



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS  
COMPLICACIONES ORGÁNICAS  
ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE  
CHAGAS EN FASE CRÓNICA

TESIS DOCTORAL

ADRIÁN SÁNCHEZ MONTALVÁ

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina Interna

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS  
COMPLICACIONES ORGÁNICAS ASOCIADAS A  
LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN FASE  
CRÓNICA**

Tesis presentada por

**ADRIÁN SÁNCHEZ MONTALVÁ**

Para optar al grado de Doctor.

Director:

**ISRAEL MOLINA ROMERO**

Tutor:

**CARLES PIGRAU SERRALLACH**

ABRIL 2017

**Israel Molina Romero**, Director del Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud y Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona.

**Carles Pigrau Serrallach**, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe Clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona.

Certifican que la tesis titulada:

“MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS COMPLICACIONES ORGÁNICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN FASE CRÓNICA”

Que presenta el licenciado Adrián Sánchez Montalvá, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Vall d’Hebron, la consideran finalizada y autorizan su presentación para que sea defendida ante el tribunal que corresponda.

DR. ISRAEL MOLINA

DR. CARLES PIGRAU

En Barcelona, 30 de abril de 2017

A María, gracias.

A Claudia y Sofía, por llenar nuestro hogar de felicidad.

A mis padres por el empeño que siempre han puesto en mi educación.

## **Agradecimientos**

Esta tesis es el esfuerzo y tesón de mucha gente. Un trabajo de esta magnitud no se puede concebir sin la colaboración y el apoyo de la familia, amigos y un grupo de trabajo multidisciplinar.

La investigación no es un camino fácil, pues exige mucho sacrificio, especialmente en forma de tiempo, cuyo valor creo está muy por encima del dinero. Este tiempo he intentado no quitárselo a mi familia, pero supongo que siempre han sufrido parte de este usufructo.

Agradecimiento especial merece Carles Pigrau por haber aceptado de tan buen grado el tutorizarme en esta tesis. Es un ejemplo magnífico de entusiasmo y ganas de mejorar en una profesión que consume sin descanso y en la que es difícil mantener la llama.

Israel es ante todo un amigo, además compañero de trabajo y director de esta tesis. Gran maestro de la medicina con una visión pragmática y centrada en el bienestar de los pacientes. Tiene una actitud vital y una fuerza que hacen de él un líder carismático, irradia e inspira en los demás. Una de esas pocas personas capaces de hacer mejor a la gente que está a su alrededor

A Nano y Esperanza, que junto a Israel han sido mis compañeros de trabajo estos últimos años, y han entrado a formar parte de mi familia. Ellos son los que hacen del trabajo un lugar divertido y entretenido.

Por último a mi familia. A mis padres porque con su esfuerzo y dedicación son los artífices de haber creado las bases de mi espíritu crítico y pensamiento libre, las circunstancias posteriores me han ayudado a tener éxito profesional y personal. A mis hermanos, apoyo fiel e incondicional. A María, compañera perfecta y la mejor madre que Claudia y Sofía podrán jamás tener.

## **ABREVIATURAS**

**RCP:** Reacción en cadena de la polimerasa

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

**ECG:** electrocardiograma

**PROSICS:** Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud

**NYHA:** New York Heart Association

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Introducción .....   | 8  |
| historia de la enfermedad de Chagas.....                                     | 8  |
| Enfermedad de Chagas como enfermedad desatendida .....                       | 9  |
| complejidad del ciclo vectorial de la enfermedad de chagas .....             | 12 |
| epidemiología y distribución de la la enfermedad de chagas .....             | 16 |
| Historia natural de la enfermedad de Chagas.....                             | 19 |
| Complicaciones asociadas a la enfermedad de Chagas.....                      | 21 |
| Cardiomiopatía chagásica.....  | 21 |
| complicaciones digestivas de la enfermedad de chagas .....                   | 24 |
| Papel de la biología molecular en la enfermedad de chagas .....              | 25 |
| Tratamiento de la enfermedad de Chagas en fase crónica .....                 | 27 |
| Justificación del estudio e hipótesis de trabajo.....                        | 27 |
| Objetivos del estudio .....  | 28 |
| Objetivo principal.....  | 28 |
| Objetivos secundarios .....  | 29 |
| Métodos.....   | 29 |
| Población a estudio .....  | 29 |
| Diseño de los estudios.....  | 31 |
| Procedimientos.....  | 31 |
| Análisis estadístico.....  | 35 |
| Confidencialidad de los datos, Protección y autonomía de los pacientes ..... | 36 |
| Resultados .....   | 38 |
| Discusión (limitaciones).....  | 66 |
| Discusión cardiopatía chagásica.....   | 66 |
| Discusión esofagopatía chagásica .....                                       | 71 |
| Conclusiones .....   | 78 |
| Estudio cardiopatía chagásica .....  | 78 |
| Estudio esofagopatía chagásica.....  | 78 |
| Bibliografía.....  | 79 |
| Anexos.....  | 91 |



## INTRODUCCIÓN

### HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. El *Trypanosoma cruzi* es un protozoo del orden kinetoplastida y de la familia Trypanosomatidea.(1) La infección se produce generalmente tras el contacto de una solución de continuidad cutánea o mucosa con las heces contaminadas de un insecto hematófago, el triatomino.(2) Existen otras formas de adquisición de la enfermedad como son la transmisión vertical, la vía transfusional, accidentes de laboratorio, los trasplantes de órganos sólidos o hematopoyéticos, recientemente se ha añadido la vía oral por ingesta del vector o de sus secreciones infectadas, generalmente trituradas con zumos u otros alimentos.(3,4)

La enfermedad de Chagas ha estado circulando entre los mamíferos salvajes terrestres durante millones de años. Los humanos llegaron por primera vez al continente Americano hace alrededor de 20000 años. Los primeros indicios de infección en humanos por *Trypanosoma cruzi* se remontan a momias del Norte de Chile y Perú de hace 9000, de donde se pudo recuperar material genético del parásito.(5-7)

El aumento de los asentamientos humanos permanentes conllevó que los vectores (triatominos) se adaptarán a zonas domiciliarias y peridomiciliarias donde disponían de alimento en abundancia gracias a los habitantes de los asentamientos y los animales domesticados. En excavaciones realizadas en asentamientos incas precolombinos se ha encontrado el *Triatoma infestans*, uno de los principales vectores domiciliarios.(8)

Durante todos estos años de convivencia, el triatomino se ha adaptado paulatinamente a entornos adaptados por lo humanos. Actualmente se distinguen tres ciclos de transmisión vectorial: a) el domiciliario b) el peridomiciliario c) y el selvático. Los dos primeros son los responsables de la mayor parte de las infecciones en humanos de las últimas décadas. Numerosos programas de control vectorial han conseguido eliminar o reducir drásticamente la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en los ciclos domiciliarios o peridomiciliarios en los países latinoamericanos. Brasil,

por ejemplo, recibió el certificado de la eliminación de la transmisión vertical y transfusional de la Organización Mundial de la Salud en el 2006. (9)

En 1909 el científico brasileño Carlos Justiniano Ribeiro Chagas comunicó el descubrimiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en humanos después de una expedición a la ciudad de Lassance (en el interior del estado de Minas Gerais). Asimismo, describió el agente causal, el ciclo biológico (incluyendo el vector) y la clínica derivada de la enfermedad. Todos estos hallazgos fueron publicados el 22 de abril de 1909 en una nota breve en la revista “Brasil Médico” bajo el título “Nova espécie mórbida do homem, produzida por um tripanosomo (*Trypanosoma cruzi*)”.(10) Posteriormente, Carlos Chagas profundizaría sobre el tema publicando un artículo en la revista del Instituto Oswaldo Cruz.(11)

A pesar de los avances en medicina de las últimas décadas, la enfermedad de Chagas ha permanecido en el olvido. Los recursos invertidos en investigación comparados con otras enfermedades son nimios, y consecuentemente los progresos obtenidos escasos. Por poner un ejemplo, la terapéutica utilizada en la actualidad contra la enfermedad de Chagas se basa en el nifurtimox, un derivado nitrofurínico comercializado por Bayer en 1965, y el benznidazole, un derivado nitroimidazólico comercializado por Roche en 1971.(12) Sin que hayan aparecido nuevas alternativas desde entonces. De hecho el primer ensayo clínico probando una nueva molécula para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en base crónica se publicó en el año 2014.(13)

Un hecho fortuito como ha sido los movimientos migratorios de personas de Latinoamérica hacia Europa y Estados Unidos ha favorecido el aumento de la investigación sobre la enfermedad. Los movimientos de personas infectadas con *Trypanosoma cruzi* ha hecho que países no endémicos tengan un número de casos importante y que la concienciación sobre la enfermedad aumente.(14) Actualmente existen varias iniciativas conjuntas entre Europa y América Latina para avanzar en el conocimiento sobre la enfermedad. (15)

#### ENFERMEDAD DE CHAGAS COMO ENFERMEDAD DESATENDIDA

Las enfermedades desatendidas son un grupo de enfermedades, predominantemente de carácter infeccioso, que se asocian a la pobreza.

Muchas de ellas son enfermedades transmitidas por insectos, aunque también se relacionan con deficiencias en la gestión de residuos y deficiencias en el tratamiento de los recursos hídricos y los alimentos.

Por lo general, son enfermedades que van desapareciendo paulatinamente conforme se produce una mejora del nivel de vida y un crecimiento económico de la sociedad. En otro tiempo eran enfermedades de distribución mundial, actualmente su distribución se restringe a sociedades con un escaso desarrollo económico.

También se caracterizan por limitar las posibilidades de desarrollo de las sociedades que las padecen creando un círculo que dificulta su eliminación. Suponen por lo tanto un impedimento para el desarrollo humano y una carga económica para los países que las padecen.(16–18)

A pesar de las diferencias que existen entre estas enfermedades, se agrupan por el hecho de que tienen una relación muy estrecha con la pobreza y que normalmente coexisten en las mismas zonas geográficas. Además, los programas dedicados a la eliminación de las enfermedades desatendidas suelen incluir proyectos integrados que abordan varias enfermedades.

Por lo general, las enfermedades desatendidas no suelen causar brotes de relevancia internacional, no se expanden a otros países, no matan simultáneamente a muchas personas y no afectan a los países ricos ni a los viajeros de países ricos. Por otro lado, las personas que las padecen, en muchas ocasiones, desconocen su estado de infectados, y no pueden acceder a los servicios de salud por razones económicas. También pueden generar estigma social por lo que la gente evita buscar atención médica para evitar el diagnóstico.(19)

Asimismo, el hecho de ser una enfermedad desatendida también implica una desatención por parte de la industria farmacéutica, comunidad científica, medios de comunicación e instituciones nacionales e internacionales, relegando a los enfermos a una situación de indefensión e invisibilidad. Uno de los grandes problemas es el propio desconocimiento de los pacientes sobre si padecen la enfermedad, lo que les impide siquiera buscar atención médica.

Muchos de los sistemas de salud que deberían de dar cobertura a estos enfermos son precarios y carecen de los profesionales y de los equipamientos para dar respuesta al tratamiento integral de la enfermedad. La movilización de recursos y la formación de personal están entre las principales líneas de acción para luchar contra las enfermedades desatendidas. Desafortunadamente, muchos programas se financian a través de donaciones o fondos internacionales que no aseguran una financiación estable.(20)

Otro aspecto normalmente asociado a las enfermedades desatendidas es la ausencia de recursos para la investigación tanto de índole privado como público. Sin embargo, la enfermedad de Chagas, gracias a los movimientos migratorios y a que los pacientes que la padecen están aumentando su acción social, está saliendo de su ostracismo

La enfermedad de Chagas está considerada una enfermedad desatendida, o como se conoce en inglés “neglected disease”. Esto implica que la enfermedad tiene un vínculo importante con aspectos socioeconómicos. La gran mayoría de los pacientes que sufren la enfermedad de Chagas provienen de zonas rurales con pocos recursos económicos y con un limitado acceso a los servicios de salud.(21) La enfermedad de Chagas produce mortalidad precoz en trabajadores jóvenes, absentismo laboral, bajas laborales e incapacidad laboral, también supone un gasto importante para el sistema sanitario. La enfermedad afecta aproximadamente a 7 millones de personas y 25 millones están en riesgo de adquirir la enfermedad.(22) Se estima que cada año se producen 10.000 muertes derivadas de la enfermedad de Chagas. El coste global de la enfermedad se ha calcula entre 7-8 mil millones de dólares por año, principalmente debido a la pérdida de productividad causada por las complicaciones cardiovasculares.(17)

Es por ello que el abordaje de la enfermedad de Chagas tiene que realizarse desde un punto de vista global con acciones multidisciplinares, así como iniciativas e intervenciones integradas que maximicen el impacto en la comunidad, abordando cuestiones socioeconómicas. Gracias a este tipo de acciones varios países del continente americano han conseguido eliminar la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas. La eliminación de la transmisión vectorial junto a programas de control de las otras vías de

transmisión, deben reducir drásticamente el número de nuevos infectados a nivel global. Sin embargo, para los pacientes ya infectados un buen control médico, y probablemente el tratamiento con benznidazol ayuden a disminuir la morbimortalidad asociada y el riesgo de transmisión vertical. (23–25)

Con todas estas consideraciones la eliminación de la enfermedad de Chagas necesita de un abordaje multidisciplinar y acciones integradas que persigan incidir en los factores socioeconómicos, mejorar el conocimiento de la comunidad mediante el empoderamiento, fortalecer los sistemas de salud y epidemiológicos, coordinar acciones permanentes para el control vectorial y aumentar los recursos en investigación.

#### COMPLEJIDAD DEL CICLO VECTORIAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis compleja que depende de factores ecológicos, socioeconómicos y culturales. Hay que tener en cuenta que el *Trypanosoma cruzi* es un parásito que circula por el continente americano mucho antes de la llegada del ser humano. Su nicho inicial probablemente incluyese mamíferos pequeños y la transmisión no vectorial fuese la predominante, posteriormente el vector (triatomino) se convirtió en una nueva vía de transmisión de la infección en el ciclo selvático, especialmente en biotopos silvestres con gran concurrencia de mamíferos y triatominos. El hombre ha entrado recientemente a formar parte del ciclo del parásito, sin embargo dada su capacidad de modificar el entorno, su irrupción ha modificado complemente la dinámica de la infección. En el caso que nos ocupa, el ciclo de la enfermedad engloba al huésped (el ser humano), a los reservorios (mamíferos domésticos o salvajes), a los vectores (triatominos) y a los factores externos que modifican su comportamiento.

Los vectores de la enfermedad de Chagas son hemípteros hematófagos de la familia Reduviidae, llamados triatominos. Popularmente reciben diferentes nombres que varían geográficamente, como por ejemplo, vincucha, chepito, chinche bebesangre, chinche jurupucu, chinche mamona, chinche de los montes, chinche picuda, pelados. Los triatominos viven una media de 1-2 años, y tienen 3 fases de desarrollo huevo, ninfa y adulto. La fase de ninfa tiene 5 estadios de desarrollo. El desarrollo completo de los triatominos de huevos a forma adulta requiere de 3 a 8 meses, siendo dependiente de la

disponibilidad de alimento y de las condiciones ambientales.(26)(27)(28) Son insectos lentos, poco agresivos y de vuelo inseguro, además presentan poca plasticidad fenotípica y escasa capacidad de adaptación a nuevos ambientes. A pesar de eso su capacidad de supervivencia se basa en sus hábitos nocturnos (evitando así a los depredadores diurnos), su gran capacidad de reproducción, su tiempo de vida largo y gran capacidad de resistencia al ayuno.

El triatomino ingiere el *Trypanosoma cruzi* mientras succiona sangre de un mamífero infectado. Una vez en el tubo digestivo del vector, el *Trypanosoma cruzi* sufre un proceso de multiplicación y metaciclogénesis que dan como resultado tripomastigotes metacíclicos. Junto con la defecación se liberan estos tripomastigotes metacíclicos que pueden infectar a un mamífero a través de una solución de continuidad en la piel. El triatomino infectado no sufre aparentemente ningún síntoma derivado de la infección por el parásito.

Cada especie de triatomino tiene una distribución geográfica restringida y una preferencia hematófaga por una especie de mamífero, aunque en situaciones excepcionales el abanico se amplía. Es importante conocer que un mismo vector puede presentar características diferentes en función del lugar donde se encuentre, por ejemplo el *Panstrongylus lignarius* tiene un ciclo selvático en Brasil y domiciliario en Perú. (29,30)

Actualmente existen 139 especies de triatominos, sin embargo desde el punto de vista epidemiológico, son pocas las especies de triatominos que intervienen en el ciclo doméstico o peridoméstico de la enfermedad. Teóricamente, cualquier triatomino tiene la capacidad de ser infectado con el *Trypanosoma cruzi*, pero la afinidad de los vectores por el parásito es muy variable. A su vez, otros factores conductuales del vector determinarán su capacidad de transmitir la enfermedad, como por ejemplo, el reflejo defecatorio. Los triatominos involucrados en la transmisión de la enfermedad de Chagas se localizan en el continente americano, aunque también se encuentran en el sudeste asiático, subcontinente indio y China, lo que abre la puerta a la introducción de la enfermedad en estas zonas del mundo. Sin embargo, los triatominos presentes fuera de América Latina tienen una baja afinidad por el *Trypanosoma cruzi* y su ciclo de vida está alejado de los asentamientos humanos.

Desde el punto de vista de la expansión, los triatominos pueden viajar pequeñas distancias, ya sea volando o a través de desplazamientos terrestres, a zonas vecinas para buscar alimento o mejores condiciones para su supervivencia. Sin embargo, las mayores distancias las recorren transportados por animales o humanos durante sus migraciones. Así pues, los hábitos nómadas y las migraciones de los humanos y otros animales han favorecido la expansión de los triatominos.

Actualmente, el hábitat de los triatominos se divide en domiciliar, peridomiciliar y selvático. El ciclo selvático incluye triatominos selváticos y pequeños mamíferos salvajes. En el ciclo selvático puede ocurrir una transmisión del parásito por vía directa, es decir, por ingesta de vectores por el mamífero o por canibalización de mamíferos infectados, o se puede producir una transmisión vectorial clásica. Los biotopos del triatominos son muy variables, e incluyen desde zonas desérticas a zonas selváticas. Los biotopos cerrados son los preferidos por el triatominos, pudiendo formar grandes colonias, por ejemplo, en madrigueras de mamíferos. Existe un equilibrio casi perfecto entre vector, mamífero y parásito, debido entre otras causas a la escasa patogenicidad del *T. cruzi* en mamíferos y vectores. El ciclo silvestre de la enfermedad de Chagas es complejo y dinámico, existiendo un flujo constante entre el ciclo selvático, peridoméstico y doméstico, que varía a lo largo del tiempo dependiendo de la modificación de las condiciones ecológicas.

En el ciclo doméstico o domiciliar encontramos al hombre, animales domésticos y triatominos domiciliarios o peridomiciliarios. El ciclo domiciliar actual viene precedido por un ciclo selvático más primitivo y extendido, que ha sabido adaptarse a los asentamientos humanos, permitiendo la expansión de la infección por *Trypanosoma cruzi* entre los mamíferos humanos. Diversos factores socioeconómicos, ecológicos y políticos acercaron al ser humano al ciclo enzoonótico del *Trypanosoma cruzi*.

Las principales especies de triatominos (vectores) que se han relacionado con la enfermedad de Chagas en humanos (ciclo doméstico) son:

- *Triatoma infestans*.

- *Panstrongylus megistus*.
- *Rhodnius prolixus*.
- *Triatoma brasiliensis*.
- *Triatoma dimidiata*.
- *Triatoma sordida*.

Generalmente los reservorios de la enfermedad de Chagas son mamíferos pequeños o medios y el propio ser humano. Los mamíferos son los únicos animales susceptibles infectarse por el *T. cruzi*, esto se debe a una larga historia de adaptación entre el parásito y el huésped. Otros vertebrados como aves, anfibios, reptiles y peces son inmunes a la infección.

La infección por *Trypanosoma cruzi* es más viable en pequeños mamíferos jóvenes. Los grandes mamíferos adultos como bovinos, equinos y grandes carnívoros, son prácticamente resistentes a la infección por *Trypanosoma cruzi*. La mayor importancia epidemiológica para el ser humano la tienen los reservorios (mamíferos) que se acercan a los seres humanos. Los principales mamíferos salvajes involucrados son los marsupiales, entre los que destaca el *Didelphis sp*, el armadillo, y los roedores que colonizan domicilios. Algunas especies de murciélagos pueden estar infectados por el *Trypanosoma cruzi*, y por su elevada movilidad sirven de vínculo entre el ciclo silvestre y el doméstico. Otros mamíferos salvajes presentan infecciones en menor proporción y suponen un problema menor en la dinámica de la enfermedad.

Mención especial requieren los reservorios domésticos ya que por su proximidad constituyen reservorios de gran relevancia. Los perros y los gatos tienen una alta susceptibilidad a la infección por *Trypanosoma cruzi* y pueden adquirir la infección por devorar ratones infectados o por la vía vectorial. Las ratas y los ratones sin ser domésticos, sí que conviven con el hombre, invadiendo su entorno. Otros animales como cabras y cerdos presentan tasas muy bajas de infección. Pero podrían ser reservorios transitorios en edades jóvenes. Los caballos y las vacas no son susceptibles a la infección por *T. cruzi* o la eliminan rápidamente.

Otros animales vertebrados inmunes a la infección son importantes en el ciclo del *Trypanosoma cruzi*, al servir de alimento y transporte de los vectores.



Entre los animales refractarios a la infección pero que juegan un papel importante en la dinámica de la enfermedad destacan las aves, así como algunas ranas, sapos y lagartos.

El principal reservorio en el ciclo doméstico es el ser humano. El aumento de pacientes con enfermedad de Chagas y la urbanización de la sociedad ha llevado un cambio de paradigma en la transmisión de la enfermedad en humanos. Si bien la vía vectorial sigue siendo la vía de transmisión más importante en el conjunto del continente americano, en algunas regiones donde el vector ha desaparecido en el ámbito domiciliario, el foco actual se encuentra en la transmisión vertical, la transmisión transfusional, la transmisión por trasplante de órganos, la transmisión por accidentes de laboratorio o por ingesta de alimentos contaminados con el parásito.

