acquired Acute Chagas Disease at a School in Caracas, Venezuela. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201(9):1308–1315.
31. Miles M A. Orally Acquired Chagas Disease: Lessons from an Urban School Outbreak. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201(9):1282 – 1284.

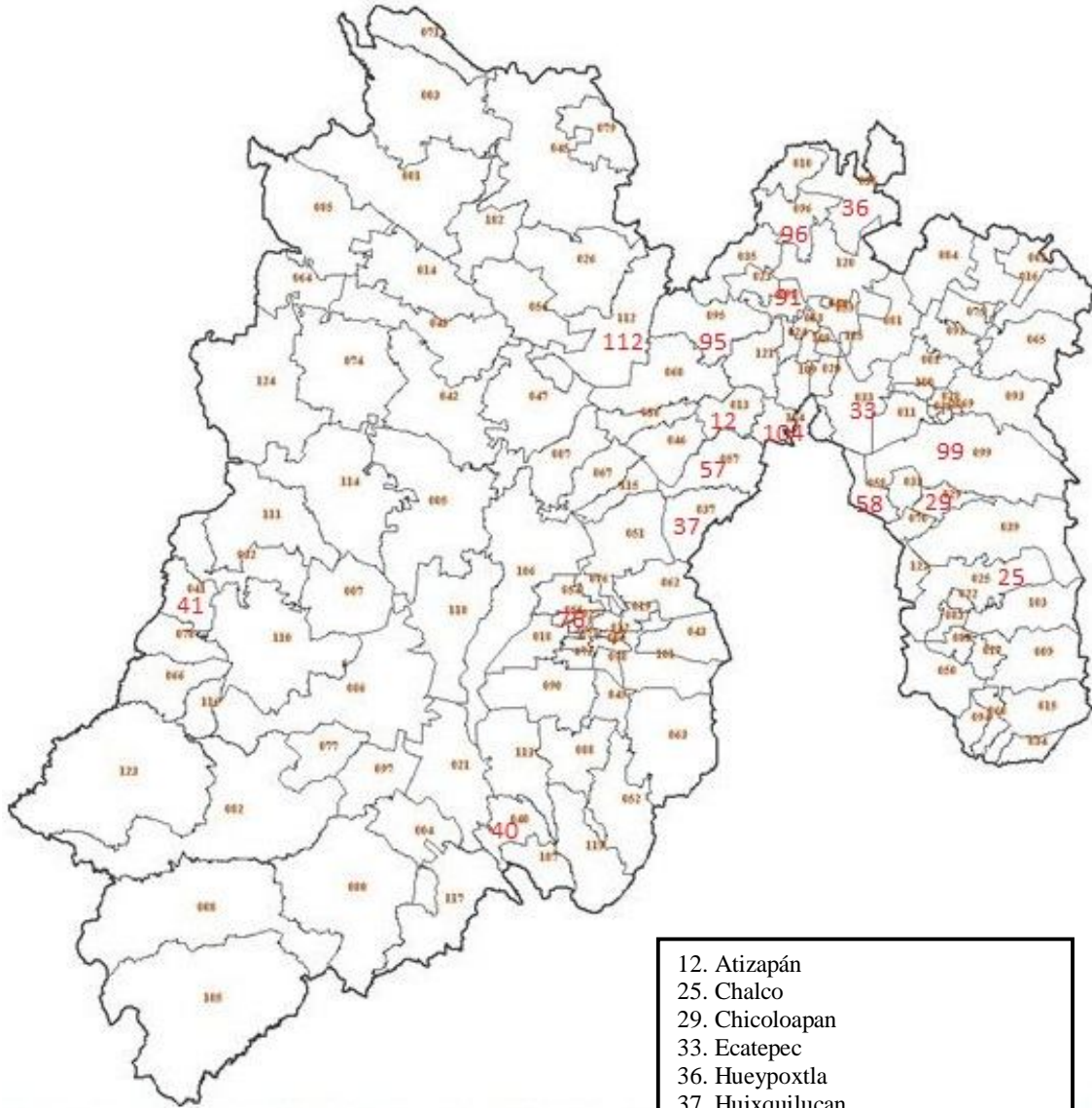
32. Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: e52–54.
33. Capps L and Abad B. Chagas cardiomyopathy and serologic testing in a small rural hospital in Chiapas, Mexico. *Pan Am J Public Health* 2004; 15(5): 337 – 340.
34. Miles M A, Feliciangeli M D, Rojas de Arias A. American trypanosomiasis (Chagas' disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ* 2003; 326: 1444–1448.
35. Castellano Reyes C, Pérez de Juan M A, Fause Attie. *Electrocardiografía clínica*. España. ElSevier. 2004.
36. Werner Apt .Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Design, Development and Therapy* 2010;4 243–253.
37. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(10):724e34.
38. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1139–1147.
39. Le Loup G, Pialoux G, Lescure F X. Update in treatment of Chagas disease. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011; 24: 423 – 434.
40. Pinazo MJ, Espinosa G, Ga´ llego M, et al. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82:583–587.