Debido a la complejidad del ciclo y a su dinamismo es utópico pensar en la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, la disminución drástica de nuevas infecciones en humanos es posible mediante un abordaje integral que incida sobre los reservorios, los vectores, el entorno, los programas de control no vectorial y la atención a los pacientes infectados.

#### EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN DE LA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas era hasta hace poco una enfermedad limitada a los países endémicos situados en Latinoamérica continental, donde existía transmisión vectorial de la enfermedad. Recientemente, como consecuencia de los movimientos migratorios, pacientes con enfermedad de Chagas se han asentado en países no endémico. Los países no endémicos que tienen un mayor número de casos son Estados Unidos y España. Cerca de 43.000 personas infectadas por el *Trypanosoma cruzi* viven en España.(31)

Las últimas estimaciones cifran que hay entre 6 y 7 millones de personas con la Enfermedad de Chagas y alrededor de 25 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad.(21) La mayor parte de los pacientes se encuentran en alguno de los 21 países endémicos de América Latina. Los países con más casos estimados en valores absolutos son Argentina, Brasil y México, seguidos de Boliva. Por otro lado, Bolivia, Argentina y Paraguay son los países que cuentan con un mayor número de casos adquiridos por

transmisión vectorial. Se calculan cerca de 10.000 muertes al año directamente causadas por la enfermedad de Chagas, con costes globales estimados de 8.000 millones de dólares anuales en pérdidas de productividad y costos sanitarios.(17)

Debido a los cambios actuales la enfermedad de Chagas ha pasado de ser una enfermedad rural a una enfermedad urbana. El acercamiento de los pacientes a las ciudades les ha abierto un abanico de recursos sanitarios de los que no disponían en zonas rurales, mejorando su atención sanitaria, y consecuentemente su esperanza de vida. Sin embargo, la adaptación a un mundo urbano aumenta los riesgos de padecer una inmunosupresión adquirida de origen infeccioso o medicamentoso, presentando por tanto nuevos retos en el abordaje de la enfermedad.(32)

Los informes de los organismos internacionales muestran una reducción paulatina del número de personas con la enfermedad y del número de personas en riesgo de padecerla. Esto se debe en parte a la mejoría de las condiciones de vida en las zonas rurales de los países afectados (lo que ha permitido reformar o tratar las viviendas para evitar la cohabitación con el vector), un mayor acceso a los sistemas de salud (incluyendo programas de diagnóstico y tratamiento en el terreno), programas de control vectorial e implementación de protocolos de seguridad transfusional y en los programas de trasplante, así como la implementaciones de protocolos de control de la transmisión maternofetal de la enfermedad.

España ha sido uno de los países no endémico que ha acogido a un mayor número de personas con enfermedad de Chagas, lo que ha propiciado la presencia de infecciones adquiridas en nuestro país a través de la vía maternofetal y como consecuencia de derivados sanguíneos o trasplantes de órganos. (32,33) A raíz de estos hechos, España dispone en la actualidad de estrategias de prevención en las donaciones de sangre y tejidos por un decreto ley. Los programas de transmisión maternofetal dependen de las regulaciones regionales e iniciativas locales. (34) Actualmente en España solo Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia disponen de programas autonómicos de control de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas. Esta heterogenidad de las regulaciones regionales confunde a pacientes y

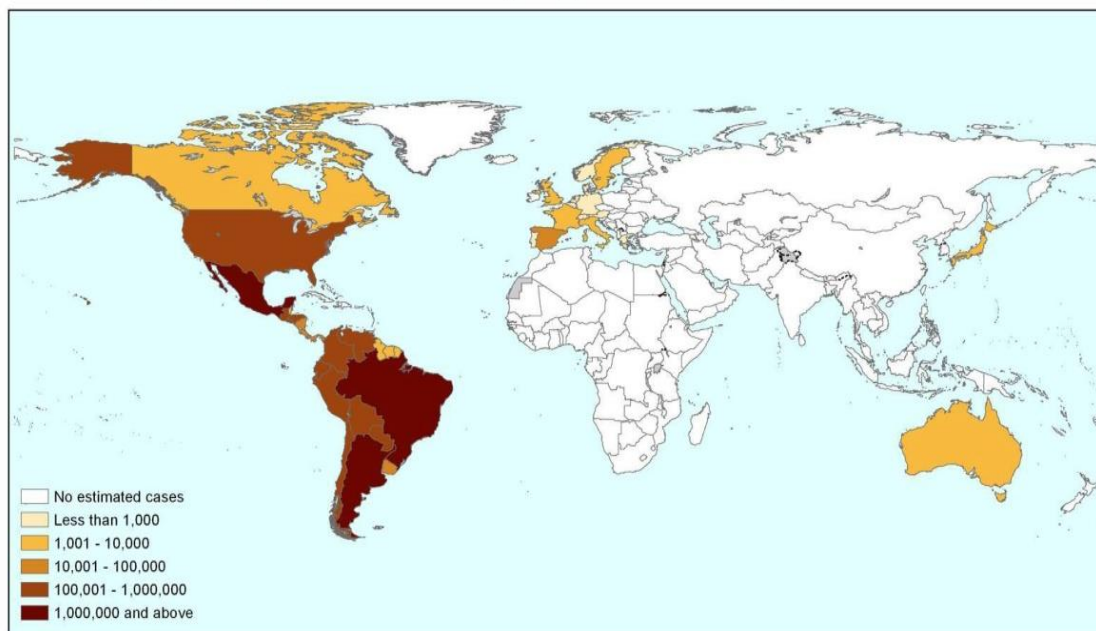
profesionales sanitarios, además, de perder la oportunidad de detectar precozmente y tratar la infección en el recién nacido.

Un hecho preocupante es la distribución mundial del vector gracias entre otras cosas al incremento en el tráfico internacional, sobretudo del marino. Existe, por tanto, la posibilidad de que la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas ocurra en países fuera de Latinoamérica, pudiendo crear un problema de índole mundial. Sin embargo, por las características intrínsecas de la enfermedad y el vector probablemente no exista riesgo de un brote epidémico, a diferencia de lo que pudiera ocurrir con otras enfermedades infecciosas transmitidas por vectores como los arbovirosis.

Por lo tanto, podríamos afirmar que la epidemiología de la enfermedad se ha modificado en estas últimas décadas y que actualmente nos enfrentamos a una enfermedad global, urbana y con patrón clínico más complejo. Sin embargo, y gracias a los programas de control vectorial, el número total de de pacientes con enfermedad de Chagas y el número de personas en riesgo de contraer la enfermedad a nivel mundial está disminuyendo paulatinamente.

We will update this map regularly (version: June 2009)

Estimated global population infected by *Trypanosoma cruzi*, 2009



Sources:

1. OPS/HDM/CD/425-06 Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas.
2. Guerri-Guttenberg RA, Grana D.R., Giuseppe Ambrosio, Milei J. Chagasic cardiomyopathy: Europe is not spared! European Heart Journal (2008); 29: 2587-2591.
3. Schmunis. G. A. Epidemiology of Chagas Disease in non-endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 102(Suppl. 1): 75-85, 2007.
4. De Ayala A.P. Pérez-Molina J.A, Norman F., and López-Vélez R. Chagasic cardiomyopathy in immigrants from Latin America to Spain. Emerging Infectious Disease Volume 15, Number 4-April 2009.
5. According to the numbers of immigrants registered for 2007 in the website of the Japanese Ministry of Justice and estimated seroprevalence for non endemic countries according to Paricio-Talayero J.M. Vigilancia epidemiológica de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en tres maternidades de la Comunidad Valenciana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(10):809-13.

Fuente: <http://www.ndni.org/2009/media-centre/events/Chagas-event-los-angeles-oct-2/7/>

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Existe una división artificial de la enfermedad de Chagas basada en la detección por microscopía del parásito en sangre periférica. Así pues, se denomina fase aguda desde la inoculación del parásito en el huésped hasta que el parásito deja de ser detectable en sangre periférica por microscopía óptica. La fase crónica se inicia cuando finaliza la fase aguda, y se positivizan las pruebas serológicas. Habitualmente la fase crónica persiste hasta la muerte del paciente, o hasta la curación (ya sea espontánea o secundaria a un tratamiento específico). De la fase crónica se han realizado subclasificaciones para ajustarse mejor a la respuesta al tratamiento y a la probabilidad de complicaciones orgánicas de los pacientes, así pues aquellos pacientes jóvenes que llevan menos de 10-15 años de enfermedad se podrían definir como pacientes en fase crónica precoz, mientras que el resto se clasificarían en fase crónica avanzada.

Esta clasificación se asocia con diferentes factores tales como tasa de mortalidad, complicaciones orgánicas, respuesta al tratamiento, probabilidad de transmisión vertical entre otras. Sin embargo, con el avance de las técnicas diagnósticas y la aparición de situaciones especiales tales como pacientes inmunosuprimidos, esta clasificación necesita ser matizada. Por un lado, las nuevas técnicas de biología molecular han permitido identificar material genético del parásito en sangre periférica de pacientes en fase crónica, lo que probablemente traduzca la presencia del parásito en sangre periférica.(13) Sin embargo la concentración del parásito en sangre no es suficiente como para ser diagnóstica por microscopía óptica. El significado clínico de este hallazgo es desconocido, pues hasta el día hoy la detección de parasitemia en sangre periférica por medio de biología molecular no se ha relacionado con complicaciones orgánicas,(35,36) aunque si existe evidencia de su probable relación con la probabilidad de transmisión vertical.(33) Por otro lado, en los últimos años hemos asistido a un número creciente de pacientes con inmunodepresión, principalmente de origen adquirido, que coexiste con la enfermedad de Chagas. Las principales causas de inmunosupresión son las farmacológicas, las derivadas de patología oncohematológica, las secundarias a una infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido o de progenitores

hematopoyéticos. Dependiendo del tipo y del nivel de inmunosupresión, las repercusiones sobre la evolución de la enfermedad varían. Los pacientes con inmunosupresiones más severas pueden presentar reactivaciones de la enfermedad con parasitemia en sangre periférica positiva detectada por microscopia, y pueden desarrollar en el peor de los casos complicaciones mortales como la meningoencefalitis o miocarditis. En el caso de la coinfección con VIH, no existe todavía un buen conocimiento sobre las consecuencias de la coinfección sobre la evolución de ambas infecciones. Sin embargo, se ha documentado que los pacientes con VIH y un número de CD4 disminuido pueden sufrir lesiones cerebrales ocupantes de espacio secundarias a la infección por *Trypanosoma cruzi*, denominadas chagomas cerebrales. Por lo tanto, la clasificación clásica de la enfermedad de Chagas, aunque útil, necesita abarcar un mayor número de situaciones para adaptarse a la realidad actual de la enfermedad.(32)

Clínicamente la fase aguda de la enfermedad de Chagas se caracteriza por síntomas leves e inespecíficos, tales como fiebre, astenia y malestar general que aparecen aproximadamente 1 semana después de la infección y que desaparecen aproximadamente 10 días después del inicio de los síntomas.(37) Puntualmente, se puede producir una lesión cutánea en el lugar de la inoculación que se conoce como chagoma de inoculación, si esta lesión aparece a nivel palpebral de forma unilateral recibe el nombre de “signo de Romana”. Las complicaciones graves en la fase aguda son anecdóticas, y se deben a cuadros de miocarditis o meningoencefalitis por *Trypanosoma cruzi*. Por regla general, la vía de adquisición de la infección no influye en la clínica de los pacientes, sin embargo estudios recientes han descrito mayores tasas de complicaciones graves en infecciones de adquisición oral.(3)

En la fase crónica los pacientes están generalmente asintomáticos (forma indeterminada). No obstante, un porcentaje variable de pacientes presentarán complicaciones cardíacas (40-60%) y/o digestivas (5-35%).(38) Estas complicaciones aparecen generalmente décadas después de la infección. El motivo por el cual algunos pacientes desarrollarán complicaciones no está dilucidado pero probablemente se deba a un conjunto de causas entre las que jugarían un papel relevante la predisposición genética de los pacientes, condicionantes propios del parásito y la interacción huésped-parásito. La

clínica, por lo tanto, en la fase crónica de la enfermedad estará definida por el tipo y el grado de complicación orgánica causada por la enfermedad de Chagas.

La mortalidad asociada a la enfermedad de Chagas está principalmente determinada por la afectación cardíaca. Con una cardiopatía chagásica establecida la mortalidad anual ronda el 4%, aunque depende de la gravedad de la misma. Además, una vez desarrollada una miocardiopatía dilatada secundaria a la enfermedad de Chagas con insuficiencia cardíaca asociada la mortalidad es del 84% a los 6 años, siendo incluso superior a otras causas de insuficiencia cardíaca tales como la de origen isquémico.(39)

## COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

### CARDIOMIOPATÍA CHAGÁSICA

La afectación cardíaca está presente en el 40-60% de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica.(40) Dentro de las complicaciones cardíacas secundarias a la enfermedad de Chagas existen diferentes grados de afectación. Para poder estratificar la afectación cardíaca existen numerosas clasificaciones, sin embargo, todas tienen en común la valoración de la conducción cardíaca, la estructura cardíaca y los síntomas del paciente.(41,42) A su vez estos parámetros tienen alteraciones heterogéneas y de diferentes grados de afectación, así por ejemplo en la valoración de la conducción cardíaca tanto un bloqueo de rama derecha como un bloqueo de tercer grado son alteraciones características de la enfermedad de Chagas, aunque sus implicaciones pronósticas son diferentes.(39)

El porcentaje de afectación cardíaca puede variar ampliamente en función de la población y las técnicas seleccionadas para su estudio. Como se ha comentado antes, factores relaciones con el parásito, el huésped y la interacción entre ambas determinan probablemente estas variaciones; a esto hay que sumarle las diferencias en la interpretación y clasificación de los pacientes. Resulta llamativo, que la misma población estudiada en países diferentes presente distintas tasas de complicaciones cardíacas. Concretamente, los pacientes estudiados en países endémicos tienen mayores tasas de cardiopatía que si son estudiados en países no endémicos. Analizando los estudios más detalladamente existen diferencias en el huésped como son la

edad de los pacientes, la posibilidad de reinfecciones o factores asociados con el riesgo cardiovascular que podrían contribuir a este fenómeno. Pero resulta evidente que estamos ante dos realidades diferentes, que necesitan de diferentes abordajes.(38,43,44)

La fisiopatogenia de la cardiopatía chagásica no se conoce enteramente, existen diversas hipótesis complementarias y no excluyentes que ayudan a explicar algunos aspectos de la misma.(45) A nivel inmunológico se produce, por un lado, una respuesta desproporcionada a los antígenos parasitarios que puede provocar inflamación y daño tisular irreversible en último lugar. El daño se produce de forma simultánea en la microvasculatura, en los miocardiocitos y en el tejido nervioso cardíaco, según que daño predomine las consecuencias cardíacas serán diferentes.(46–48) Otro fenómeno inmunológico que puede explicar el daño cardíaco es la mimetización antigénica que sugiere que la similitud antigénica entre el *Trypanosoma cruzi* y antígenos cardíacos produciría anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi* que podrían de forma colateral dañar estructuras cardíacas, causando principalmente trastornos del ritmo.(49) La hipótesis de la persistencia del parásito que a priori pudiera parecer contrapuesta, no es sino complementaria a las hipótesis inmunológicas. El parásito persistiría en el tejido cardíaco en forma de amastigote, estos amastigotes podrían a) bien infectar otras células utilizando mecanismos de comunicación intercelular, o b) transformarse en trypomastigotes sanguíneos destruyendo la célula huésped e invadiendo otras posteriormente, o c) las células citotóxicas del sistema inmune podrían detectar y destruir las células cardíacas infectadas. De esta forma, se causaría un daño directo del parásito en el tejido cardíaco o a través de una respuesta celular. Asimismo, la persistencia del parásito en el tejido cardíaco ayudaría a perpetuar los mecanismos inmunológicos comentados anteriormente. Tal y como hemos comentado anteriormente estas hipótesis todavía no han sido ratificadas con seguridad pero parece razonable pensar que la complementariedad de ambas es lo que más se ajusta a los hallazgos observados.(50)

A nivel clínico las primeras manifestaciones de la cardiopatía chagásica suelen ser las alteraciones de la conducción cardíaca que se observan en el

electrocardiograma, estando el paciente asintomático. Las alteraciones electrocardiográficas que se han asociado a la enfermedad de Chagas son (por orden de frecuencia): hemibloqueo anterior o posterior, bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventricular, bloqueos auriculoventriculares, alteraciones del ST, presencia de onda Q anómalas, bradicardia, bajo voltaje del QRS, arritmias auriculares. Otros trastornos eléctricos, más graves pero mucho menos frecuentes son las taquicardias ventriculares (sostenida o no sostenida) y la muerte súbita de origen cardíaco.(51)

También pueden existir alteraciones cardíacas estructurales que van desde zonas fibróticas o aneurismas apicales hasta la miocardiopatía dilatada cuya última consecuencia será la aparición de insuficiencia cardíaca. Ecocardiográficamente, la fracción de eyección deprimida, las alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica y el aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo son las principales alteraciones definitorias de cardiopatía chagásica. Los aneurismas apicales en pacientes originarios de zonas endémicas son muy sugestivos de enfermedad de Chagas con afectación cardíaca.(52)

Existen diferentes clasificaciones para estratificar a los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en función de la cardiopatía chagásica. Una de las más conocidas, es la clasificación de Kuschnir cuya estratificación tiene una correlación con la supervivencia de los pacientes. Esta clasificación se basa en la radiografía, el electrocardiograma y los síntomas. Otras clasificaciones más recientes introducen elementos como el ecocardiograma, la prueba de esfuerzo o la monitorización electrocardiográfica durante 24 horas. Las nuevas clasificaciones también se correlacionan con la supervivencia de los pacientes.(41,53) La necesidad de realizar ecocardiograma para tener un mejor conocimiento de la estructura cardíaca en los pacientes con enfermedad de Chagas es un tema controvertido, pues no se ha demostrado que aporte un beneficio en el seguimiento y pronóstico de los pacientes. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes en zona endémica tendrán un ecocardiograma normal.



El tratamiento de la cardiopatía chagásica se basa por una parte en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, de forma similar a como se haría si fuese de otra etiología; y en evitar la aparición de arritmias malignas o síncope cardíacos mediante la implantación de dispositivos de asistencia cardíacas o el uso de fármacos antiarrítmicos.(54) A día de hoy no existe consenso sobre si el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas con benznidazol o nifurtimox en los pacientes con cardiopatía chagásica establecida puede ayudar a estabilizar la progresión de la enfermedad cardíaca, y consecuentemente tener un impacto en la mortalidad.(55)

#### COMPLICACIONES DIGESTIVAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Las complicaciones digestivas de la enfermedad de Chagas pueden afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, aunque las localizaciones más frecuentemente afectadas son el colon y el esófago. El porcentaje de pacientes con afectación digestiva también es variable y oscila entre 5-35% en función de los trabajos publicados. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de complicaciones digestivas no son bien conocidos todavía. Al igual que ocurre con la afectación cardíaca, los estudios llevados a cabo en zona no endémica arrojan porcentajes de afectación inferiores a los estudios realizados en zonas endémicas.(38,56)

La desaparición progresiva del sistema nervioso entérico está detrás de los desórdenes de la motilidad intestinal y de la dilatación del tracto digestivo asociados a la enfermedad de Chagas. Los hallazgos más frecuentes en las pruebas complementarias son la acalasia, el retraso en el vaciamiento gástrico, alteraciones en el tránsito colónico y dilataciones colónicas.(57,58)

El estreñimiento es el síntoma más frecuente en los pacientes con enfermedad de Chagas y afectación colónica. En los estudios baritados generalmente se observan dilataciones colónicas, y en casos avanzados megacolon. Generalmente, las zonas del colon más afectadas son el recto y el sigma, mientras que zonas más proximales se afectan rara vez.(59) La destrucción del plexo entérico a nivel colónico provoca cambios similares a los que aparecen en la enfermedad de Hirschsprung, y que resultan en una ausencia del reflejo inhibitorio rectoanal. Los síntomas digestivos y las alteraciones estructurales encontradas en estudios baritados en la afectación colónica no siempre están asociados, así el número de alteraciones estructurales a nivel del colon es similar en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Estudios basados en

manometría anorrectal parece que tienen una mayor correlación con la sintomatología colónica.(60)

A nivel esofágico el principal síntoma que refieren los pacientes con afectación esofágica es la disfagia, y aparece una vez la estructura esofágica ha sido ampliamente dañada.(61) En pacientes no seleccionados se puede encontrar entre un 33-52% de síntomas del tracto digestivo superior mediante una entrevista dirigida, sin embargo muchos de estos síntomas son inespecíficos y no traducen patología esofágica secundaria a la enfermedad de Chagas.(62,63)

La dilatación esofágica que ocurre en los pacientes con enfermedad de Chagas es similar de la que ocurre en la acalasia idiopática, a excepción de algunas discrepancias observadas en el esfínter esofágico inferior.(64) El estudio del esófago en la enfermedad de Chagas se realiza utilizando principalmente estudios baritados. Estas exploraciones aportan datos sobre la estructura esofágica, y también pueden aportar información dinámica sobre la contractilidad esofágica, sin embargo lo hacen de manera grosera ignorando alteraciones sutiles de la contractilidad.(65) Otras pruebas diagnósticas como la manometría esofágica, a pesar de disponer de una resolución limitada, pueden ayudar a superar de forma parcial este inconveniente. Existen poco estudios que hayan estudiado la afectación esofágica en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con técnicas manométricas de alta resolución. Datos detallados obtenidos mediante esta exploración nos ayudarían a conocer la fisiopatogenia de la esofagopatía chagásica y a correlacionar las exploraciones actuales con los hallazgos de estas técnicas de alta definición.

#### PAPEL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La gran mayoría de pacientes con enfermedad de Chagas se diagnostican en la fase crónica. La enfermedad de Chagas en fase crónica se diagnostica en base a la positividad de dos pruebas serológicas con antígenos de *Trypanosoma cruzi* diferentes. El diagnóstico de enfermedad de Chagas en fase aguda se realiza puntualmente en casos de transmisión vectorial aguda, transmisión vertical, brotes debidos a alimentos contaminados, infecciones de laboratorio,

infección por derivados sanguíneos contaminados con *Trypanosoma cruzi*, infecciones por órganos contaminados con *Trypanosoma cruzi* o sospechas de reactivaciones en el caso de pacientes con inmunosupresión. En estos casos, el diagnóstico se base en la demostración del parásito en sangre periférica por métodos directos (microscopía con la ayuda de tinciones o técnicas de concentración) o por métodos indirectos (xenodiagnóstico, hemocultivos o biología molecular).(22)

Las técnicas de biología molecular que detectan el ácido desoxirribonucleico (ADN) del parásito en sangre periférica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) han mejorado el diagnóstico de los casos de Chagas agudo. Además ofrecen una herramienta para el seguimiento de los pacientes en fase crónica. El ADN del minicírculo del kinetoplasto, el ADN satélite o el ARN ribosomal son las dianas que se utilizan para la detección del parásito.(66) A día de hoy no se conoce con certeza la dinámica del parásito en sangre periférica en pacientes en fase crónica. Se ha observado que con los niveles actuales de sensibilidad es posible distinguir pacientes con parasitemias persistentemente positivas de pacientes con parasitemias persistentemente negativas, así como un subgrupo de pacientes en los que la parasitemia fluctúa entre la positividad y la negatividad. El significado clínico de este hallazgo se desconoce, sin embargo hay indicios que sugieren que la detección del parásito en sangre podría relacionarse con la probabilidad de padecer complicaciones orgánicas.(35) La detección del parásito en sangre periférica de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica mediante técnicas de biología molecular resulta positiva aproximadamente en el 40-70% de los pacientes dependiendo de los estudios analizados.(67) La variabilidad se podría explicar por la forma de procesar la muestra, el volumen a testar, por la diana elegida para amplificar, por las características diferenciales de los pacientes y por las diferentes cepas infectantes.

A pesar del gran avance de las técnicas de biología molecular en la enfermedad de Chagas, su valor en la práctica clínica habitual es escaso y se podría restringir al diagnóstico de enfermedades de Chagas agudas. Sin embargo, en el ámbito de la investigación se está utilizando como marcador de fracaso terapéutico en la evaluación de nuevos fármacos.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN FASE CRÓNICA

A continuación trataremos brevemente las opciones terapéuticas de la enfermedad de Chagas. El tratamiento tripanocida de la enfermedad de Chagas en la fase crónica es un tema que suscita un gran debate. A día de hoy todavía no existe un consenso sobre si se debe iniciar tratamiento. Aunque parece claro que los pacientes en fase crónica y forma indeterminada se podrían beneficiar del tratamiento, pues reduciría el riesgo de desarrollar complicaciones orgánicas, especialmente en pacientes por debajo de 50 años; en los pacientes que presentan complicaciones cardíacas la evidencia es contradictoria. Un subgrupo de pacientes en fase crónica que se beneficiaría del tratamiento son las mujeres en edad fértil, ya que el tratamiento en estas mujeres disminuye el riesgo de transmisión vertical, y por lo tanto es una medida que ayudaría a reducir nuevas infecciones de origen vertical.(13,33,36,55,68) A pesar de estas disensiones, la corriente mayoritaria es tratar a todos los pacientes menores de 50 años en fase crónica.(69) Los fármacos tripanocidas disponibles en la actualidad son el benznidazol y el nifurtimox.(70) Ambos tienen una buena tasa de curación en fase aguda, pero fracasan en un número no despreciable de pacientes en fase crónica. Por otro lado, su perfil de seguridad es pobre obligando a discontinuar el tratamiento en 6-40% de los pacientes tratados con nifurtimox y en un 7-30% para los pacientes tratados con benznidazol.(71,72) Así pues, el arsenal terapéutico en la infección por *T. cruzi* necesita de una actualización urgente, priorizando fármacos con mayor eficacia en la fase crónica de la enfermedad y con un buen perfil de seguridad. Otra vía de aproximación sería la redefinición de los esquemas terapéuticos actuales con el benznidazol y el nifurtimox ya que existe evidencia, en modelos murinos, que dosis inferiores del fármaco podrían tener tasas de curación y perfiles de seguridad más tolerables.(73)

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las pruebas complementarias que se realizan en los pacientes con enfermedad de Chagas tienen por objetivo evaluar la afectación orgánica causada por el *Trypanosoma cruzi*, ya que la sintomatología del paciente no es un buen marcador de afectación visceral.

Para la evaluación de la cardiopatía chagásica se utilizan el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax. El ecocardiograma es una prueba no invasiva, barata y sin radiación asociada que aporta, bajo la supervisión de un observador experto, información sobre la estructura y el

funcionamiento del corazón. El hallazgo de determinadas alteraciones en el ecocardiograma se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, la aplicación universal del ecocardiograma en todos los pacientes con enfermedad de Chagas es un tema que todavía no está aclarado. La mayor parte de los datos sobre su uso provienen de países endémicos para la enfermedad de Chagas. En países no endémicos se dispone de información muy limitada, y no existen recomendaciones claras.

Poder conocer cuál es la utilidad del ecocardiograma en nuestra población nos ayudaría a elaborar guías de práctica clínica y a optimizar los recursos disponibles.

Por otro lado, la valoración de la afectación digestiva se basa en la realización de pruebas baritadas y en la sintomatología del paciente. Sin embargo, muchos pacientes con síntomas no presentan alteraciones en las pruebas radiológicas. Es posible que las alteraciones radiológicas se produzcan cuando la afectación digestiva está muy evolucionada, y por lo tanto nuestra capacidad de actuación cuando conocemos el resultado es ya escasa. Los síntomas digestivos, por el contrario, son muy frecuentes en la población con enfermedad de Chagas en zona no endémicas, sin embargo su presencia no siempre está relacionada con complicaciones viscerales asociadas a la enfermedad de Chagas sino que tienen un origen funcional. Las técnicas manométricas de alta resolución a nivel digestivo nos aportan información del funcionamiento de los segmentos digestivos más accesibles, son técnicas muy sensibles y que se alteración precozmente en las patologías de la motilidad intestinal. El estudio de la patología esofágica mediante técnicas manométricas de alta resolución nos puede dar información sobre la fisiopatología de la esofagopatía en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en un área no endémica, y a su vez nos permitirá conocer el valor de las pruebas baritadas y la sintomalogía para la valoración de la esofagopatía.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### OBJETIVO PRINCIPAL

*Estudio cardiopatía chagásica*

Describir las anomalías presentes en el ECG y en el ecocardiograma de los pacientes con cardiopatía chagásica en un área no endémica.

#### *Estudio esofagopatía chagásica*

Describir los hallazgos en la manometría esofágica de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica y correlacionar los síntomas esofágicos con los parámetros y patrones de la manometría esofágica de alta resolución.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

##### *Estudio cardiopatía chagásica*

- Comparar diferentes sistemas de clasificación de la cardiopatía chagásica.
- Evaluar la utilidad de la edad, el sexo y el ECG para predecir las alteraciones ecocardiográficas
- Valorar la asociación entre la positividad de la RCP en sangre periférica con la cardiopatía chagásica.

##### *Estudio esofagopatía chagásica*

- Comparar los hallazgos manométricos de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con un grupo control con síntomas de pirosis.

#### MÉTODOS

##### POBLACIÓN A ESTUDIO

##### *Estudio cardiopatía chagásica*

En el primer estudio se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de enfermedad de Chagas en fase crónica visitados en la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional del Hospital Vall d'Hebron entre noviembre del 2007 y enero del 2014 y en la Unidad Internacional Metropolitana Nord de Santa Coloma entre noviembre 2009 y enero 2014.

Los criterios de inclusión eran:

- Edad superior a 17 años
- Diagnóstico de enfermedad de Chagas de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud.
- Disponer de un ecocardiograma transtorácico de 2 dimensiones.

Los criterios de exclusión eran:

- Factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, hipertensión arterial, alcoholismo, historia de coronariopatía o padecer una enfermedad cardiovascular no relacionada con la enfermedad de Chagas.
- Haber recibido tratamiento tripanocida independientemente de dosis y duración.

#### *Estudio de esofagopatía chagásica*

En este estudio se incluyeron pacientes consecutivos diagnosticados de enfermedad de Chagas en fase crónica en la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional del Hospital Universitario Vall d'Hebron entre mayo 2011 y abril 2012.

Los pacientes procedían del banco de sangre, de los centros de atención primaria, del programa de transmisión vertical de enfermedad de Chagas, de otros servicios del hospital, o bien, eran pacientes diagnosticados en la Unidad de Medicina Tropical como parte del programa de cribado de pacientes inmigrados.

Los criterios de inclusión eran:

- Edad igual o superior a 18 años
- Diagnóstico de enfermedad de Chagas de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud.
- Firma del consentimiento informado

Los criterios de exclusión eran:

- Haber recibido tratamiento tripanocida independientemente de dosis y duración.
- Estar embarazada
- Padecer una esofagopatía no relacionada con la enfermedad de Chagas.

Como grupo control se seleccionó un grupo de pacientes con pirosis a los se les había realizado una manometría de alta resolución en el Hospital Universitario Vall d’Hebron entre abril 2009 y abril 2012. La razón de seleccionar a un grupo de pacientes con pirosis radica en que este síntoma es el que con mayor frecuencia se encuentra en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica.

## DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

### *Estudio cardiopatía chagásica*

Estudio retrospectivo transversal de una cohorte de pacientes de dos Unidades de Salud Internacional y Medicina Tropical del PROSICS (Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud).

### *Estudio de esofagopatía chagásica*

Estudio prospectivo para la evaluación de una técnica diagnóstica (manometría de alta resolución) en la Unidad de Salud Internacional y Medicina Tropical del Hospital Vall d’Hebron perteneciente al PROSICS.

## PROCEDIMIENTOS

### *Común para ambos estudio*

#### Diagnóstico serológico en suero de los participantes.

El diagnóstico de enfermedad de Chagas se realizó de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de Salud.(22) En nuestro caso se basó en la positividad de dos tests serológicos tipo enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), uno de antígeno recombinante (Bioelisa Chagas, Biokit, Lliçà d’Amunt, Spain) y otro con antígeno crudo (Ortho *T. cruzi* ELISA, Jonhson & Jonhson, High Wycombe, United Kingdom). En el caso de obtener un resultado discordante, el suero se analizaba mediante una técnica casera



basada en el método Western Blot usando un lisado del epimastigote del *Trypanosoma cruzi*, y se asumía el resultado del Western Blot.(74)

#### Prueba de biología molecular en sangre periférica de los participantes.

Se estudió el ADN del *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica de los participantes mediante una RCP antes de realizar tratamiento tripanocida. La técnica de RCP se llevó a cabo siguiendo el protocolo desarrollado por Piron et al.(75) La evaluación del ADN solo se llevó a cabo en los participantes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

#### *Evaluación cardíaca*

A todos los pacientes se les preguntó por síntomas relacionados con síntomas cardíacos, y especialmente con síntomas de insuficiencia cardíaca. En base a las contestaciones los pacientes se clasificaron siguiendo la recomendación de la New York Heart Association (NYHA).

La cardiomegalia se evaluó mediante la realización de una radiografía simple anteroposterior en bipedestación. El criterio diagnóstico utilizado para definir cardiomegalia fue que la silueta cardíaca fuera superior al 50% de la amplitud del tórax.

Se realizó un ECG a los pacientes incluidos. En todos los registros electrocardiográficos se evaluaron 12 derivaciones. La duración de los electrocardiogramas fue de 10 a 30 segundos, y se realizaron tras al menos 5 minutos de descanso. Para la lectura de los electrocardiogramas se utilizó el Código modificado de Minnesota para la miocardiopatía chagásica.(51) Los ECG se evaluaron por dos médicos con experiencia en la lectura de ECG. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso entre los dos. Las alteraciones electrocardiográficas atribuidas a la enfermedad de Chagas fueron: bloqueo de rama derecha del haz de Hiss, hemibloqueo anterior, hemibloqueo posterior, bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss, extrasístolas ventriculares, ondas Q, cambios en el ST-T, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo auriculoventricular de segundo grado, bloqueo auriculoventricular de tercer

grado, bajo voltaje del QRS, bradicardia sinusal (menos de 50 latidos por minuto), fibrilación o flutter auricular o ritmo de marcapasos.

Todos los pacientes del estudio fueron evaluados mediante ecografía transtorácica en escala de grises y segundo armónico, realizada por un ecocardiografista experto. Para la realización de las ecografías se utilizó un sistema de ultrasonido comercial de alta calidad ((Vivid 7 and Vivid E9 [General Electric Vingmed, Horten, Norway])). Las dimensiones del ventrículo izquierdo, la aorta y la aurícula izquierda se obtuvieron usando el modo M. La fracción de eyección se calculó mediante el método biplano de Simpson, y la motilidad de la pared cardíaca se evaluó en las vistas del eje paraesternal corto, en la proyección de dos cámaras apical, en la proyección de cuatro cámaras y en proyección del eje largo. El mapa de flujo de colores y los registros de las ondas doppler pulsátiles y continuas se obtuvo de todos los pacientes. Los patrones de disfunción diastólica se dividieron en normal, alteración de la relajación (estadio I), pseudonormal (estadio II) y patrón restrictivo (estadio III). Los valores de normalidad aplicados fueron los facilitados por la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.(76)

La estratificación de los pacientes con miocardiopatía chagásica no está estandarizada y existen numerosas clasificaciones.(41,52,53) En nuestro estudio utilizamos la clasificación de Kuschnir que se basa en los resultados de la entrevista de síntomas, el ECG y la radiografía de tórax. Cualquier alteración en alguno de estos tres parámetros es considerado cardiopatía chagásica. De forma alternativa, creamos una clasificación (“clasificación Echostage”) basada en los hallazgos electrocardiográficos y en los hallazgos ecocardiográficos. De tal manera que los pacientes en el grupo 1 de la clasificación Echostage tienen un ECG y un ecocardiograma normal; los pacientes en el grupo 2 tienen alteraciones en el ECG con ecocardiograma normal; y por último los pacientes del grupo 3 tienen una alteración en el ecocardiograma, independientemente del resultado del ECG. El ecocardiograma se consideró alterado si la fracción de eyección era inferior al 50%, el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole era superior a 55 milímetros o si existían alteraciones de la contractilidad segmentales en ausencia de otro tipo de cardiopatía.

### *Evaluación esofágica*

A todos los pacientes se les realizó una entrevista personal mediante un cuestionario estandarizado y estructurado para evaluar los síntomas digestivos basada en los criterios de Roma III.(77) El cuestionario incluía los siguientes ítems: pirosis, disfagia a líquidos y sólidos, dolor torácico y regurgitación.

Todos los pacientes se sometieron a un esofagograma, cuyo resultado se evaluó utilizando la clasificación de Rezende.(78)

Los estudios manométricos se realizaron con manometría de alta resolución, consistente en un catéter en estado sólido con 36 sensores circunferenciales (cada uno de ellos con 12 puertos de entrada diferentes), separados por un 1 centímetro de distancia en la parte del catéter intracorporal (Sierra Scientific Instruments Inc., Los Ángeles, CA, USA). Antes de realizar la prueba los pacientes realizaban un ayuno de 8 horas. Cualquier fármaco que pudiera alterar la motilidad esofágica era suspendido con un mínimo de 1 semana de antelación.

El catéter se introducía por vía nasal, con el paciente en posición de sedestación, hasta que el sensor más distal se emplazaba de forma correcta en el estómago. Una vez colocado de forma correcta, se aseguraba la posición sujetando el catéter en la nariz por medio de esparadrapo. Posteriormente, el paciente se colocaba en posición de decúbito supino y tras permanecer 1 minuto en esta posición, favoreciendo la relajación y estabilización de la motilidad esofágica, se iniciaba el protocolo. Inicialmente, se realizaron mediciones de las presiones basales de los esfínteres. Durante estas mediciones se solicitaba al paciente que respirase con normalidad y no tragase. A continuación, se ofrecían al paciente un mínimo de 10 tragos de agua de 5 mililitros cada uno con una diferencia de 30 segundos entre ellos. Como prueba suplementaria, se solicitaba al paciente que realizara un trago múltiple rápido antes de la retirada del catéter. Los datos se analizaron utilizando un software específico (ManoView, Given Imaging, Yoqmean, Israel), siguiendo las indicaciones de Pandolfino et al.(79) Inicialmente, se caracteriza la unión esofagogástrica (EGJ). A continuación, se identificaban los límites proximal y distal como cambios incrementales abruptos en la

presión comparada con la presión intraesofágica y la presión intragástrica. Una vez identificados los parámetros anteriores, se registraba la presión de relajación integrada (IRP). Una presión de relajación integrada igual o inferior a 15 milímetros de mercurio (mmHg) se consideró normal. Las contracciones distales del cuerpo del esófago se analizaron con la generación de diagramas de contorno isobárico a 30mmHg. Los valores medios de las siguientes variables se registraron en todos los pacientes: presión basal del esfínter esofágico superior (UES; valores de normalidad: 34-104mmHg), presión de relajación del esfínter esofágico superior (valores de normalidad <12mmHg), velocidad del frente contráctil (CFV; valor de normalidad <9centímetros/segundo), contracción distal integrada (DCI; valor de normalidad 450-8000mmHg·segundo·centímetro) y la latencia distal (DL; valor de normalidad <4.5segundos).(80) El patrón global de motilidad se clasificó inicialmente siguiendo los criterios de la clasificación de Chicago 2012, siendo posteriormente revisados para adecuarlos a la publicación reciente de las nuevas guías.(81,82) Así pues, las principales categorías consideradas fueron trastornos con obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica (acalasia tipo I, II y III y obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica), trastornos mayores de la peristalsis (espasmos esofágicos distales, esófago hipercontráctil o en martillo neumático (“jackhammer esophagus”), ausencia de contractilidad o aperistalsis), trastornos menores de la peristalsis (motilidad inefectiva y peristalsis fragmentada) y finalmente motilidad esofágica normal.

Para evitar sesgos dependientes del observador, todos los resultados de la manometría de alta resolución se analizaron por separado por dos experimentados especialistas en enfermedades de la motilidad esofagogastrointestinal, que desconocían los síntomas y el status del paciente respecto a la enfermedad de Chagas. Las disensiones se discutían entre los dos observadores y se llegaba a un acuerdo por consenso.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de ambos estudios se analizaron utilizando el programa estadístico IBM SPSS Statistics (v.21.0.0.0). La representación de los datos se realizó con

la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas y con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

### **Estudio cardiopatía chagásica**

Para el análisis univariado de las variables cuantitativas utilizamos el método ANOVA y Kruskal-Wallis, y para las variables cualitativas se analizaron con el test Chi-cuadrado o el test de Fisher. Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado se analizaron mediante una regresión logística. El test fue considerado estadísticamente significativo si el valor p era  $< 0.05$ .

Por otro lado, seleccionamos variables fáciles de obtener como el género, la edad y las alteraciones del electrocardiograma, y evaluamos su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo como marcadores para predecir alteraciones ecocardiográficas asociadas a miocardiopatía chagásica. Para la edad se generó una curva ROC y el mejor punto de corte se escogió para cumplir los objetivos marcados.

### **Estudio de esofagopatía chagásica.**

Se utilizó una T de Student o una U de Mann-Whitney para el análisis de las variables cuantitativas y un test Chi-cuadrado o test de Fisher para las variables cualitativas, según procediera. Se consideraron los test como estadísticamente significativos cuando el valor p bilateral era  $< 0.05$ .

### **CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS, PROTECCIÓN Y AUTONOMÍA DE LOS PACIENTES**

La recogida de los datos se realizó de acuerdo con un cuestionario de recogida de datos establecido, el acceso a los datos solo lo realizaron los investigadores relacionados con el proyecto. El acceso a los datos se encuentra protegido físicamente mediante dos puertas cerradas con llave y un armario con llave (en el caso de los electrocardiogramas) e informáticamente mediante el uso de dos contraseñas (los archivos informáticos). Los datos de los pacientes se trataron según la legislación vigente (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos) y su reglamento de desarrollo (Real decreto 1720/2007, de 21 de diciembre).

Los datos de los pacientes fueron codificados de forma segura para evitar que pudieran ser identificados. La correlación entre el código del estudio de los pacientes y el número de historia del paciente solo es conocida por el investigador principal que tiene el listado custodiado, tal como se ha descrito anteriormente. Los datos de los pacientes no aparecerán en ninguna publicación ni comunicación de los resultados.

Los datos de los pacientes solo se han utilizado para la finalidad de este proyecto y su cesión ha sido voluntaria. Los pacientes pueden solicitar libremente la modificación de sus datos o la eliminación de los mismos contactando con el investigador principal, para tal efecto se les facilitó un número de teléfono y una dirección de correo electrónico, sin que ello repercuta negativamente en la calidad del proceso asistencial que recibe el paciente.

El estudio retrospectivo de cardiopatía chagásica recibió una exención de consentimiento informado por el Comité de Ética dado el esfuerzo desproporcionado que había que realizar para la obtención del mismo. En este estudio todos los procedimientos se realizaron de acuerdo al estándar de la práctica habitual.

En el estudio prospectivo de esofagopatía chagásica todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Los pacientes sometidos a la realización de una prueba extraordinaria (manometría de alta resolución) fueron debidamente informados de los riesgos de la prueba, y del carácter voluntario de la misma. Asimismo su negativa a realizarla no tuvo repercusión en el proceso asistencial habitual del paciente. Todos los procedimientos se realizaron en concordancia con los estándares éticos definidos en la Declaración de Helsinki revisada en 2013.

## RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de esta tesis en forma de artículos publicados en revistas internacionales de alto impacto.