41. Urbina JA, Payares G, Sanoja C, et al. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:27–38.

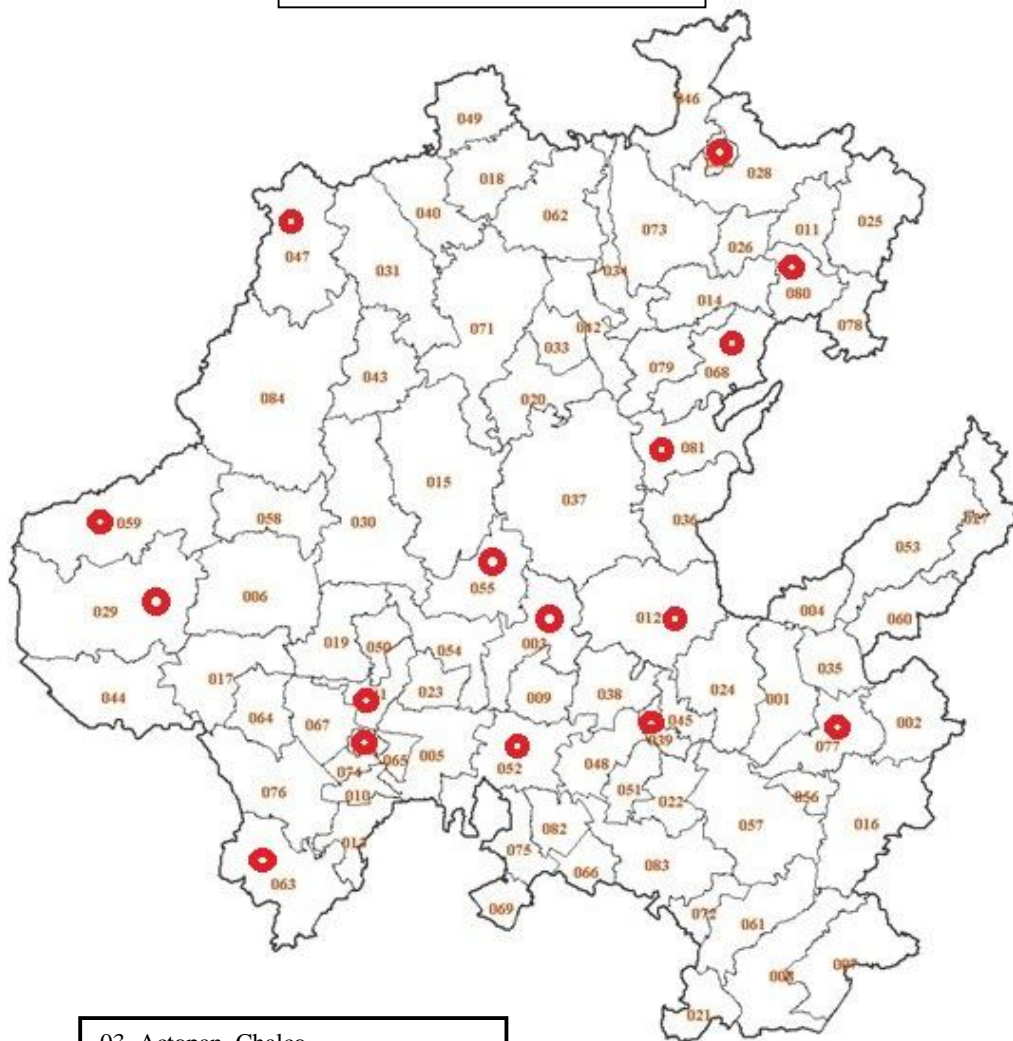
15. **Anexos (1):** Distribución de acuerdo al Estado de origen de los pacientes  
(excepto D.F.)