### TRABAJO 1

TÍTULO:

**“Chagas Cardiomyopathy: Usefulness of EKG and Echocardiogram in a Non-Endemic Country”**

**“Miocardiopatía chagásica: Utilidad del ECG y el ecocardiograma en un país no endémico”**

**Autores:** Adrián Sánchez-Montalvá<sup>1</sup>, Fernando Salvador<sup>1</sup>, José Rodríguez-Palomares<sup>2</sup>, Elena Sulleiro<sup>3</sup>, Augusto Sao-Avilés<sup>1</sup>, Sílvia Roure<sup>4</sup>, Lluís Valerio<sup>4</sup>, Arturo Evangelista<sup>2</sup>, Israel Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tropical Medicine Unit, Infectious Disease Department. PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Hospital Universitario Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Cardiology Department, Cardiac Imaging Department, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Microbiology Department, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>North Metropolitan International Health Unit, PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Antecedentes: La enfermedad de Chagas es la principal causa de miocardiopatía en América Latina. Los movimientos migratorios han extendido la enfermedad a zonas del mundo donde antes no existía. Sin embargo, existe una escasez de información sobre la miocardiopatía chagásica y la utilidad del ecocardiograma en países no endémicos.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas en dos centros de Salud Internacional y Patología Importada de Barcelona. Se recogieron los datos de la anamnesis, exploración física, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma bidimensional. Los pacientes se estratificaron según la presencia de afectación cardíaca siguiendo la clasificación de Kuschnir y una combinación de criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos. El ADN del *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica se evaluó en los pacientes antes de recibir tratamiento tripanocida.

Resultados: Se seleccionaron 485 pacientes de ambos centros. Los pacientes eran principalmente de Bolivia (459; 94.6%). Ciento cuarenta y tres pacientes (31.5%) tenían al menos una alteración en el electrocardiograma. Veintisiete pacientes (5.3%) tenían una alteración en el ecocardiograma. Los pacientes con alteraciones ecocardiográficas eran mayores (47 (IQR 38–57) years vs 41 (IQR 38–57) years);  $p = 0.019$  y principalmente hombres (66.7% vs 29.7%);  $p < 0.001$ ). Dentro de las variables ecocardiográficas, la disfunción diastólica se asoció con mayor miocardiopatía chagásica. En el análisis multivariado, las alteraciones en el electrocardiograma y el género estaban asociados con alteraciones en el ecocardiograma. Se puede prescindir del ecocardiograma en los varones por debajo de 30 años y en las mujeres por debajo de 45 años con electrocardiograma normal ya que la probabilidad de hallar alteraciones ecocardiográficas es mínima. No se observó una asociación entre el DNA del *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica y la afectación cardíaca.

Conclusión: La proporción de miocardiopatía chagásica en la población estudiada es baja. El sexo y la edad son determinantes importantes para el desarrollo de miocardiopatía chagásica, y junto con los hallazgos del electrocardiograma deberían guiar la indicación para la realización del ecocardiograma.

**Trabajo publicado en:** PLoS One. 2016; 11: e157597.



## TRABAJO 2

### TÍTULO:

**“High Resolution Esophageal Manometry in Patients with Chagas Disease: A Cross-Sectional Evaluation”**

**“Manometría de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas: Estudio transversal”**

**Autores:** Adrián Sánchez-Montalvá<sup>1</sup>, María Moris<sup>2</sup>, Marianela Mego<sup>2</sup>, Fernando Salvador<sup>1</sup>, Anna Accarino<sup>2</sup>, Kathleen Ramírez<sup>3</sup>, Fernando Azpiroz<sup>2</sup>, Antonio Ruiz-de-Leon<sup>4</sup>, Israel Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Department, Tropical Medicine Unit, PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Vall d’Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Digestive System Research Unit, Vall d’Hebron University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Department of Radiology, Vall d’Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, Spain.

Antecedentes: La afectación gastrointestinal afecta al 30-40% de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. Los síntomas esofágicos aparecen generalmente cuando el daño estructural está bien establecido. Existe poca información sobre la utilidad de la manometría de alta resolución para la identificación temprana de afectación esofágica.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio transversal en el Hospital Universitario Vall d’Hebron (Barcelona, España) entre mayo del 2011 y abril del 2012. Se reclutaron pacientes consecutivos diagnosticados de enfermedad de Chagas en

fase crónica y sin historia de tratamiento tripanocida. Se realizó un cuestionario estructurado sobre síntomas digestivos, un esofagograma baritado (según la clasificación Rezende) y una manometría esofágica de alta resolución. Se incluyó un grupo control de pacientes con pirosis a los que se les realizó una manometría de alta resolución.

Resultados: De los 73 pacientes que consintieron participar 62 completaron el protocolo de evaluación. La mediana de edad de los pacientes en el grupo de Chagas fue de 37 (IQR 32-45) años. Cuarenta y dos (67.7%) pacientes eran mujeres. Veintisiete (43.5%) pacientes explicaron síntomas esofágicos, siendo la pirosis el más frecuente. El esofagograma fue anormal en 5 (8.77%) de los pacientes. La manometría de alta resolución en el grupo de pacientes con enfermedad de Chagas mostró un patrón de motilidad patológico en 14 (22.6%) pacientes. Sin embargo, todos ellos tenían trastornos menores del peristaltismo (13 pacientes con motilidad inefectiva y 1 con peristalsis fragmentada). La hipotonicidad del esfínter esofágico inferior fue más frecuente en el grupo con enfermedad de Chagas que en el grupo control (21% vs 3.3%;  $p < 0.01$ ). El esfínter esofágico superior fue hipertónico en 22 (35.5%) de los pacientes e hipotónico en 1 paciente. Cuando comparamos parámetros manométricos específicos o patrones manométricos en los pacientes con enfermedad de Chagas con la presencia de síntomas o el resultado del esofagograma no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa, excepto en la latencia distal.

Conclusión: La afectación esofágica medida por manometría de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en nuestra cohorte es del 22.6%. Todos los pacientes con alteraciones esofágicas por manometría de alta resolución tenían alteraciones menores de la peristalsis. Los síntomas y el esofagograma no se correlacionaron con los hallazgos de la manometría esofágica de alta resolución.

**Trabajo publicado en:** PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10: e4416.

RESEARCH ARTICLE

# ChagasCardiomyopathy: Usefulness of EKG and Echocardiogram in a Non-Endemic Country

Adrián Sánchez-Montalvá<sup>1\*</sup>, Fernando Salvador<sup>1</sup>, José Rodríguez-Palomares<sup>2</sup>, Elena Sulleiro<sup>3</sup>, Augusto Sao-Avilés<sup>1</sup>, Sílvia Roure<sup>4</sup>, Lluís Valerio<sup>4</sup>, Arturo Evangelista<sup>2</sup>, Israel Molina<sup>1</sup>

**1** Tropical Medicine Unit, Infectious Disease Department, PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **2** Cardiology Department, Cardiac Imaging Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Microbiology Department, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** North Metropolitan International Health Unit, PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

\* [adsanche@vhebron.net](mailto:adsanche@vhebron.net)



**OPEN ACCESS**

Citation: Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Rodríguez-Palomares J, Sulleiro E, Sao-Avilés A, Roure S, et al. (2016) ChagasCardiomyopathy: Usefulness of EKG and Echocardiogram in a Non-Endemic Country. PLoS ONE 11(6): e0157597. doi:10.1371/journal.pone.0157597

Editor: Manuel Portolés, Hospital Universitario LA FE, SPAIN

Received: January 19, 2016

Accepted: May 31, 2016

Published: June 16, 2016

Copyright: © 2016 Sánchez-Montalvá et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Due to ethical restrictions and potentially-identifying patient information, data is available upon request to the corresponding author.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Abbreviations:** CD, Chagasdisease; EKG, Electrocardiogram; PCR, Polymerase chain reaction; CC, Chagascardiomyopathy; DNA, deoxyribonucleic

## Abstract

### Background

Chagas disease (CD) is a major cause of cardiomyopathy in Latin America, and migration movements have now spread the disease worldwide. However, data regarding Chagascardiomyopathy (CC) and the usefulness of echocardiography in non endemic countries are still scarce.

### Methods and results

We selected 485 patients in the chronic phase of CD from two Spanish settings. Data from physical examination, electrocardiogram (EKG), x-ray, and two dimensional transthoracic echocardiogram were recorded. *Trypanosoma cruzi* DNA was assessed by PCR in peripheral blood. Patients were stratified according to the Kuschnir classification and a combination of echocardiogram and electrocardiogram findings. Patients mainly came from Bolivia (459; 94.6%). One hundred and forty three patients (31.5%) had at least one electrocardiogram abnormality. Twenty seven patients (5.3%) had an abnormal echocardiography. Patients with abnormal echocardiography were older (47 (IQR 38–57) years vs 41 (IQR 38–57) years);  $p = 0.019$  and there was a greater proportion of males (66.7% vs 29.7%);  $p < 0.001$ ). Among echocardiographic variables, diastolic dysfunction was associated with poor cardiac status. In the multivariate analysis, abnormal EKG and gender were associated with abnormal echocardiography. Echocardiography may be spared for males under 30 and females under 45 years old with normal EKG as the likelihood of having an abnormal echocardiography is minimal. Association between *T. cruzi* DNA in the peripheral blood and cardiac involvement was not observed.

acid; 2D-TTE, two dimensional transthoracic echocardiogram; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; NYHA, New York Heart association; AV, atrioventricular; EF, ejection fraction; IQR, interquartile range; LVEDD, left ventricular end diastolic diameter.

## Conclusion

CC rates in the studied population are low. Age and sex are important determinants for the development of CC, and with the EKG should guide echocardiogram performance.

## Introduction

Chagas disease (CD) is an infection caused by the haemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*. It is a major health issue in Latin America, where the disease is endemic. It affects 8 million people worldwide and 25 million remain at risk.[1] CD causes 10000 casualties every year. The global costs are estimated at 7.19 billion dollars per year, mainly due to lost productivity from cardiovascular complications.[2] CD is considered a neglected disease, as poverty is a significant determinant in contracting the disease and it has received little attention from research. Lately, migratory flows have spread the disease worldwide, the majority of cases outside the endemic countries being found in The United States of America and Spain. It is estimated that approximately 43000 migrants infected with *T. cruzi* are living in Spain.[3]

After an acute phase characterized by mild symptoms, *T. cruzi* infected patients enter a chronic phase that usually lasts decades. According to clinical symptoms, physical signs and additional diagnostic tests, the patients are classified in the indeterminate, cardiac or digestive form. In the indeterminate form, patients are asymptomatic, have a normal electrocardiogram (EKG) and no evidence of cardiomegaly. Cardiac involvement is variable among regions; however, 40–60% of the patients will develop cardiac complications.[4,5] Most patients are diagnosed during the chronic phase. Although high parasitemia exists during the acute phase of the disease, severe myocardial involvement is rare, but fatal if present. In the chronic phase parasitemia is present in approximately 60% of the patients.[6] However, whether *T. cruzi* polymerase chain reaction (PCR) is associated with progression to cardiac involvement is still under discussion.[7,8]

Death in CD patients occurs mainly because of electrical disturbances or cardiac failure related to dilated cardiomyopathy.[9] Once cardiac damage is presented, the mortality rate for the next 7.9 years is 30.7%,[10] outranging the mortality of other causes of heart failure.[11]

Several criteria exist to define Chagas cardiomyopathy (CC). Classical criteria were based on EKG abnormalities, thorax x-ray and symptoms.[12] EKG readings and symptoms are not always easy to interpret and can lead to the misclassification of patients. To avoid mistakes in EKG, reading protocols advising how to read EKG in CC have been performed;[13] however, difficulties may persist. New criteria also include echocardiographic parameters to define CC. [14] Patients classified as having CC have a different mortality risk depending on which parameter they have altered.[10]

The objectives of our study are: a) to describe the EKG and echocardiography abnormalities in CC in a non-endemic area, b) to compare different CC classification methods, c) to assess the usefulness of age, gender and EKG to predict echocardiography abnormalities and d) to assess the association between PCR positivity and CC.

## Methods

### Study population

Consecutive CD patients attending the Tropical Medicine Unit of the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona) between November 2007 and January 2014 and the North Metropolitan

International Health Unit (Santa Coloma) between November 2009 and January 2014 were assessed with a full medical history and demographic characteristics, physical examination, 12-lead electrocardiography, chest x-ray and a two-dimensional transthoracic echocardiogram (2D-TTE).

Inclusion criteria included a minimum age of 17 years old, confirmed diagnosis of CD and having a 2D-TTE performed. Patients with diabetes mellitus, hypertension, alcoholism, cardiac ischemic history or other cardiovascular diseases were excluded. Patients previously treated with benznidazole or nifurtimox were also excluded.

Diagnosis of CD was based on two positive serological enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests, one with recombinant antigen (Bioelisa Chagas, Biokit, Lliçà d'Amunt, Spain) and the other with crude antigen (Ortho *T. cruzi* ELISA, Jonhson & Jonhson, High Wycombe, United Kingdom). If discordant results were obtained, sera was tested by a in-house Western Blot method using a lysate from *T. cruzi* epimastigote to confirm the diagnosis.[15] Furthermore, *T. cruzi* DNA was assessed in the peripheral blood by qualitative PCR before initiating treatment with benznidazole. PCR assay was performed according to Piron et al[16]. *T. cruzi* DNA is not currently used in the diagnosis process of patients with CD, but it is used with research purposes. The *T. cruzi* DNA assessment was only performed in the patients attended at the Tropical Medicine Unit of the Vall d'Hebron University Hospital.

### Cardiac assessment

Patients were asked for symptoms of cardiac failure. New York Heart Association (NYHA) staging was recorded in all patients. Cardiomegaly was considered when the cardiac silhouette in the thorax X-ray was bigger than 0.5 of the amplitude of the thorax.

All 12 lead EKG recordings lasted between 10 and 30 seconds and were performed after at least 5 minutes of inactivity. The modified Minnesota code adapted for CD was used to evaluate electrocardiographic abnormalities.[13] EKGs were read by two well-trained physicians; if any disagreement arose, a final decision was reached by consensus between both. EKG abnormalities considered to be attributed to CD were: isolated right bundle branch block, isolated left anterior fascicular block, isolated left posterior fascicular block, left bundle branch block, premature ventricular contraction, Q waves, ST-T changes, first or second degree atrioventricular (AV) block, complete AV block, low QRS voltage, sinus bradycardia <50 beats per minute, atrial fibrillation or flutter, and pacemaker rhythm.

All patients underwent a comprehensive grey-scale second-harmonic 2D-TTE performed by an experienced echocardiographer using high-quality commercially available ultrasound systems (Vivid 7 and Vivid E9 [General Electric Vingmed, Horten, Norway]). Left ventricular, aortic and left atrial dimensions were obtained using the M mode convention. The ejection fraction (EF) was calculated using the biplane Simpson's method, and wall motion was assessed in the parasternal short-axis and the apical two-chamber, four-chamber, and long-axis views. Colour flow mapping and pulsed and continuous wave Doppler recordings were obtained in all subjects. Diastolic function patterns were divided into normal, impaired relaxation (stage I), pseudonormal (stage II) and restrictive pattern (stage III). Normal reference values were considered according to the guidelines of the European Association of Cardiovascular Imaging.[17]

There are many classifications to stratify CC.[12,18,19] In our study patients with CD were classified according to the EKG, NYHA, and thorax x-ray results, as defined by Kuschnir.[12] In this classification abnormalities of the EKG that have been described above or cardiac enlargement by thorax-ray or signs and symptoms of heart failure are considered as definitive CC. Alternatively, patients were also classified in three groups (echostage classification) according to the EKG and echocardiographic findings. Patients in group 1 had normal EKG

and normal echocardiography, patients in group 2 had EKG abnormalities and normal echocardiography and patients in group 3 had impaired echocardiography, irrespective of EKG findings. Echocardiography was considered abnormal if EF <50% or left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) > 55mm or a segmental contractile impairment was present.

### Statistical analysis

Data were analyzed with IBM<sup>1</sup> SPSS<sup>1</sup> Statistics (v.21.0.0.0) software. Median and interquartile range (IQR) were calculated for quantitative variables, while frequencies and percentages were calculated for qualitative variables. Univariate analysis was performed using ANOVA and Kruskal-Wallis for quantitative variables and Chi-square test or Fisher's test for qualitative variables. Statistically significant variables within the univariate analysis were then analyzed in a multivariate logistic regression test if they were considered clinically relevant. Additionally, patients were divided according to pretreatment *T. cruzi* PCR results and association with defined variables was performed. Tests were considered significant when the p-value was < 0.05.

We selected easily obtainable criteria like gender, age and any EKG alteration, and evaluated sensitivity, specificity and positive and negative predictive values as markers of regional contractile impairment, low EF, and high LVEDD. A receiver operating characteristic (ROC) curve was depicted for the age according to gender to obtain the best cutoff point.

### Ethical considerations

The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Vall d'Hebron Hospital (Barcelona, Spain) and procedures were carried out in accordance with the ethical standards laid down in the Helsinki Declaration as revised in 2000. Given the retrospective nature of the study and the number of patients involved a waiver was agreed by the Ethical Review Board. All procedures of the study were done as standard clinical practice. The information of the patients was anonymized and de-identified prior to analysis.

### Results

A total of 485 out of 771 patients fulfilled the inclusion criteria. Three hundred and seventy five (77.32%) patients were from the Tropical Medicine Unit of the Vall d'Hebron University Hospital and 110 (22.68%) patients were from the North Metropolitan International Health Unit. Patients chiefly came from Bolivia (459 patients, 93.6%) with 9 (1.9%) from Argentina (other nationalities are shown in [Table 1](#)). The median age was 39 (IQR 31–46.5) years old. One hundred and fifty four (31.8%) patients were male. The mean time of residence in the country before diagnosis was 6 (IQR 4–7) years. Other baseline characteristics are shown in [Table 1](#). Most of the patients were classified as Kuschnir stage 0 or I. Only 9 (2.6%) patients had heart failure and were categorised as Kuschnir stage III.

Nearly 32% of the patients had at least one alteration on the EKG related to CC. The most frequent EKG findings were left anterior fascicular block, right bundle branch block, and bradycardia ([Table 2](#)). Only one patient presented with a left bundle branch block. There were 6 (1.2%) patients with pacemakers. More than one EKG abnormality was present in 45 (9.9%) patients.

Left ventricular systolic dysfunction was found in 11 (2.3%) patients. Mild or Moderate dysfunction, defined as EF between 30% and 50%, was present in 9 (72.72% of the patients with left ventricular systolic dysfunction) patients, and 2 patients showed EF below 30%. The main parameters of the echocardiographic data are depicted in [Table 3](#).

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n = 485).

|  |                     |
|--|---------------------|
| Age (years)  | 39 (31–46.5)        |
| Gender (male)  | 154 (31.8%)         |
| BMI  | 26.87 (24.43–30.25) |
| Years in Spain before diagnostic                         | 6 (4–7)             |
| Nationality  |                     |
| Bolivia  | 459 (94.6%)         |
| Argentina  | 9 (1.9%)            |
| Ecuador  | 5 (1%)              |
| Paraguay   | 3 (0.6%)            |
| Honduras   | 2 (0.4%)            |
| Venezuela  | 2 (0.4%)            |
| Others   | 3 (0.6%)            |
| <i>Trypanosoma cruzi</i> PCR before treatment (positive) | 128 (42.2%)         |
| Cardiac characteristics                                  |                     |
| Cardiomegaly   | 16 (4.2%)           |
| Heart failure  | 9 (1.8%)            |
| NYHA I   | 4 (0.8%)            |
| NYHA II  | 4 (0.8%)            |
| NYHA III   | 1 (0.2%)            |
| NYHA IV  | 0                   |
| Pacemaker carrier  | 6 (1.2%)            |
| Abnormal EKG   | 143 (31.5%)         |
| Abnormal echocardiography                                | 27 (5.6%)           |
| Kuschnir classification                                  |                     |
| 0  | 233 (67.0%)         |
| I  | 98 (28.2%)          |
| II   | 8 (2.3%)            |
| III  | 9 (2.6%)            |
| Echostage classification                                 |                     |
| Normal EKG and normal echocardiography                   | 302 (66.4%)         |
| Abnormal EKG and normal echocardiography                 | 126 (27.7%)         |
| Abnormal echocardiography                                | 27 (5.9%)           |
| Chagas cardiomyopathy by EKG or echocardiography         |                     |
| Normal EKG and echocardiography                          | 302 (66.4%)         |
| Abnormal EKG or echocardiography                         | 153 (33.6%)         |

Note: categorical data are shown as total number (frequencies) and quantitative data are shown as median (interquartile range). BMI: body mass index; PCR: Polymerase Chain Reaction; EKG: electrocardiogram.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t001

Eight patients, six of whom were male, had normal EKG, while the echocardiography was compatible with CC. Two patients had regional contractile impairments, four had enlargement of the left ventricle and two had an EF between 45–50%.

Patients with abnormal echocardiography (define by define by EF <50% LVEDD > 55mm or segmental contractile impairment) were older (47 years (IQR 38–57) vs 41 years (IQR 35–50) p = 0.019) and more likely to be male (66.7% vs 29.7%; p<0.001) than patients with normal echocardiography. Most of these patients (69.2%) had an abnormal EKG compared with 29.2% of the patients with normal echocardiography (p<0.001. Further, patients with more EKG

Table 2. EKG findings in the study population (n = 453).