Estado de México



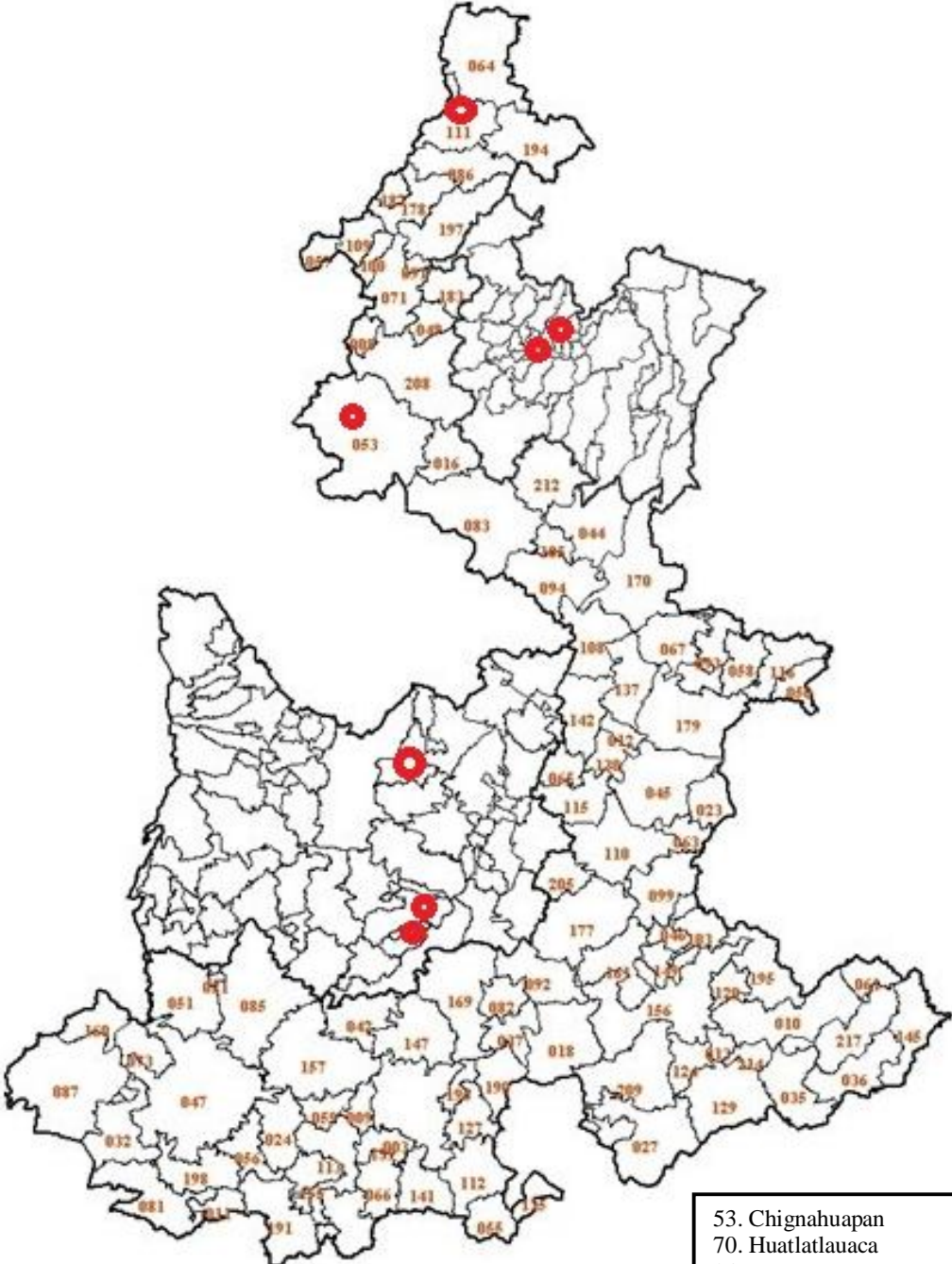
- 12. Atizapán
- 25. Chalco
- 29. Chicoloapan
- 33. Ecatepec
- 36. Hueyoxtla
- 37. Huixquilucan
- 40. Ixtapan de la sal
- 41. Ixtapan del oro
- 57. Naucalpan de Juárez
- 58. Nezahualcoyotl
- 76. San Mateo Atenco
- 91. Teoloyucan
- 95. Tepotzotlán
- 96. Tequisquiac
- 99. Texcoco
- 104. Tlalnepantla de Baz
- 112. Villa del Carbón

# Hidalgo



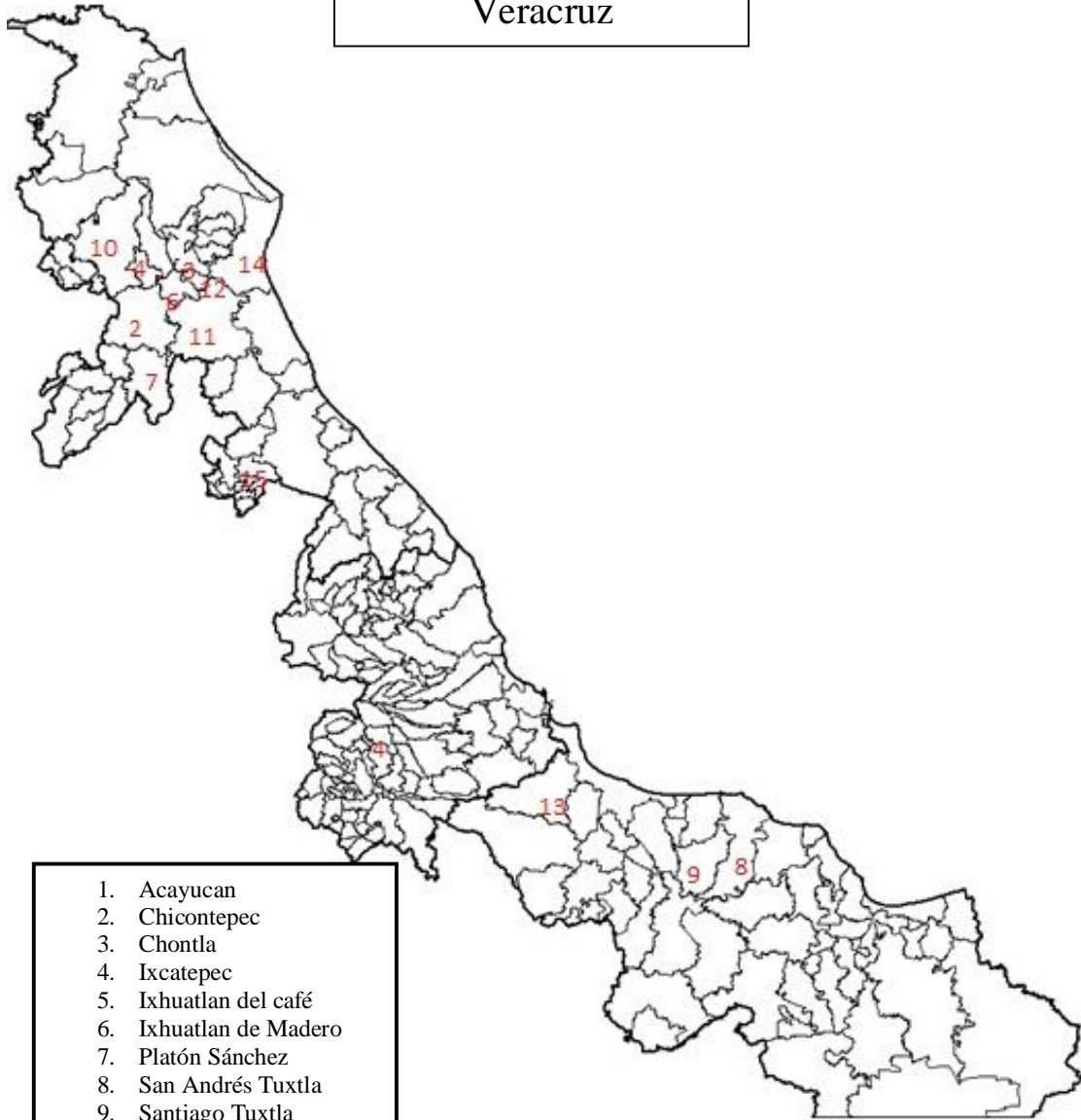
- 03. Actopan. Chalco
- 12. Atotonilco el Grande
- 29. Huichapan
- 32. Jaltocan
- 39. Mineral del Monte
- 41. Mixquihuala de Juárez
- 47. Pachuca
- 52. San Agustín Tlaxica
- 55. Santiago de Anaya
- 63. Tepeji del río
- 68. Tianguistengo
- 70. Tlahuelilpan
- 77. Tulancingo
- 80. Yahualica
- 81. Zocualtipan

Puebla



- 53. Chignahuapan
- 70. Huatlatlauaca
- 84. Ixtepec
- 111. Pantepec
- 114. Puebla
- 131. San Juan Atzompa
- 201. Zapotitlan de Méndez

# Veracruz



1. Acayucan
2. Chicontepec
3. Chontla
4. Ixcatepec
5. Ixhuatlan del café
6. Ixhuatlan de Madero
7. Platón Sánchez
8. San Andrés Tuxtla
9. Santiago Tuxtla
10. Tantoyuca
11. Temapache
12. Tepetzintla
13. Tlalixcoyan
14. Tuxpan
15. Zozocolco de Hidalgo