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| Heart rate <50bpm            | 23 (5.1%)  |
| Atrial fibrillation          | 3 (0.7%)   |
| Atrial extrasystole          | 5 (1.1%)   |
| First degree block           | 16 (3.5%)  |
| QTc impairment               | 15 (3.3%)  |
| Right bundle branch block    | 27 (6%)    |
| Anterior hemiblock           | 80 (17.8%) |
| Posterior hemiblock          | 3 (0.7%)   |
| Left bundle branch block     | 1 (0.2%)   |
| Ventricular extrasystole     | 2 (0.4%)   |
| Mobitz I                     | 0          |
| Mobitz II                    | 0          |
| Third degree block           | 1 (0.2%)   |
| Left ventricular hypertrophy | 3 (0.7%)   |
| Low voltage                  | 9 (2%)     |
| T-ST alterations             | 9 (2%)     |
| Q wave                       | 2 (0.4%)   |

Note: categorical data are shown as total number (frequencies). QTc: Corrected QT Interval.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t002

Table 3. Baseline echocardiographic characteristics of the study population n = 485.

|   |             |
|---|-------------|
| Left ventricular end-diastolic diameter >55mm n = 484 | 16 (3.3%)   |
| Left ventricular end-systolic diameter >40mm n = 468  | 9 (1.9%)    |
| Septum thickness >10mm n = 481                        | 122 (25.4%) |
| Posterior wall thickness >10mm n = 481                | 72 (14.9%)  |
| Left atrium diameter >40mm n = 464                    | 96 (20.7%)  |
| LVEF < 50% n = 484                                    | 11 (2.3%)   |
| Segmental contractile impairment n = 485              | 10 (2.1%)   |
| TAPSE <16mm n = 376                                   | 4 (1.1%)    |
| Deceleration time <120ms n = 311                      | 7 (2.3%)    |
| Pulmonary arterial pressure >40mmHg n = 257           | 3 (1.2%)    |
| Pulmonary acceleration time <100ms n = 356            | 14 (3.9%)   |
| Diastolic dysfunction n = 476                         |             |
| Normal diastolic function                             | 373 (78.4%) |
| Impaired relaxation                                   | 97 (20.4%)  |
| Pseudonormal  | 6 (1.3%)    |
| Reversible restrictive                                | 0           |
| Fixed restrictive                                     | 0           |
| Aneurysm n = 485                                      | 10 (2.1%)   |
| Global hypocontractibility n = 485                    | 1 (0.2%)    |
| Interventricular septum anomalous movement n = 485    | 5 (1%)      |

Note: categorical data are shown as total number (frequencies). LVEF: left ventricular ejection fraction; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t003



Table 4. EKG abnormalities by abnormal echocardiography (define by EF <50% LVEDD > 55mm or segmental contractile impairment).

|                            | Abnormal echocardiography n = 27 | Normal echocardiography n = 458 | P      | Multivariate analysis |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------|-----------------------|
| Sinus rhythm               | 21 (84%)                         | 426 (99.5%)                     | <0.001 |                       |
| Right bundle branch block* | 5 (21.7%)                        | 22 (5.2%)                       | 0.001  |                       |
| Anterior hemiblock*        | 7 (30.4%)                        | 73 (17.1%)                      | 0.155  |                       |
| Posterior hemiblock*       | 1 (4.3%)                         | 2 (0.5%)                        | 0.146  |                       |
| Left bundle branch block*  | 0                                | 1 (0.2%)                        | 0.99   |                       |
| Ventricular extrasystoles* | 1 (4.3%)                         | 1 (0.2%)                        | 0.1    |                       |
| Third degree block†        | 1 (4.2%)                         | 0                               | 0.053  |                       |
| Low Voltage*               | 2 (8.7%)                         | 7 (1.6%)                        | 0.072  |                       |
| Pacemaker weaver           | 4 (14.8%)                        | 2 (0.4%)                        | <0.001 |                       |
| QTc impairment*            | 2 (8.7%)                         | 13 (3.1%)                       | 0.142  |                       |
| QRS impairment*            | 5 (21.7%)                        | 25 (5.9%)                       | 0.003  |                       |
| Prolonged QRS or pacemaker | 8 (30.8%)                        | 26 (6.1%)                       | <0.001 |                       |
| Bradycardia*               | 5 (21.7%)                        | 18 (4.2%)                       | <0.001 |                       |
| First degree block         | 2 (8%)                           | 14 (3.3%)                       | <0.001 |                       |
| ST-T abnormalities         | 1 (4.2%)                         | 6 (1.4%)                        | 0.320  |                       |
| Q wave*                    | 1 (4.2%)                         | 1 (0.2%)                        | 0.102  |                       |
| Abnormal EKG‡              | 18 (69.2%)                       | 125 (29.2%)                     | <0.001 | 4.11 (1.7–9.9)        |
| Age (>45ys) ‡              | 16 (59.3%)                       | 183 (40%)                       | 0.048  | 1.7 (0.74–3.94)       |
| Gender male‡               | 18 (66.7%)                       | 136 (29.7%)                     | <0.001 | 3.66 (1.55–8.63)      |

Note: All data are categorical and reported as total number (frequencies). QTc: Corrected QT Interval.

\*In the ejection fraction (EF) <50% group, these parameters could not be evaluated in 2 patients, one with third degree block and other with pacemaker ventricular rhythm.

†This parameter could not be evaluated in one patient with pacemaker ventricular rhythm.

‡Gender and abnormal EKG were selected among significant variables.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t004

abnormalities presented abnormal echocardiography in a higher proportion. In the multivariate model (Table 4), maleness and abnormal EKG were strong predictors of abnormal echocardiography.

The association between the three different classifications and echocardiographic, demographic and clinical variables is shown in Table 5. LVEDD, EF, and segmental contractile impairment showed a significant correlation with the Kuschnir classification ( $p < 0.001$ ). Diastolic dysfunction was also more frequent among patients with a worse Kuschnir classification ( $p = 0.005$ ). Similar results were obtained when patients were classified by the echostage. A higher rate of CC was also associated with male and elderly patients. It is worth noting that 11.7% of the male patients had CC when defined by echocardiographic criteria, compared with 2.7% of the female patients.

We analyzed the best combination of criteria for ruling out echocardiographic impairment using the ROC curve (age) and EKG abnormality parameter. In the case of females, being older than 45 years old or having any EKG abnormality has a negative predictive value of 100%. In the case of males you need to set the minimum age to 30 or have any EKG abnormalities to achieve the same negative predictive value. More information is shown in Table 6.

T. cruzi DNA PCR before the initiation of treatment was available in 303 patients. It resulted positive in 128 (42.2%) patients. No association was found between a positive PCR result and cardiac involvement (Table 5).

Table 5. Echocardiographic and epidemiological variables according to Kuschnir classification, echostage classification and echocardiographic/electrocardiographic parameters.

|               | Kuschnir<br>0 N = 233 | Kuschnir I<br>N = 98 | Kuschnir II<br>N = 8 | Kuschnir III<br>N = 9 | P<br>value | Echostag I<br>N = 302 | EchostagII<br>N = 126 | EchostagIII<br>N = 27 | P<br>value | noCC<br>n = 302 | CC<br>n = 153   | P<br>value |
|---------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-----------------|-----------------|------------|
| Age           | 36 (30–44)            | 41 (36–47)           | 49.5 (45–56) (10.27) | 53(38.5–68.5)         | <0.001     | 37 (31–44)            | 42 (36–49)            | 45 (35.25–50.75)      | <0.001     | 37 (31–44)      | 42 (36–49)      | <0.001     |
| Gender (male) | 58 (24.9%)            | 42 (42.9%)           | 4 (50%)              | 5 (55.6%)             | 0.01       | 75 (24.8%)            | 53 (42.1%)            | 15 (75%)              | <0.001     | 75 (24.8%)      | 71 (46.4%)      | <0.001     |
| NYHA 0        | 233 (100%)            | 98 (100%)            | 8 (100%)             | 0                     | <0.001     | 302 (100%)            | 125(99.2%)            | 19 (70%)              | <0.001     | 302 (100%)      | 144 (94.%)      | <0.001     |
| Cardiomegaly  | 0                     | 0                    | 8 (100%)             | 8 (100%)              | <0.001     | 1 (0.4%)              | 5 (5.1%)              | 9 (42.9%)             | <0.001     | 1 (0.4%)        | 14 (11.8%)      | <0.001     |
| LVEDD         | 46 (43–49)            | 48 (43–48)           | 52 (46–52)           | 61 (53–65)            | <0.001     | 46 (43–49)            | 48 (45–50)            | 56 (49–58)            | <0.001     | 46 (43–49)      | 48.5 (45–52)    | <0.001     |
| LVESD         | 29 (26–31)            | 30 (28–33)           | 32 (31–34)           | 46 (37–52)            | <0.001     | 29 (26–31)            | 30 (28–33)            | 37 (35–41)            | <0.001     | 29 (26–31)      | 31 (29–33)      | <0.001     |
| ST            | 9 (8–10)              | 10 (9–11)            | 11 (9–12)            | 10 (9–13)             | <0.001     | 9 (8–10)              | 10 (8–11)             | 10 (9–11)             | <0.001     | 9 (8–10)        | 10 (9–11)       | <0.001     |
| PT            | 9 (8–10)              | 9 (8–10)             | 10 (9–11)            | 10 (9–11)             | 0.01       | 9 (8–10)              | 9 (8–10)              | 9.5 (9–10)            | 0.03       | 9 (8–10)        | 9 (8–10)        | 0.012      |
| LAD           | 36 (33–39)            | 38 (34–40)           | 42 (37–45)           | 44 (40–50)            | <0.001     | 36 (33–40)            | 38 (34–40)            | 42 (40–44)            | <0.001     | 36 (33–42)      | 39 (34–41)      | <0.001     |
| EF            | 62 (59–66)            | 62 (59–66)           | 60 (59–65)           | 44 (31–51)            | <0.001     | 62 (59–66)            | 62 (59–66)            | 53 (47–61)            | <0.001     | 62 (59–66)      | 62 (57–64)      | 0.18       |
| TAPSE         | 24 (22–26)            | 23 (21–26)           | 25 (21–29)           | 20 (16–27)            | 0.66       | 24 (22–26)            | 23 (21–26)            | 23.5(20–27)           | 0.72       | 24 (22–26)      | 23 (21–26)      | 0.71       |
| E' velocity   | 0.8 (0.7–0.9)         | 0.7(0.6–0.8)         | 0.6 (0.5–0.9)        | 0.8 (0.5–1)           | 0.01       | 0.8 (0.72–0.90)       | 0.75 (0.69–0.90)      | 0.725 (0.64–0.80)     | <0.001     | 0.8 (0.72–0.90) | 0.7 (0.67–0.88) | <0.001     |
| DT            | 199 (167–225)         | 193 (166–240)        | 205 (159–213)        | 175 (160–239)         | 0.72       | 198 (167–222)         | 193.5 (167–238)       | 219 (179–265)         | 0.24       | 198 (167–222)   | 195 (168–240)   | 0.22       |
| DD (normal)   | 189 (81.5%)           | 72 (75.7%)           | 2(25%)               | 3 (42.9%)             | 0.01       | 245 (81.9%)           | 93 (76.2%)            | 13 (78.7%)            | <0.001     | 245 (81.9%)     | 106 (72.1%)     | 0.04       |
| CI            | 3 (1.3%)              | 0                    | 1 (12.5%)            | 4 (44.4%)             | <0.001     | 0                     | 0                     | 10 (37%)              | <0.001     | 0               | 10 (6.5%)       | <0.001     |
| Positive PCR  | 76 (39.2%)            | 37 (50%)             | 2 (33.3%)            | 3 (100%)              | 0.08       | 76 (39.6%)            | 36 (49.3%)            | 6 (46.2%)             | 0.35       | 76 (39.6%)      | 42 (48.8%)      | 0.1        |

Note: categorical data are shown as total numbers (frequencies) and quantitative data are shown as median (interquartile range). CC, Chagas cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association Scale; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; ST, Septum thickness; PT, Posterior thickness; LAD, Left atrium diameter; EF, ejection fraction; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; DT, Deceleration time; CI, contractile impairment; DD, diastolic dysfunction; PCR polymerase chain reaction.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t005

## Discussion

CC is the most feared complication of CD, accounting for the majority of fatalities and disabilities related to the disease.[2] When present in the final stages it has a higher mortality rate than other cardiomyopathies.[11] CC has been closely studied in endemic areas, but data from non-endemic countries is still lacking.

To date, several classifications have been used to better predict the risk of progression and life expectancy of patients with CD.[12,20] Classically, EKG, x-ray thorax and clinical status, still highly used due to the ease of data collection, comprised the cornerstone of the classification. Even so, echocardiography is a non-invasive imaging modality that allows clinicians to

Table 6. Sensitivity and specificity of the selected criteria to detect echocardiographic impairment.

| Criteria  | Sensitivity (95%CI) | Specificity (95% CI)  | Positive predictive value | Negative predictive value | Likelihood negative ratio (95%CI) | Likelihood positive ratio (95%CI) |
|---|---------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Abnormal EKG  | 69.2% (48.2–85.7%)  | 70.6% (66–74.8%)      | 12.5% (7.58–19%)          | 97.4% (95–98.9%)          | 0.43 (0.24–0.77)                  | 2.35 (1.75–3.16)                  |
| Female >45 years  | 44.44% (6.43–82.46) | 75.47% (70.61–80.32)  | 4.82% (0–10.03)           | 97.98%(96.03–99.93)       | 0.74 (0.41–1.32)                  | 1.81 (0.85–3.85)                  |
| Male >30 years  | 88.89% (71.59–100%) | 24.26% (16.69–31.84%) | 13.45% (6.9–19.99%)       | 94.29% (85.17–100%)       | 0.46 (0.12–1.75)                  | 1.17 (0.97–1.42)                  |
| Female >45 years old or any EKG findings suggestive of CC | 100% (94.44–100)    | 57.65 (51.96–63.34)   | 6.47 (2.02–10.93)         | 100%(99.72–100)           | 0                                 | 2.36 (2.07–2.69)                  |
| Male >30 years old or any EKG findings suggestive of CC   | 100% (97.22–100)    | 15.67% (9.14–22.2%)   | 13.74% (7.46–20.02%)      | 100% (97.62–100%)         | 0                                 | 1.19 (1.1–1.28)                   |

Note: 95% CI, 95% confidence interval.

doi:10.1371/journal.pone.0157597.t006

have more accurate knowledge of the condition of the heart, and has been extensively studied in an attempt to find early echocardiographic markers of cardiomyopathy[21]. Accordingly, classifications that include echocardiographic data might be more accurate, since heart arrhythmias are usually accompanied by structural heart alterations.[22]

Whether or not a patient will develop CC is probably one of the main questions clinicians dealing with CD patients have. Parameters based on laboratory biomarkers, such as brain natriuretic peptide, have been studied with optimistic but inconclusive results.[21] In this context, echocardiography and EKG studies may generate special interest as the tests are radiation-free and painless.

A low ejection fraction, enlarged left ventricle and diastolic diameter of the left ventricle are clearly associated with poor cardiac outcomes. Nevertheless, once they are present cardiac damage is widely established.[10] Bearing this in mind, others parameters like diastolic dysfunction and deceleration time have shown promising results,[21,23] despite the fact that our study does not support the use of deceleration time as an early marker of disease. On the other hand, higher proportions of diastolic dysfunction were associated with a poorer Kuschnir and echostage classification.

With respect to EKG results, many findings have been associated with poor prognosis in CC. [10,24,25] Our data show that the presence of atrial arrhythmia (including pacemaker wearers) and prolonged QRS duration were associated with abnormal echocardiography. Contrary to other, QTc interval, low voltage and ST-T abnormalities did not correlate with abnormal echocardiography.[26]

When using established criteria based on left ventricular dysfunction, segmental contractile impairment and enlargement of the left ventricle, only 5.6% of the patients had CC. In turn, seventy five percent were male and 15 out of 27 were over 45 years. This highlights the importance of age and gender to develop heart involvement in CD patients.[10,27,28] Clinicians attending *T. cruzi* infected patients should be aware of the peculiarities of elderly patients and closely monitor them as they grow older.[29] In accordance with previous studies carried out in non-endemic areas, low cardiac involvement in patients with CD was found.[21,30] Surprisingly, patients from the same area and with similar baseline characteristics have great differences in CC depending on whether they are studied in an endemic or non-endemic area. [26,28,31] It is probable that continuous exposure to the parasite, high rates of other cardiovascular factors and the greater mean age compared with our study population could explain such differences. Another factor to consider is that *T. cruzi* genotypes differ geographically, which

may affect the clinical course of the patients.[32] As opposed to other studies we did not find patient with normal EKG and wall motion abnormalities.[33]

As previously described, patients with normal EKG are very unlikely to have abnormal echocardiography and poor prognosis, hence EKG is a useful, cheap and non-invasive test to initially assess cardiac involvement in CD patients.[29] A normal EKG is a marker of a good prognosis in CD patients.[14] EKG abnormalities are usually seen before the patient suffers a fatal denouement from malignant arrhythmia or heart failure. In our study, we identified 8 patients with normal EKG and abnormal echocardiography. Other studies found even a higher percentage of discordance that we did, for example Viotti et al found 66 out of 849 (7.8%) patients with CD, with normal EKG and segmental lesions on echocardiography,[9] and Carasco et al found 87 out of 486 patients (17.9%) with CD, with normal EKG and abnormal left cineventriculogram.[34] In order to avoid missing these patients, we analyzed a combination of criteria to help us decide whether or not to perform an echocardiographic examination. Echocardiography may be spared for males under 30 and females under 45 years old with normal EKG as the likelihood of having an abnormal echocardiography is minimal. Otherwise, we recommend performing the test.

Consequently, we consider that EKG should be used for the first evaluation of the heart in CD patients, with a second step evaluation using echocardiography being done in all subjects with abnormal EKG and in all males over 30 and females over 45, irrespective of the EKG findings in non-endemic countries. Other strategies like performing an echocardiography study on all *T. cruzi* infected patients have been proposed,[14] but economic constraints and low profitability demand more efficient strategies. Rassi et al recommended a similar algorithm based on studies in endemic countries using EKG as the first test, and then stratifying the patients according to signs and symptoms. In this algorithm echocardiography could be spared in patients with normal EKG and patients with NYHA class III/IV. [29]

So far, the chronopathogenesis of CC remains unknown. Several hypotheses have been postulated to explain how heart damage is produced.[35] Initially, autoimmune hypotheses prevailed:[36] nowadays, however, it is accepted that parasite presence is essential for cardiac damage.[37] Indeed, direct destruction of heart tissue by parasites and uncontrolled immune response may explain heart damage.[38] Therefore, treatment of CD in the indeterminate form is recommended on the basis of reducing parasite load and, as a result, preventing CC.[9,39] However, a recent manuscript discourage from treating patients with established CC.[40] In this context, several approaches which associate *T. cruzi* DNA in peripheral blood with cardiac complications have been conducted with conflicting results.[7,8] Our study did not find a statistically significant association between *T. cruzi* DNA in peripheral blood and cardiac involvement (39.6% vs 48.8%;  $p = 0.1$ ).

The strength of our study lies in its large number of well studied patients with CD, as well as in the rigorous selection criteria applied in order to avoid possible confusion factors. Additionally, our study was performed in a non-endemic country and the results may be extrapolated to other non-endemic regions.

Our study is cross-sectional and conclusions about the prognostic value of any variable cannot be drawn. Another possible limitation to the conclusions of our study is that we found a low rate of CC as well as few echocardiography abnormalities.

In summary, we studied a large number of CD patients and identified a low rate of CC. Age and sex are important and unchangeable determinants for the development of CC, and in addition to EKG abnormalities, may be taken into account when deciding whether or not to perform an echocardiography. Among echocardiographic parameters, diastolic dysfunction has been shown to be associated with poorer cardiac status, and it may be used as an early marker of CC.

## Supporting Information

S1 Checklist.  
(DOCX)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ASM FS JRP ASA LV AE IM. Performed the experiments: ASM FS JRP ES SR IM. Analyzed the data: ASM FS JRP ES ASA SR LV IM. Contributed reagents/materials/analysis tools: ASM JRP ES SR LV AE IM. Wrote the paper: ASM FS JRP ES SR LV AE IM.

## References

1. WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2002; 905:i-vi, 1–109, back cover. PMID: [12092045](#)
2. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr; 13(4):342–8. doi: [10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](#) PMID: [23395248](#)
3. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6(12):e1962. doi: [10.1371/journal.pntd.0001962](#) PMID: [23301105](#)
4. Coura JR, De Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, De Arruda Júnior E, Willcox HP, et al. [Morbidity of Chagas' disease. II—Sectional studies in 4 field areas in Brazil]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1984 Mar; 79(1):101–24. PMID: [6431222](#)
5. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezos J, et al. Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Nov 7;
6. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Monge-Maillo B, Díaz-Menéndez M, et al. Chagasdisease in Latin American migrants: a Spanish challenge. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Jul; 17(7):1108–13.
7. Norman FF, Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Flores-Chavez M, Cañavate C, López-Vélez R. Lack of association between blood-based detection of Trypanosoma cruzi DNA and cardiac involvement in a non-endemic area. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011 Sep; 105(6):425–30. doi: [10.1179/1364859411Y.0000000033](#) PMID: [22117851](#)
8. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzmán S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagascardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart Br Card Soc*. 2003 Oct; 89(10):1186–90.
9. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagasdisease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 May 16; 144(10):724–34. PMID: [16702588](#)
10. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24; 355(8):799–808. PMID: [16928995](#)
11. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 2;
12. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. [Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 1985 Oct; 45(4):249–56. PMID: [3835868](#)
13. Maguire JH, Mott KE, Souza JA, Almeida EC, Ramos NB, Guimarães AC. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. *Bull Pan Am Health Organ*. 1982; 16(1):47–58. PMID: [7074255](#)
14. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart Br Card Soc*. 2004 Jun; 90(6):655–60.
15. Riera C, Verges M, Iniesta L, Fisa R, Gállego M, Tebar S, et al. Identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of Trypanosoma cruzi infection in human sera. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Mar; 86(3):412–6. doi: [10.4269/ajtmh.2012.11-0111](#) PMID: [22403310](#)

16. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, et al. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop*. 2007 Sep; 103(3):195–200. PMID: [17662227](#)
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar; 16(3):233–70. doi: [10.1093/ehjci/jev014](#) PMID: [25712077](#)
18. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jun; 96(6):434–42. PMID: [21789345](#)
19. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007 Mar 6; 115(9):1124–31. PMID: [17339570](#)
20. Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. *Am Heart J*. 1982 Sep; 104(3):595–602. PMID: [7113900](#)
21. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo M-J, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(9).
22. Rassi A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol*. 2000 Dec; 23(12):883–9. PMID: [11129673](#)
23. Cianciulli TF, Lax JA, Saccheri MC, Papantoniou A, Morita LA, Prado NG, et al. Early detection of left ventricular diastolic dysfunction in Chagas' disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006; 4:18. PMID: [16573837](#)
24. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 1995 Apr; 113(2):802–13.
25. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003 Jul 22; 108(3):305–12. PMID: [12835217](#)
26. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VMC, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi* seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(2):e2078. doi: [10.1371/journal.pntd.0002078](#) PMID: [23469305](#)
27. Silva S de A, Gontijo ED, Amaral CFS. Case-control study of factors associated with chronic Chagas heart disease in patients over 50 years of age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Nov; 102(7):845–51. PMID: [18094888](#)
28. Hidron AI, Gilman RH, Justiniano J, Blackstock AJ, Lafuente C, Selum W, et al. Chagascardiomyopathy in the context of the chronic disease transition. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(5):e688. doi: [10.1371/journal.pntd.0000688](#) PMID: [20502520](#)
29. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007 Mar 6; 115(9):1101–8. PMID: [17339568](#)
30. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop*. 2009 Jul; 111(1):51–5. doi: [10.1016/j.actatropica.2009.02.005](#) PMID: [19426663](#)
31. Salles GF, Cardoso CRL, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003 Jun; 26(6):1326–35. PMID: [12822748](#)
32. Ramírez JD, Guhl F, Rendón LM, Rosas F, Marin-Neto JA, Morillo CA. Chagascardiomyopathy manifestations and *Trypanosoma cruzi* genotypes circulating in chronic Chagasic patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(11):e899. doi: [10.1371/journal.pntd.0000899](#) PMID: [21152056](#)
33. Pazin-Filho A, Romano MMD, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica AI*. 2006 Apr; 39(4):483–7.
34. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1994 Jan; 43(1):27–38. PMID: [8175216](#)
35. García Borrás S, Racca L, Cotorruelo C, Biondi C, Beloscar J, Racca A. Distribution of HLA-DRB1 alleles in Argentinean patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *Immunol Invest*. 2009; 38(3–4):268–75. PMID: [19811437](#)

36. Kierszenbaum F. Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Apr; 12(2):210–23. PMID: [10194457](#)
37. Higuchi M de L, De Brito T, Martins Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: Light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1993 Apr; 2(2):101–6.
38. Garcia S, Ramos CO, Senra JFV, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr; 49(4):1521–8. PMID: [15793134](#)
39. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med.* 2014 May 15; 370(20):1899–908. doi: [10.1056/NEJMoa1313122](#) PMID: [24827034](#)
40. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015 Oct; 373(14):1295–306. doi: [10.1056/NEJMoa1507574](#) PMID: [26323937](#)

RESEARCH ARTICLE

# High Resolution Esophageal Manometry in Patients with Chagas Disease: A Cross-Sectional Evaluation

Adrián Sánchez-Montalvá<sup>1\*</sup>, María Moris<sup>2</sup>, Marianela Mego<sup>2</sup>, Fernando Salvador<sup>1</sup>, Anna Accarino<sup>2</sup>, Kathleen Ramírez<sup>3</sup>, Fernando Azpiroz<sup>2</sup>, Antonio Ruiz-de-Leon<sup>4</sup>, Israel Molina<sup>1</sup>

**1** Infectious Diseases Department, Tropical Medicine Unit, PROSICS (International Health Program of the Catalan Health Institute), Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **2** Digestive System Research Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **3** Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, **4** Department of Gastroenterology, University Hospital San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, Spain

\* [adsanche@vhebron.net](mailto:adsanche@vhebron.net)



## Abstract

### Introduction

Gastrointestinal involvement affects 30–40% of the patients with chronic Chagas disease. Esophageal symptoms appear once the structural damage is established. Little is known about the usefulness of high resolution manometry to early identification of esophageal involvement.

### Method

We performed a cross-sectional study at the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain) between May 2011 and April 2012. Consecutive patients diagnosed with Chagas disease in the chronic phase were offered to participate. All patients underwent a structured questionnaire about digestive symptoms, a barium esophagogram (Rezende classification) and an esophageal high resolution manometry (HRM). A control group of patients with heartburn who underwent an esophageal HRM in our hospital was selected.

### Results

62 out of 73 patients that were included in the study fulfilled the study protocol. The median age of the Chagas disease group (CG) was 37 (IQR 32–45) years, and 42 (67.7%) patients were female. Twenty-seven (43.5%) patients had esophageal symptoms, heartburn being the most frequent. Esophagogram was abnormal in 5 (8.77%). The esophageal HRM in the CG showed a pathological motility pattern in 14 patients (22.6%). All of them had minor disorders of the peristalsis (13 with ineffective esophageal motility and 1 with fragmented peristalsis). Hypotonic lower esophageal sphincter was found more frequently in the CG than in

## OPEN ACCESS

Citation: Sánchez-Montalvá A, Moris M, Mego M, Salvador F, Accarino A, Ramírez K, et al. (2016) High Resolution Esophageal Manometry in Patients with Chagas Disease: A Cross-Sectional Evaluation. *PLoS Negl Trop Dis* 10(2): e0004416. doi:10.1371/journal.pntd.0004416

Editor: Kenji Hirayama, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN), JAPAN

Received: August 13, 2015

Accepted: January 9, 2016

Published: February 5, 2016

Copyright: © 2016 Sánchez-Montalvá et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.



the control group (21% vs 3.3%;  $p < 0.01$ ). Upper esophageal sphincter was hypertonic in 22 (35.5%) and hypotonic in 1 patient. When comparing specific manometric parameters or patterns in the CG according to the presence of symptoms or esophagogram no statistically significant association were seen, except for distal latency.

## Conclusion

The esophageal involvement measured by HRM in patients with chronic Chagas disease in our cohort is 22.6%. All the patients with esophageal alterations had minor disorders of the peristalsis. Symptoms and esophagogram results did not correlate with the HRM results.

## Author Summary

Chagas disease is a parasitic disease mainly transmitted to humans by blood-sucking insects. The disease was endemic in Latin America, but it is now a global disease due to migratory movements. The disease can affect the heart and the digestive system (mainly esophagus and colon). Classically, esophageal assessment in Chagas disease is performed by X-ray and self-reported symptoms. However, they lack accuracy and detect only advanced stage of the disease. Recently, new tools, such as esophageal high resolution manometry, provide more detailed information about the motility disorders of the esophagus. We assessed the esophageal involvement in patients with Chagas disease by means of high resolution manometry and compared the findings with the X-ray and self-reported symptoms. We found a low rate of mild severity motility disorders. We did not find an association between X-ray assessment and symptoms with the high resolution manometry findings. The assessment of esophageal involvement in patients with Chagas disease may benefit from early diagnosis by high resolution manometry, although more research is needed.

## Introduction

Chagas disease (CD) is caused by the hemoflagellate protozoan, *Trypanosoma cruzi*. CD is endemic in Latin America. However migratory flows have spread the disease all over the world; the non-endemic countries with more cases are The United States of America and Spain.[1] Its prevalence worldwide is around 10 million cases and 25 million people remain at risk.[2]

Patients with the chronic form of CD usually remain asymptomatic for years. Decades after the infection around 30–40% of the patients will develop visceral involvement caused by direct lesion, inflammation and fibrosis of the affected organs. The disease affects mainly the heart and the gastrointestinal tract, leading in some cases to dilated cardiomyopathy, megacolon and megaesophagus. [3]

Gastrointestinal involvement ranges between 5–35% of patients, showing lower frequencies in studies from non-endemic countries, despite being similar populations.[3,4] Dilatation of the digestive tract and motor disorders, such as achalasia, delayed gastric emptying and altered colonic transit, are found in affected patients.[5] The pathogenesis behind the digestive involvement lays on enteric nervous system injury.[6]

Dysphagia is usually the first symptom of esophageal involvement in CD, and achalasia and dilatation of the esophagus the main findings.[7] Contrary to what is seen in idiopathic achalasia, the pressure in the lower esophageal sphincter (LES) in patients with CD is diminished,[8]

reflecting an impairment in both excitatory and inhibitory innervations. Unfortunately, the treatment for esophageal involvement in CD is addressed to symptoms relief.

Classically, esophageal assessment in CD is performed with barium swallow. Conventional manometry has also been used in research studies. Recently, new tools that provide a greater knowledge about the esophageal involvement such as high resolution manometry (HRM) are available; however data of their use in CD are still scant.

The objective of this study is to describe the findings of the esophageal HRM in patients with CD and to correlate esophageal symptoms with parameters and patterns of the esophageal HRM.

## Methods

### Study population

Consecutive CD patients attending the Tropical Medicine Unit of the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain) between May 2011 and April 2012 were invited to participate. Patients were referred to our units from blood donors centers, primary care centers, mother-to-child transmission prevention program and emergency service or hospitalization. Some patients came directly to other unit for a voluntary screening.

Inclusion criteria included a minimum age of 18 years old and confirmed diagnosis of CD in the chronic phase. Patients previously treated for Chagas disease, pregnant women and patients who declined to sign the informed consent were excluded. All subjects underwent ECG and chest X-ray. Treatment with benznidazole was offered to all patients after the esophageal assessment.

A control group was selected from patients with heartburn who underwent an esophageal HRM in our Hospital from April 2009 to April 2012. This control group was selected because heartburn was the most frequent symptom among the CD cohort. Patients in the control group were born in Spain (except for one patient that was from Equatorial Guinea) and had no risk factor for CD. All patients in the control group were surveyed using the same questionnaire as the CD group.

### Chagasdisease diagnosis

Diagnosis of CD was based on two positive serological enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tests, one with recombinant antigen (Bioelisa Chagas, Biokit, Lliçà d'Amunt, Spain) and the other with crude antigen (Ortho *T. cruzi* ELISA, Johnson & Johnson, High Wycombe, United Kingdom). Additionally, *T. cruzi* DNA was assessed in the peripheral blood by qualitative PCR before initiating treatment with benznidazole. PCR assay was performed according to Piron et al[9].

### Assessment of esophageal involvement

Rome III criteria were used to evaluate digestive symptoms through a personal interview. The interviewer had a structured questionnaire to guide the process.[10] The following items were included in the questionnaire: heartburn, dysphagia to liquids and solids, chest pain and regurgitation.

All patients underwent barium esophagogram and high resolution manometry. Results of the esophagograms were classified according to Rezende classification.[11]

### High resolution manometry

All the manometric studies were carried out with HRM, consisting in a solid-state catheter with 36 circumferential sensors, (each of them having 12 different entry ports), spaced by 1-cm

distance along the intracorporal part of the catheter assembly (Sierra Scientific Instruments Inc., Los Angeles, CA, USA). A fasting of a minimum of 8 hours was required before the procedure. All the drugs that could interfere with the esophageal motility were discontinued. The catheter was introduced transnasally with the patient seated, until the most distally recording sensors were correctly placed in the stomach. Once positioned, the catheter was fixed in place by taping it to the nose. Subsequently, the patient adopted the supine position and the beginning of the protocol was postponed 1 minute approximately, to facilitate the relaxation and stabilization of the esophageal motility. The protocol started with the measurements of the basal sphincters' pressure after a 30-second period. During this time, the patient was requested to breathe normally and not swallow. A minimum of 10 swallows of water of 5-ml each were then administered spaced by 30 seconds. As a supplemental test, a final multiple rapid swallowing was performed in every patient previously to the catheter removal. Manometric data were analyzed using dedicated software, (ManoView, Given Imaging, Yoqneam, Israel), following the indications reported by Pandolfino et al. [12] The esophagogastric junction (EGJ) was firstly characterized. The proximal and distal limits were identified as abrupt increased changes in the pressure relative to both the intraesophageal and the intragastric pressures. Once identified, the integrated relaxation pressure (IRP) was recorded. An IRP equal or lower than 15 mmHg was considered normal. The distal esophageal body contractions were analyzed by the generation of isobaric contour plots at 30 mmHg. The mean values of the variables: Basal upper esophageal sphincter (UES) pressure (normal value 34–104 mmHg), relaxing UES pressure (normal value <12 mmHg), contractile front velocity (CFV) (normal value <9.0 cm/s), distal contractile integrated (DCI) (normal range 450–8000 mmHg s cm) and distal latency (DL) (normal value >4.5 seconds) were recorded in each study. [13]

The overall motility pattern was firstly classified following the 2012 Chicago classification criteria and reviewed after the recent publication of the new guidelines. [14,15] Thereby, the main categories considered were disorders with EGJ outflow obstruction (achalasia types I, II and III and EGJ outflow obstruction), major disorders of peristalsis (distal esophageal spasm, jackhammer esophagus, absent contractility), minor disorders of peristalsis (ineffective motility and fragmented peristalsis) and normal esophageal motility.

### Interobserver agreement

To avoid observer-dependent bias, all the HRM reports were analyzed by two experimented gastroenterologists who were unaware of the symptoms of the patient. If any disagreement was encountered, it was brought to discussion and the final decision was decided in consensus.

### Statistical analysis

Data were analyzed with IBM SPSS Statistics software (v.21.0.0.0; IBM SPSS, Armonk, NY). The median and interquartile range (IQR) were calculated for quantitative variables. Frequencies and percentages were calculated for qualitative variables. Analysis was performed using Student's t-test or Mann–Whitney's U test for quantitative variables and Chi-square test or Fisher's test for qualitative variables when appropriate. Tests were considered significant when the two-tailed p-value was <0.05.

### Ethical considerations

The study protocol was approved by the Ethical Review Board of Vall d'Hebron Hospital (Barcelona, Spain) and procedures were carried out in accordance with the ethical standards laid down in the Helsinki Declaration as revised in 2000. All patients signed the informed consent after a careful explanation of the study.

## Results

Initially, 73 patients with a confirmed diagnosis of CD were included in the study. Sixty two patients fulfilled the study protocol and were analyzed. The remaining 11 patients did not come to perform the HRM and declined to reschedule the test. Thirty patients were included in the control group.

In the CD group, the median age was 37 (IQR 32–45) years. Forty two (67.7%) patients were female. All the patients in the CD group were migrants from Latin American countries (60 (96.8%) patients were from Bolivia, one from Paraguay and one from Ecuador). When comparing baseline characteristic between the two groups, the control group was older (37 vs 51 years;  $p < 0.001$ ) and had more esophageal symptomatology (43.5% vs 93.3%;  $p < 0.001$ ) than the CD group. More information is shown in [Table 1](#).

The clinical questionnaire was carried out in all included patients. Almost half of the CD group (27 patients (43.5%)) was symptomatic. From the symptomatic patients with CD, none of them referred a disabling intensity in any of the symptoms. Overall, the most frequent symptom was heartburn, which was referred by 19 (30.6%) patients. This was largely followed by regurgitation and dysphagia to solids. Among patients in the control group, 28 (93.3%) patients had at least one symptom and 6 (20%) patients referred disabling symptoms. Clinical data are summarized in [Table 1](#).

The esophagograms were performed in 57 patients (92% of the CD group) being normal in the vast majority of the cases (52 patients (91.23%)). Only 5 (8.77%) patients had hiatus hernia. The esophagogram assessment was not performed in the control group. [Fig 1](#) shows examples of HRM tracings.

A pathological motility pattern was seen in 14 (22.6%) patients in CD group. The HRM pattern more frequently found was minor disorders of the peristalsis (13 with ineffective esophageal motility and 1 with fragmented peristalsis). Hypotonic LES was present in 13 patients in the CD group, while in the control group 1 patient had hypotonic LES and 3 patients had hypertonic LES ( $p = 0.005$ ). UES was normal in 39 (62.9%) patients, hypertonic in 22 (35.5%) and hypotonic in 1 patient in the CD group. In the control group 18 (60%) patients had a normal UES, 9 (30%) a hypertonic UES and 3 a hypotonic UES. More data can be found in [Table 2](#) (HRM technical parameters) and in [Table 3](#) (manometric patterns according to Chicago classification).

Table 1. Epidemiological and clinical data.

|                              | Chagas group (n = 62) | Heartburn control group (n = 30) | P value |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|---------|
| Sex, female                  | 42 (67.7%)            | 23 (76.7%)                       | 0.468   |
| Age, years                   | 37 (32–46)            | 51 (37–66)                       | <0.001  |
| Years living in host country | 6 (5–8)               | NA                               |         |
| Bolivian origin              | 60 (96.8%)            | NA                               |         |
| Positive T cruzi PCR n = 58  | 28 (45.2%)            | NA                               |         |
| Normal esophagogram n = 57   | 52 (83.9%)            | NA                               |         |
| Symptoms                     |                       |                                  |         |
| Heartburn                    | 19 (30.6%)            | 28 (93.3%)                       | <0.01   |
| Dysphagia to liquids         | 4 (6.5%)              | 10 (33.3%)                       | 0.02    |
| Dysphagia to solids          | 9 (14.5%)             | 12 (40%)                         | 0.009   |
| Chest pain                   | 3 (4.8%)              | 14 (46.7%)                       | <0.001  |
| Regurgitation                | 9 (14.5%)             | 17 (56.7%)                       | <0.001  |
| Any esophageal symptoms      | 27 (43.5%)            | 28 (93.3%)                       | <0.001  |

Note: Data are reported as number (percentage) of patients and mean values (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pntd.0004416.t001

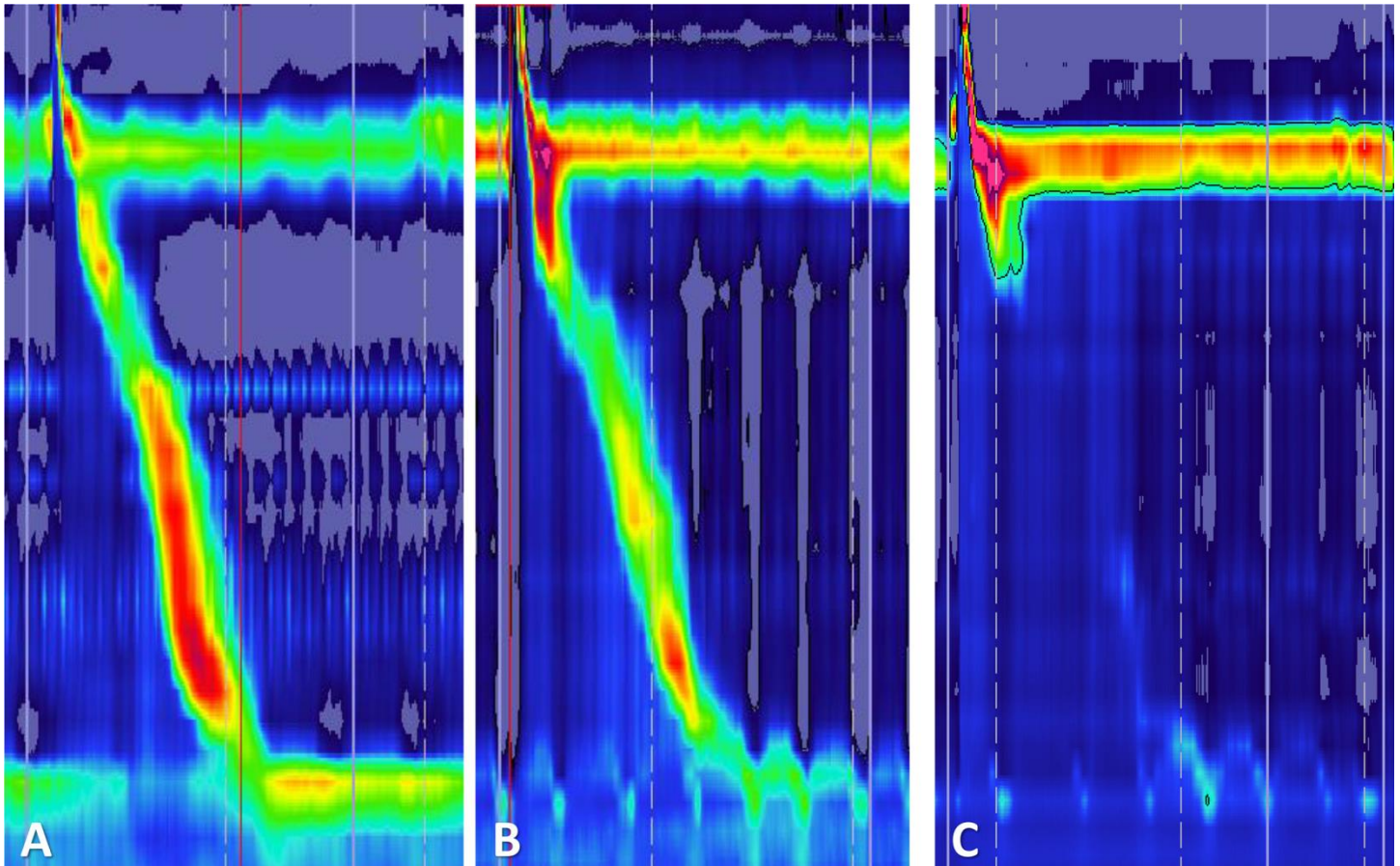


Fig 1. Examples of the high-resolution manometric studies in patients with Chagasdisease: (A) Normal lower esophageal sphincter pressure and esophageal peristalsis (B) Hypotonic LES and normal peristalsis and (C) Ineffective esophageal motility and hypotonic LES. LES: lower esophageal sphincter.

doi:10.1371/journal.pntd.0004416.g001

When comparing manometric parameters or patterns in the CD group according to any esophageal symptom no statistically significant association was seen, except for the median values in the DL parameter (7.2 symptomatic patients vs 6.5 non-symptomatic patients;  $p = 0.049$ ), however all the patients were considered to have normal values. Data are depicted in Table 4.

## Discussion

Our study describes the main esophageal HRM findings in a cohort of consecutive patients with chronic CD. It reports the presence of low-intensity esophageal symptoms in almost half of the patients in the CD group, but there was no association between esophageal symptoms and the findings in the esophageal HRM.

In CD the esophageal involvement is mainly characterized by the loss of the myenteric plexus. This translates in a motility pattern similar to that described in idiopathic achalasia, consisting in simultaneous contractions of low amplitude in the esophageal body, however LES in CD patients with esophageal involvement tends to be normal or hypotonic.[16,17] These alterations have been thoroughly studied with conventional esophageal manometry, however, few studies to date have reported the main pathological findings using HRM.

Table 2. Technical manometric parameters according to study group.

|   | Chagas group (n = 62)   | Heartburn control group (n = 30) | P value |
|---|-------------------------|----------------------------------|---------|
| Basal LES pressure (mmHg)                 | 7.2 (5–11.93)           | 14.65 (10.2–20.9)                | <0.001  |
| Status Basal LES                          |                         |                                  | 0.005   |
| Normal Basal LES pressure                 | 49 (79%)                | 26 (86.7%)                       |         |
| Hypotonic Basal LES pressure              | 13 (21%)                | 1 (3.3%)                         |         |
| Hypertonic Basal LES pressure             | 0                       | 3 (10%)                          |         |
| IRP (mmHg)                                | 5.5 (51.75–77.75)       | 8.65 (5.03–10)                   | 0.115   |
| Normal IRP N: (<15mmHg)                   | 62 (100%)               | 29 (96.7%)                       | 0.326   |
| CFV (cm/s)                                | 3.1 (2.58–3.53)         | 3.6 (2.7–4.55)                   | 0.071   |
| Normal CFV (N: <9cm/S)                    | 62 (100%)               | 28 (96.7%)                       | 0.326   |
| DCI (mmHg s cm)                           | 978.25 (741.03–1657.58) | 1279 (835.4–2199.35)             | 0.014   |
| Normal DCI (N: 450–8000 mmHg s cm)        | 58 (93.5%)              | 28 (96.6%)                       | 1       |
| DL (seconds)                              | 7 (6.28–7.63)           | 6.6 (5.6–7.2)                    | 0.15    |
| Normal DL (N: >4.5s)                      | 62 (100%)               | 29 (100%)                        | NA      |
| IBP (mmHg)                                | 0.9 (-0.53–3.03)        | 21.1 (16.9–25.2)                 | <0.001  |
| Basal UES pressure (mmHg)                 | 86.75 (64.65-135-23)    | 74 (51.1–115.43)                 | 0.078   |
| Normal basal pressure UES (N: 34–104mmHg) | 39 (62.9%)              | 18 (60%)                         | 0.788   |
| Relaxing UES pressure (mmHg)              | 3.75 (1.08–8.05)        | 6.15 (3.18–9.83)                 | 0.011   |
| Normal Relaxing pressure UES (N: <12mmHg) | 58 (93.5%)              | 24 (80%)                         | 0.073   |

Note: LES, lower esophageal sphincter; IRP, Integrated relaxation pressure; CFV, contractile front velocity; DCI, distal contractile integral; DL, distal latency; IBP, Intrabolus pressure; UES, upper esophageal sphincter. Data are reported as number (percentages) of patients and mean values (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pntd.0004416.t002

Herein, no specific inclusion criteria regarding the symptoms were applied to avoid selection bias, and therefore, obtain a representative sample of the chronic CD population. Thus, 56.5% of the cohort was completely asymptomatic. This percentage is consequent with current literature findings, reporting values that range between 33–52%. [18,19] These percentages cannot be interpreted as a lack of esophageal involvement due to CD as it has been described that symptoms do not arise until the neuronal damage is extensive, [20] and as our study shows the vast majority of the patients had a normal esophageal HRM despite low esophageal symptoms.

The first symptom usually developed in the course of esophageal involvement in patients with CD is dysphagia, however depending on the study the results may vary. [7] In our study,

Table 3. High resolution manometries results according to the Chicago classification in Chagas cohort and control group.

| Classification                       | Chagas group (n = 62) | Control group (n = 30) | P value |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
| Normal                               | 48 (77.4%)            | 24 (80%)               | 0.776   |
| Achalasia or EGJ outflow obstruction | 0                     | 0                      | NA      |
| Major disorders of peristalsis       | 0                     | 2 (6.7%)               | .104    |
| Absent contractility                 | 0                     | 0                      |         |
| Distal esophageal spasm              | 0                     | 1 (3.35%)              |         |
| Hypercontractile esophagus           | 0                     | 1 (3.35%)              |         |
| Minor disorders of peristalsis       | 14 (22.6%)            | 4 (13.3%)              | 0.295   |
| Ineffective esophageal motility      | 13 (21%)              | 4 (13.3%)              |         |
| Fragmented peristalsis               | 1 (1.6%)              | 0                      |         |

Note: Data are reported as number (percentages) of patients.

doi:10.1371/journal.pntd.0004416.t003

Table 4. Relationship between the manometric findings and the symptoms in patients with Chagasdisease.

|   | Absence of symptoms (n = 31) | Presence of the symptoms (N = 27) | P value |
|---|------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Normal HRM                                | 23 (74.2%)                   | 23 (85.2%)                        | 0.303   |
| Basal LES pressure (mmHg)                 | 6.4 (4.2–11.5)               | 8 (5.2–13.2)                      | 0.627   |
| Normal Basal LES pressure                 | 24 (77.4%)                   | 22 (81.5%)                        | 0.703   |
| IRP (mmHg)                                | 5.4 (3.4–9.5)                | 5.4 (4.2–7.7)                     | 0.899   |
| Normal IRP N: (<15mmHg)                   | 31 (100%)                    | 27 (100%)                         | NA      |
| CFV (cm/s)                                | 3.2 (2.4–3.6)                | 3.2 (2.8–3.7)                     | 0.973   |
| Normal CFV (N: <9cm/S)                    | 31 (100%)                    | 27 (100%)                         | NA      |
| DCI (mmHg s cm)                           | 1107.4 (769.2–1817.9)        | 899.4 (542.3–1557.7)              | 0.264   |
| Normal DCI (N: 450–8000 mmHg s cm)        | 28 (90.3%)                   | 26 (96.3%)                        | 0.615   |
| DL (seconds)                              | 7.2 (6.4–7.7)                | 6.5 (5.9–7.3)                     | 0.049   |
| Normal DL (N: >4.5s)                      | 31 (100%)                    | 27 (100%)                         | NA      |
| Basal UES pressure (mmHg)                 | 98.5 (70–140)                | 83.1 (61.7–134.3)                 | 0.271   |
| Normal basal pressure UES (N: 34–104mmHg) | 17 (54.8%)                   | 19 (70.4)                         | 0.224   |
| Relaxing UES pressure (mmHg)              | 4 (1–8.9)                    | 3 (1.6–7)                         | 0.697   |
| Normal Relaxing pressure UES (N: <12mmHg) | 30 (96.8%)                   | 25 (92.6%)                        | 0.593   |

Note: HRM, high resolution manometry; LES, lower esophageal sphincter; IRP, Integrated relaxation pressure; CFV, contractile front velocity; DCI, distal contractile integral; DL, distal latency; IBP, Intrabolus pressure; UES, upper esophageal sphincter. Data are reported as number (percentages) of patients and mean values (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pntd.0004416.t004

the most frequent symptom was heartburn, while dysphagia was present only in few patients. Heartburn in patients with CD is frequently accompanied by normal esophageal tests, while dysphagia goes normally with altered esophageal tests. Heartburn is a very common symptom in the community and its positive predictive value for esophageal involvement in patients with CD is low. This observation may be explained by the low esophageal involvement in our cohort and goes accordingly with previous studies. [18,21] When great damage is already established in the esophagus, heartburn gives way to dysphagia as the main symptom.

On the other hand, it should be mentioned that 10 patients of our study referred dysphagia (3 of them with dysphagia to both solid and liquids). In 9 of these cases, the barium esophagogram was strictly normal, (one patient did not have this test performed), and in 8 patients the HRM was informed as completely normal. The remaining 2 had minor disorders of the peristalsis which may be considered an early manifestation of CD esophageal involvement. Hence, it seems possible that dysphagia in these patients was not a consequence of CD as this symptom appears once there is a large damage of the esophagus.

The results of the diagnostic tests were also remarkable for the absence of significant pathological findings. None of the barium esophagograms showed any grade of dilatation, with the only abnormality being a hiatus hernia. Based on our findings, we suggest that barium esophagograms should not be performed as part of the initial evaluation of every patient with chronic CD, due to its lack of discrimination of early esophageal alterations.

HRM provides clear advantages with respect of conventional manometry in the characterization of the esophageal contractions and, more importantly, in the definition and features of the LES. [22] As a result, it has been postulated that the application of this technique in the evaluation of chronic CD would lead into the description of motility patterns that may have been unnoticed with conventional manometry. Surprisingly, in our cohort the motility alterations were remarkably mild. For instance, 77.4% of the sample had a complete normal HRM report. In the remaining patients, 14 patients had minor disorders of the peristalsis. When comparing with the

heartburn control group, the basal pressure of the LES was lower in the CD group and the rate of hypotonic LES was also statistically lower. These findings are in concordance with current knowledge that states that the involvement of the esophagus of CD is due to destruction of the enteric nervous system, affecting both inhibitory and excitatory nerves [6].

There are four studies that assessed esophageal HRM in patients with chronic CD. All of them were performed in endemic countries. Two studies performed by Vicentine et al [23,24] in Brazil included patients with CD and dilatation of the esophagus and one study by Silva et al [25] also performed in Brazil selected patients with symptoms. These three studies cannot be compared with our study because their cohorts were selected among symptomatic patients or patients with achalasia-like esophagus. The remaining study by Remes-Troche et al [18] included 42 consecutive patients irrespective of their clinical symptoms. They found symptoms in 33% of the patients. The HRM assessment surprisingly showed that 28 (66%) of the patients had esophageal motility disorders according to the former Chicago classification. However, with the new Chicago classification it is probable that less esophageal abnormality would have been described. Our study also found that the most frequent abnormality is minor disorders of the peristalsis, however we did not find any patients with major disorders, EGJ outflow obstruction or achalasia. On the other hand, no statistically significant relationship was seen between the presence or absence of symptoms and the esophageal HRM findings in our cohort, similarly to previous studies. [21]

We acknowledge some limitations in our study. The limited sample size may have prevented us to find some significant associations between the symptoms and the manometric findings due to a possible lack of power. Moreover, a specific study with upper endoscopy or pH-metry was not performed as part of the study protocol to further characterize the heartburn referred by some of the patients. Additionally, the control group was not matched to the cohort with respect to origin and age, so some findings may be attributed to these factors.

To the best of our knowledge, this is one of the few studies to date using esophageal HRM in chronic CD and the first reporting this technique in a non-endemic country. We reported esophageal motility disorder in 22.6% of a cohort of consecutive CD patients. Symptoms and esophagogram results did not matched with the HRM results. We believe that further prospective studies are needed, especially with HRM, to elucidate the evolution of early abnormal motility patterns in chronic esophageal CD.

## Supporting Information

S1 Dataset. Study data base.  
(SAV)

S1 Checklist. STROBE checklist.  
(DOCX)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AS MMo MMe FS AA KR FA ARdL IM. Performed the experiments: AS MMo MMe FS AA KR FA ARdL IM. Analyzed the data: AS MMo MMe FS AA KR FA ARdL IM. Contributed reagents/materials/analysis tools: AS MMo MMe FS AA KR ARdL FA IM. Wrote the paper: AS MMo MMe FS AA KR FA ARdL IM.

## References

1. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagasdisease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010; 115: 14–21. doi: [10.1016/j.actatropica.2009.11.003](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.11.003) PMID: [19932071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932071/)



2. WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2002; 905: i–vi, 1–109, back cover. PMID: [12092045](#)
3. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezos J, et al. Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2013;
4. Sánchez-Guillén MDC, López-Colombo A, Ordóñez-Toquero G, Gomez-Albino I, Ramos-Jimenez J, Torres-Rasgado E, et al. Clinical forms of Trypanosoma cruzi infected individuals in the chronic phase of Chagasdisease in Puebla, Mexico. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006; 101: 733–740. PMID: [17160280](#)
5. Matsuda NM, Miller SM, Evora PRB. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagasdisease. Clin São Paulo Braz. 2009; 64: 1219–1224.
6. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, et al. The enteric nervous system in Chagasic and idiopathic megacolon. Am J Surg Pathol. 2007; 31: 460–468. PMID: [17325489](#)
7. Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. [Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988]. Rev Soc Bras Med Trop. 1989; 22: 211–215. PMID: [2518668](#)
8. Dantas RO, de Godoy RA. [The lower esophageal sphincter in patients with Chagas' disease with peristalsis and aperistalsis]. Arq Gastroenterol. 1983; 20: 13–16. PMID: [6414443](#)
9. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, et al. Development of a real-time PCR assay for Trypanosoma cruzi detection in blood samples. Acta Trop. 2007; 103: 195–200. PMID: [17662227](#)
10. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. J Gastrointest Liver Dis JGLD. 2006; 15: 237–241.
11. de REZENDE J, LAUAR KM, de OLIVEIRA A. [Clinical and radiological aspects of aperistalsis of the esophagus]. Rev Bras Gastroenterol. 1960; 12: 247–262. PMID: [13741121](#)
12. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. J Clin Gastroenterol. 2008; 42: 627–635. doi: [10.1097/MCG.0b013e31815ea291](#) PMID: [18364587](#)
13. Herregods TVK, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Normative values in esophageal high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2015; 27: 175–187.
14. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2012; 24 Suppl 1: 57–65.
15. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2015; 27: 160–174.
16. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 884–889. PMID: [9647012](#)
17. Dantas RO, Aprile LRO. Esophageal contractions in Chagas' disease and in idiopathic achalasia. J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 863–868. PMID: [16208109](#)
18. Remes-Troche JM, Torres-Aguilera M, Antonio-Cruz KA, Vazquez-Jimenez G, De-La-Cruz-Patiño E. Esophageal motor disorders in subjects with incidentally discovered Chagasdisease: a study using high-resolution manometry and the Chicago classification. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE. 2014; 27: 524–529.
19. Sanchez-Lermen R de LP, Dick E, Salas JAP, Fontes CJF. [Upper gastrointestinal symptoms and esophageal motility disorders in indeterminate Chagasdisease patients]. Rev Soc Bras Med Trop. 2007; 40: 197–203. PMID: [17568888](#)
20. de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. Am J Gastroenterol. 1995; 90: 1119–1124. PMID: [7611209](#)
21. Torres-Aguilera M, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen F, Vázquez-Jiménez JG, De la Cruz-Patiño E, Grube-Pagola P, et al. [Esophageal motor disorders in asymptomatic subjects con Trypanosoma cruzi infection]. Rev Gastroenterol México. 2011; 76: 199–208.
22. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. Gut. 2008; 57: 405–423. PMID: [17895358](#)
23. Vicentine FPP, Herbella FAM, Allaix ME, Silva LC, Patti MG. High-resolution manometry classifications for idiopathic achalasia in patients with Chagas' disease esophagopathy. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2014; 18: 221–224; discussion 224–225.

24. Vicentine FPP,Herbella FaM,Allaix ME,Silva LC,Patti MG.Comparison of idiopathic achalasia and Chagas' disease esophagopathy at the light of high-resolution manometry.DisEsophagusOffJnt Soc Dis Esophagus ISDE.2014;27:128–133.
25. Silva LC,Vicentine FPP,Herbella FAM.High resolution manometric findings in patients with Chagas' disease esophagopathy.Asian Pac J Trop Med.2012;5:110–112.doi:10.1016/S1995-7645 (12) 60006-6PMID:22221752

## DISCUSIÓN (LIMITACIONES)

La discusión se ha estructurado por complicaciones para mantener una coherencia en el discurso. Dentro de la discusión de esofagopatía chagásica se comentará brevemente un artículo sobre la valoración de las complicaciones colónicas en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica (se adjunta en el anexo). Este artículo no forma parte de la tesis actual pero ha sido un trabajo en el que el doctorando ha participado y creemos que dota de una mayor solidez a la tesis, al discutir las complicaciones más frecuentes derivadas de la enfermedad de Chagas.

## DISCUSIÓN CARDIOPATÍA CHAGÁSICA

La cardiopatía chagásica es la complicación más temida de la enfermedad de Chagas, y es la responsable de la mayor parte de las muertes y las discapacidades relacionadas con la enfermedad.(17) La mortalidad de la cardiopatía chagásica cuando ha desencadenado insuficiencia cardíaca tiene una mortalidad superior a la insuficiencia cardíaca desencadenada por cardiopatías de otros orígenes.(83) En países endémicos la cardiopatía chagásica ha sido objeto de numerosos estudios, sin embargo existe poca información en áreas no endémicas.

Hasta la fecha se han utilizado varias clasificaciones para estratificar el riesgo de progresión de la cardiopatía chagásica y predecir la esperanza de vida de los pacientes.(41,84) El uso del electrocardiograma, la radiografía de tórax y los síntomas cardíacos siguen muy vigentes dado que la recolección de estos datos es barata y normalmente fácil de interpretar, y son capaces de estratificar de forma muy fiable a los pacientes con enfermedad de Chagas. Paralelamente, el ecocardiograma es una prueba de imagen no invasiva sin la que es imposible entender la cardiología moderna y que permite a los médicos disponer de un conocimiento preciso de la estructura y el funcionamiento del corazón. En la cardiopatía chagásica se ha investigado si algún parámetro ecocardiográfico puede servir como marcador precoz de cardiopatía.(85) Por consiguiente, las clasificaciones que incluyen el ecocardiograma es posible que sean más precisas, y puedan predecir mejor la aparición de

complicaciones, ya que los pacientes con alteraciones cardíacas estructurales tienen mayor riesgo de padecer arritmias malignas.(86)

Uno de los grandes avances dentro de la enfermedad de Chagas sería poder predecir aquellos pacientes en fase indeterminada que desarrollarán complicaciones orgánicas. Se han usado diferentes parámetros analíticos con resultados optimistas pero no concluyentes,(85) otras aproximaciones utilizando nuevas ciencias como las ciencias ómicas es posible que nos ayuden a aproximarnos a este objetivo. Siguiendo con esta línea, el electrocardiograma y el ecocardiograma ofrecen unas características que los hacen especialmente atractivos, ya que son baratos, libres de radiación e indoloros. Una fracción de eyección disminuida y un ensanchamiento del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo son parámetros ecocardiográficos que han sido claramente relacionados con una mala progresión cardíaca. Sin embargo, no sirven como marcadores de desarrollo “de novo” de una cardiopatía, ya que una vez los encuentras el daño cardíaco está ampliamente establecido.(39) Con esto en mente, se ha intentado buscar otros parámetros ecocardiográficos que sirvan de marcadores precoces de cardiopatía chagásica. La disfunción diastólica y el tiempo de deceleración han mostrado resultados prometedores, sin embargo siempre tendrán el contrapunto de no ser predictores de desarrollo sino marcadores de diagnóstico precoz. En nuestro estudio no se encontró ninguna relación entre el tiempo de deceleración y la presencia de cardiopatía. Sin embargo, los pacientes con cardiopatía más avanzada, tanto por la clasificación de Kuschnir como por la clasificación de “echostage”, presentaban mayor proporción de disfunción diastólica, por lo que su estudio como marcador de diagnóstico precoz de cardiopatía chagásica es esperanzador. En lo que respecta a los parámetros del electrocardiograma, muchos hallazgos se han asociado con un mal pronóstico de la cardiopatía chagásica.(39,87,88) Nuestros datos muestran que la presencia de arritmias auriculares (incluyendo la presencia de marcapasos) y el alargamiento del QRS están asociados con la presencia de anomalías en el ecocardiograma. Contrariamente a otros estudios, el intervalo QTc, el bajo voltaje y las anomalías del ST-T no mostraron ninguna correlación con las alteraciones del ecocardiograma.(43) Con los criterios de cardiopatía chagásica por ecocardiograma establecidos actualmente (disfunción del

ventrículo izquierdo, alteración segmentaria de la contractilidad y agrandamiento del ventrículo izquierdo) solo el 5.6% de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica de nuestra serie fueron clasificados como cardiopatía chagásica. De estos pacientes, el 75% eran hombre y 15 eran mayores de 45 años. Este hecho subraya la importancia de la edad y el género en el desarrollo de afectación cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas.(39,44,89) Los médicos que acompañen a los pacientes con enfermedad de Chagas tienen que ser conscientes de que la vejez en estos pacientes se asocia con un mayor riesgo de desarrollar patología cardíaca y, por lo tanto, necesitan un seguimiento estrecho y una actitud vigilante. Estudios realizados en zonas no endémicas también han encontrado bajas prevalencias de afectación cardíaca en los pacientes con enfermedad de Chagas.(85,90)

Sorprendentemente, los pacientes originarios de la misma región y con características basales similares tienen prevalencias de cardiopatía diferentes en función de si la zona donde son estudiados es o no endémica para la enfermedad de Chagas.(43,44,91) Es probable que una exposición continuada al parásito, una mayor tasa de factores de riesgo cardiovascular y una media de edad superior puedan explicar algunas de las diferencias encontradas. Otro factor a considerar es que el genotipo del *Trypanosoma cruzi* difiere geográficamente, y puede invalidar comparaciones realizadas entre regiones diferentes.(92)

Como se ha descrito anteriormente, los pacientes con un electrocardiograma normal tienen una probabilidad muy baja de tener un ecocardiograma alterado y de tener una mala evolución, por lo que el electrocardiograma es una herramienta útil, barata y no invasiva para la evaluación inicial de la afectación cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas.(93) De la misma manera, un electrocardiograma normal es un marcador de buen pronóstico en los pacientes con enfermedad de Chagas.(42) Las alteraciones electrocardiográficas son detectadas normalmente antes de que los pacientes presenten síntomas relacionados con afectación cardíaca. En nuestro estudio, 8 pacientes con electrocardiograma normal tenían un ecocardiograma alterado. Otros estudios, han reportado estos hallazgos con porcentajes de discordancias incluso mayores, por ejemplo Viotti y colaboradores encontraron 66 pacientes

de 849, lo que constituye un 7.9% de los pacientes, además el principal hallazgo de estos pacientes con electrocardiograma normal fueron las alteraciones segmentarias de la contractilidad,(36) así mismo Carrasco y colaboradores encontraron 87 de 486 (17.9%) en esta misma situación.(94) Con tal de intentar evitar perder a estos pacientes, desarrollamos una combinación de criterios basados en el género, la edad y los hallazgos del electrocardiograma para valorar la idoneidad de realizar un ecocardiograma como parte del estudio, y llegamos a la conclusión de que se podía prescindir del ecocardiograma en los pacientes hombre con menos de 30 años y en las mujeres con menos de 45 años con un electrocardiograma normal, ya que la probabilidad de tener un ecocardiograma anormales es mínima. Si no se cumplen estos criterios, recomendamos la realización del test.

Así pues, consideramos que el ECG debería ser la primera prueba para la evaluación cardíaca de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. Aquellos pacientes que presenten un ECG alterado o que rebasen los límites de edad comentados anteriores serán tributarios de la realización de un ecocardiograma. Se han propuesto otras estrategias alternativas como la realización de un ecocardiograma a todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas en fase crónica,(42) sin embargo, un sistema sanitario con recursos económicos limitados y que está sufriendo una contención del gasto en los últimos años se beneficiaría de la implementación estrategias eficientes. Rassi y colaboradores han sugerido un algoritmo similar basado en estudios realizados en zona endémica, el ECG se realizaría como primera prueba y junto con los síntomas de los pacientes nos permitiría valorar la realización del ecocardiograma. En este algoritmo el ecocardiograma no sería necesario en pacientes con ECG normal o pacientes con clase funcional avanzada según la NYHA.(93)

Hasta el momento, la cronopatogenia de la cardiopatía chagásica no se conoce con certeza. Existen varias hipótesis que intentan explicar cómo se produce el daño cardíaco.(45) Inicialmente, la teoría autoinmune se destacó sobre las demás, según la cuál ciertos antígenos del parásito tenían una estructura similar a antígenos de las células cardíacas, lo que provocaba que el sistema inmune reconociese antígenos propios como extraños desencadenando una respuesta inflamatoria que condiciona una destrucción tisular con posterior

fibrosis. Por otro lado, y siguiendo con la misma línea de pensamiento parte de los trastornos del ritmo estarían producidos por anticuerpos que reconocerían antígenos del sistema de conducción cardíaco.(49) Hoy en día, sin embargo, se acepta que la presencia del parásito es fundamental para el inicio y el mantenimiento del daño cardíaco.(46) El parásito, por un lado, provoca una destrucción cardíaca local directa por destrucción celular, a su vez desencadena una respuesta inmulógica que en algunas ocasiones es excesiva y descontrolada, pudiendo provocar la destrucción de células no infectadas por el párasito.(47) Por consiguiente, parece lógico pensar que el tratamiento etiológico con la enfermedad de Chagas está justificado sobre la base que una reducción de la carga parasitaria podrá prevenir o enlentecer, en el caso de que ya esté instaurada, la cardiopatía chagásica.(13,36) No obstante, un estudio reciente no ha mostrado que el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes con cardiopatía establecida reduzca la progresión de la enfermedad.(55) En pacientes con enfermedad crónica sin cardiopatía la escasa evidencia ha mostrado que disminuye la probabilidad de aparición de cardiopatía. En este contexto, algunos estudios han tratado de demostrar la asociación entre la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del parásito en sangre periférica y la afectación cardíaca, sin embargo, los resultados hasta el momento han sido controvertidos.(35,95) En nuestro estudio no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el ADN del *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica y la afectación cardíaca.

Las fortalezas de nuestro estudio residen en el gran número de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica bien estudiados, así como el riguroso proceso de selección para evitar factores de confusión. Además, nuestro estudio se ha realizado en un área no endémica y sus resultados se podrían extrapolar a otras regiones no endémicas con una población similar. Entre las limitaciones del estudio destacan las propias de la naturaleza retrospectiva y transversal del mismo, lo que nos impide sacar conclusiones sobre el factor pronóstico de las variables utilizadas. Otra limitación del estudio es la baja tasa de cardiopatía chagásica encontrada tanto electrocardiográficamente como ecocardiográficamente lo que limita el hallazgo de posibles asociaciones por una potencia insuficiente.

En resumen, nuestro estudio recoge un gran número de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, encontrando una baja tasa de cardiopatía chagásica. Tanto la edad como el sexo son determinantes importantes y no modificables para desarrollar una cardiopatía chagásica, y junto con la evaluación minuciosa del ECG deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir sobre la realización del ecocardiograma. Entre los parámetros ecocardiográficos estudiados, la disfunción diastólica ha mostrado estar asociada con una peor condición cardíaca, y puede ser un marcador precoz de cardiopatía chagásica en estos pacientes.

#### DISCUSIÓN ESOFAGOPATÍA CHAGÁSICA

Nuestro estudio describe los principales hallazgos encontrados utilizando la manometría de alta resolución esofágica en una cohorte consecutiva de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica independientemente de los síntomas referidos. Nuestra cohorte refirió la presencia de síntomas esofágicos de baja intensidad en casi la mitad de los pacientes, sin embargo estos síntomas no se relacionaron con los hallazgos encontrados en la manometría de alta resolución.

En la enfermedad de Chagas la afectación esofágica se caracteriza por una pérdida del plexo mientérico,(58) lo que se traduce en una alteración del patrón de motilidad similar al que se describe en la acalasia idiopática, caracterizado por contracciones simultáneas de baja amplitud en el cuerpo del esófago, sin embargo el esfínter esofágico inferior en los pacientes con enfermedad de Chagas con afectación esofágica tiende a ser normal o hipotónico a diferencia de lo que ocurre en la acalasia idiopática.(96,97) Las alteraciones esofágicas asociadas a la enfermedad de Chagas han sido ampliamente estudiadas con manometría esofágica convencional, no obstante, existen pocos estudios hasta la fecha que hayan estudiado los hallazgos utilizando la manometría de alta resolución.

En el presente estudio con manometría esofágica de alta resolución se incluyeron paciente con enfermedad de Chagas en fase crónica de forma consecutiva sin ningún criterio de inclusión específico para evitar sesgos de selección, y por lo tanto, creemos que tenemos una muestra representativa de los pacientes atendidos en la práctica clínica habitual. Esto explica porque el



56.5% de nuestros participantes estaban completamente asintomáticos. Este porcentaje es similar al que se describe en la literatura, donde los valores oscilan entre el 33-52%.(62,63) Es importante tener en cuenta que este porcentaje de pacientes asintomáticos no se tiene que interpretar como una ausencia de patología esofágica ya que la sintomatología en la afectación esofágica aparece muchas veces cuando el daño estructural es extenso,(98) y como muestra nuestro estudio la gran mayoría de los pacientes tiene una manometría esofágica de alta resolución normal a pesar de los síntomas esofágicos que describen.

Habitualmente el primer síntoma que aparece en el curso de la afectación esofágica secundaria a la enfermedad de Chagas en fase crónica es la disfagia, sin embargo en función de los estudios consultados este resultado varía.(61) En nuestro estudio, el síntoma más frecuente fue la pirosis, mientras que la disfagia estuvo presente en muy pocos pacientes. La pirosis en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica se acompaña habitualmente de pruebas esofágicas con resultado normal, mientras que la disfagia traduce una alteración de las pruebas esofágicas. A su nivel comunitario, la pirosis es un síntoma muy común, y puede ser producido por numerosas patologías, siendo su valor predictivo positivo para predecir una afectación esofágica en la enfermedad de Chagas en fase crónica muy bajo. Esta puntualización puede explicar la baja tasa de afectación esofágica en nuestra cohorte, que se sitúa acorde a otros estudios realizados con anterioridad.(62,99)

Por otra parte, es importante resaltar que diez pacientes de nuestro estudio referían disfagia, 3 de ellos con disfagia a sólidos y a líquidos. Nueve de los diez pacientes, tenían un esofagograma baritado estrictamente normal, mientras que en un paciente la prueba no se pudo realizar. La manometría esofágica de alta resolución fue completamente normal en ocho pacientes, los dos pacientes restantes tuvieron desórdenes menores del peristaltismo, que podrían considerarse como una afectación inicial de la esofagopatía secundaria a la enfermedad de Chagas. Sin embargo los hallazgos en la manometría esofágica de alta resolución no justifican la clínica de disfagia referida por los pacientes, por lo que parece prudente atribuir la sintomatología a una patología diferente de la enfermedad de Chagas.

Los hallazgos de las pruebas esofágicas fueron sorprendentemente normales en la mayoría de los pacientes. Ningún esofagograma baritado mostró dilatación esofágica, siendo el único hallazgo patológico una hernia de hiato. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos, podemos sugerir que el esofagograma baritado no debería de formar parte de la evaluación de los pacientes con enfermedad de Chagas dada su escasa potencia para discriminar alteraciones esofágicas iniciales.

La manometría esofágica de alta resolución tiene muchas ventajas respecto a la manometría esofágica convencional en lo que respecta la caracterización de las contracciones esofágicas y, más importante todavía, en la definición y caracterización del esfínter esofágico inferior.(100) Como resultado de todo esto, se ha postulado que la utilización de la manometría esofágica de alta resolución para la evaluación de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica podría ayudar en la descripción de patrones de motilidad que con la manometría esofágica convencional podrían pasar desapercibidos. De manera sorprendente, en nuestra cohorte las alteraciones de la motilidad observadas fueron muy leves. Verbigracia, el 77.4% de los pacientes tuvieron una manometría esofágica de alta resolución normal. En el resto de los pacientes, catorce tuvieron desórdenes menores del peristaltismo. Cuando comparamos los resultados de la manometría esofágica de alta resolución de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y los pacientes con pirosis del grupo control, la presión basal del esfínter esofágico inferior fue menor en el grupo con enfermedad de Chagas crónica y el porcentaje de esfínter esofágico inferior hipotónico también fue estadísticamente inferior. Estos hallazgos concuerdan con el conocimientos actuales que afirman que la afectación esofágica derivada de la enfermedad de Chagas en fase crónica se debe a la destrucción del sistema nervioso entérico, afectación tanto a las fibras inhibitorias como a las fibras excitatorias.(58)

Existen cuatro estudios que han evaluado la manometría esofágica de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica. Todos ellos han sido realizados en países endémicos. Dos de estos estudios los realizaron Vicentine y colaboradores en Brasil e incluyeron pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica y dilatación de esófago demostrada por esofagograma,(101,102) mientras que el estudio realizado por Silva y

colaboradores también en Brasil seleccionó a pacientes con enfermedad de Chagas y síntomas esofágicos.(103) Resulta difícil comparar estos tres estudios con nuestro trabajo porque sus cohortes fueron seleccionadas entre pacientes con daño estructural esofágico o pacientes sintomáticos. El otro estudio realizado por Remes-Troche y colaboradores incluyó a 42 pacientes consecutivos independientemente de los síntomas clínicos.(62) Un 33% de los pacientes incluidos tenían síntomas. La manometría esofágica de alta resolución mostró que 28 (66%) pacientes tenía desórdenes de la motilidad esofágica de acuerdo con la antigua Clasificación de Chicago. Sin embargo, si nos basamos en la nueva clasificación de Chicago es probable que el porcentaje de pacientes con alteraciones esofágicas fuera menor. Nuestro estudio también encontró que la alteración más frecuente eran los desórdenes menores del peristaltismo, sin embargo no encontramos ningún paciente con desórdenes mayores, trastornos con obstrucción al flujo de la unión esofagogástrica o acalasia. Al igual que otros estudios, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia de síntomas y los hallazgos de la manometría esofágica de alta resolución en nuestra cohorte.(99)

Nuestro estudio padece algunas limitaciones. El tamaño de la muestra puede haber limitado nuestro poder de encontrar asociaciones significativas entre síntomas y hallazgos manométricos. Además, no se realizó un estudio específico, con endoscopia alta o pH metría, para caracterizar a los pacientes que presentaban síntomas esofágicos. Por otro lado, el grupo control no estaba ajustado en los que respecta a origen y edad, por lo que algunas diferencias encontradas se podrían atribuir a este factor.

Según tenemos entendido, este es uno de los pocos estudios hasta la fecha que usa la manometría esofágica de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica y el primero que utiliza esta técnica en un país no endémico. Nuestro estudio encontró un 22.6% de desórdenes de la motilidad esofágica en una cohorte de pacientes consecutivos con enfermedad de Chagas en fase crónica. Los síntomas y el esofagograma baritado no se relacionaron con los resultados obtenidos en la manometría esofágica de alta resolución. A nuestro parecer, son necesarios más estudios prospectivos que evalúen el

pronóstico de los pacientes con alteraciones esofágicas de la motilidad detectadas por manometría esofágica de alta resolución.

En el 2015 nuestro grupo de investigación dentro de la línea de estudio de las complicaciones asociadas a la enfermedad de Chagas en fase crónica realizó un estudio para evaluar la relación existente entre síntomas colónicos, alteraciones radiológicas y manometría de alta resolución a nivel colorrectal. En este estudio se incluyeron pacientes mayores de edad con enfermedad de Chagas en fase crónica no tratada de forma consecutiva independientemente de la forma clínica que presentasen. Como parte del estudio se realizó una encuesta estructurada sobre síntomas digestivos, un enema opaco baritado y una manometría de alta resolución. Se incluyeron 69 pacientes, mayoritariamente mujeres de mediana edad y procedentes de Bolivia. El 39.1% de los pacientes se clasificaron como asintomáticos, en el enema opaco un 26.1% de los pacientes tenía megacolon, y un 40.6% tenía una manometría anorrectal anormal, solo el 1.4% de los pacientes presentaron un esfínter anal hipertónico. Los pacientes sintomáticos presentaron mayores alteraciones manométricas de forma estadísticamente significativa. Cuando se comparó la sintomatología con el enema opaco no se obtuvieron diferencias significativas. En los pacientes asintomáticos la presencia de megacolon no se correlacionó con anomalías manométricas, sin embargo los pacientes sintomáticos sí que mostraron una asociación entre megacolon y alteraciones manométricas, con peores resultados manométricos en pacientes con dilatación colónica.

Para valorar la magnitud de las alteraciones manométricas en los pacientes sintomáticos con enfermedad de Chagas se utilizó un grupo control con estreñimiento funcional y sin enfermedad de Chagas. Al comparar los resultados observamos que los pacientes del grupo control tuvieron mayor porcentaje de alteraciones manométricas (90% vs 70.4%) pero sin llegar a ser significativo ( $p=0.061$ ).

Diecinueve pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con síntomas de estreñimiento y alteraciones manométricas realizaron un seguimiento estrecho y tres sesiones de entrenamiento anorrectal con mejoría clínica en un 71% de los pacientes, similar al grupo control.

Así pues, en base a nuestro estudio podemos decir que los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con síntomas colónicos tienen frecuentes anormalidades en la motilidad anorrectal, sin embargo las alteraciones estructurales colónicas evaluadas mediante enema opaco son poco frecuentes y no se relacionan con las alteraciones manométricas observadas.

En nuestro estudio los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica sin síntomas y con síntomas colónicos no mostraron diferencias en las alteraciones estructurales evaluadas radiológicamente mediante enema opaco. Por lo que la presencia de megacolon, al menos en nuestro estudio, no parece estar relacionada con la aparición de síntomas. Una posible explicación sería que los síntomas de estreñimiento no necesariamente requieren de alteraciones estructurales sino que las alteraciones de la motilidad intestinal por sí ya podrían explicar la aparición de síntomas. La aproximación radiológica a las complicaciones colónicas se muestra insuficiente para diagnosticar a todos los pacientes con alteraciones a este nivel. Es necesario remarcar, sin embargo, que el estreñimiento (síntoma más frecuente en la población estudiada) es un síntoma común asociado a trastornos funcionales colónicos.

La manometría anorrectal ha mostrado en nuestro estudio mostrar una mejor correlación con la sintomatología de los pacientes, lo que sugiere que las alteraciones de la motilidad son importantes en la patogenia de los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica y con síntomas colónicos. A diferencia de otras publicaciones que tratan el tema, en nuestra cohorte solo encontramos un paciente con un reflejo inhibitorio anorrectal alterado, lo que nos hace pensar que su presencia no es necesaria ni para la afectación estructural colónica ni para la aparición del resto de alteraciones manométricas.(104)

Al disponer de un grupo control con estreñimiento y sin enfermedad de Chagas, podemos apuntar que las alteraciones manométricas observadas en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica también están presentes, al menos parcialmente, en los pacientes del grupo control. Por lo que resulta imposible excluir la posibilidad que parte de las alteraciones manométricas observadas no sean secundarias a la denervación producida por la enfermedad de Chagas.

Como resumen, podemos concluir que los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con síntomas colónicos tienen una alta proporción de alteraciones en la manometría anorrectal. Somos conscientes de que parte de estas anormalidades pueden no ser secundarias a la enfermedad de Chagas ya que se encuentran presentes en pacientes con síntomas colónicos y sin enfermedad de Chagas. Las alteraciones estructurales observadas no se correlacionaban con la presencia de síntomas ni con los hallazgos manométricos en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica.

## CONCLUSIONES

### ESTUDIO CARDIOPATÍA CHAGÁSICA

Del estudio de cardiopatía chagásica se puede concluir lo siguiente:

- El porcentaje de pacientes con cardiopatía chagásica en fase crónica en zona no endémica evaluada electrocardiográficamente o ecocardiográficamente es inferior a la encontrada en zona endémica.
- La realización del ecocardiograma en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica debería valorarse en función del resultado del electrocardiograma, la edad y el sexo.
- El ADN del *T. cruzi* en sangre periférica no se ha relacionado en nuestro estudio con un mayor riesgo de padecer cardiopatía chagásica.

### ESTUDIO ESOFAGOPATÍA CHAGÁSICA

Del estudio de cardiopatía chagásica se puede concluir lo siguiente:

- El síntoma relacionado con el tubo digestivo superior más frecuente en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en zona no endémica fue la pirosis.
- El porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en zona no endémica con alteración del resultado de la manometría esofágica de alta resolución fue 22.6%.
- Todos los pacientes con alteraciones en la manometría esofágica de alta resolución tuvieron alteraciones menores de la peristalsis.
- La sintomatología y el esofagograma no se relacionaron con las alteraciones encontradas en la manometría esofágica de alta resolución en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica en zona no endémica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):456–66.
2. Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2000.
3. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010 May 1;201(9):1308–15.
4. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Mar;54(6):845–52.
5. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 17;101(7):2034–9.
6. Ferreira LF, Britto C, Cardoso MA, Fernandes O, Reinhard K, Araújo A. Paleoparasitology of Chagas disease revealed by infected tissues from Chilean mummies. *Acta Trop*. 2000 Feb 25;75(1):79–84.
7. Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Yockteng R, Cárdenas-Arroyo F, Fornaciari G, et al. Isolation of *Trypanosoma cruzi* DNA in 4,000-year-old mummified human tissue from northern Chile. *Am J Phys Anthropol*. 1999 Apr;108(4):401–7.
8. Rothhammer F, Allison MJ, Núñez L, Standen V, Arriaza B. Chagas' disease in pre-Columbian South America. *Am J Phys Anthropol*. 1985 Dec;68(4):495–8.
9. Dias JCP. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusional Chagas disease. Historical aspects, present situation, and perspectives. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Oct 30;102 Suppl 1:11–8.
10. Chagas C. Nova espécie mórbida do homem produzida por um trypanosoma (*Trypanosoma cruzi*). Nota prévia. *Bras Méd*. 1909;230:161.



11. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1909 Aug;1(2):159–218.
12. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007 Nov 14;298(18):2171–81.
13. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1899–908.
14. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010 Aug;115(1–2):14–21.
15. BERENICE [Internet]. [cited 2017 Feb 14]. Available from: <http://www.berenice-project.eu/index.php?lang=es-es>
16. Lenk EJ, Redekop WK, Luyendijk M, Rijnsburger AJ, Severens JL. Productivity Loss Related to Neglected Tropical Diseases Eligible for Preventive Chemotherapy: A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Feb 18 [cited 2017 Feb 14];10(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758606/>
17. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):342–8.
18. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Sep 24;2(9):e300.
19. Hofstraat K, van Brakel WH. Social stigma towards neglected tropical diseases: a systematic review. *Int Health*. 2016 Mar;8 Suppl 1:i53-70.

20. Clinton C, Sridhar D. Who pays for cooperation in global health? A comparative analysis of WHO, the World Bank, the Global Fund to Fight HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria, and Gavi, the Vaccine Alliance. *Lancet Lond Engl.* 2017 Jan 27;
21. Sanchez JD. OPS OMS | Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [cited 2016 Sep 9]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5398%3A2011-neglected-tropical-vector-borne-diseases-01&catid=4732%3Avector-borne-tropical&Itemid=3910&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5398%3A2011-neglected-tropical-vector-borne-diseases-01&catid=4732%3Avector-borne-tropical&Itemid=3910&lang=es)
22. WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2002;905:i–vi, 1-109, back cover.
23. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):724–34.
24. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Nov;8(11):e3312.
25. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 Jun;110(4):507–9.
26. Rabinovich JE. Vital statistics of *Triatominae* (Hemiptera: Reduviidae) under laboratory conditions. I. *Triatoma infestans* Klug. *J Med Entomol.* 1972 Aug 1;9(4):351–70.
27. Dias E. [Monthly variations of the incidence of developmental forms of *Triatoma infestans* and *Panstrongylus megistus* in Bambui, Minas Gerais]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1955 Dec;53(2–4):458–72.

28. Schofield CJ. Density regulation of domestic populations of *Triatoma infestans* in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(6):761–9.
29. Rebêlo null, Barros null, Mendes null. [Triatominae species]. *Cad Saude Publica.* 1998 Apr 30;14(1):187–92.
30. Alroy KA, Huang C, Gilman RH, Quispe-Machaca VR, Marks MA, Ancca-Juarez J, et al. Prevalence and Transmission of *Trypanosoma cruzi* in People of Rural Communities of the High Jungle of Northern Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 May;9(5):e0003779.
31. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1962.
32. Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Valerio L, Serre N, Roure S, Treviño B, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Sep;21(9):854–60.
33. Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 Feb;56(4):496–502.
34. Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J. Health Policies to Control Chagas Disease Transmission in European Countries. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Oct 30 [cited 2016 Sep 9];8(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214631/>
35. Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzmán S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. *Heart Br Card Soc.* 2003 Oct;89(10):1186–90.
36. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with

benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):724–34.

37. Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul 28;

38. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezos J, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Nov 7;

39. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):799–808.

40. Coura JR, De Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, De Arruda Júnior E, Willcox HP, et al. [Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil]. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1984 Mar;79(1):101–24.

41. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. [Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 1985 Oct;45(4):249–56.

42. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart Br Card Soc.* 2004 Jun;90(6):655–60.

43. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VMC, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi* seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(2):e2078.

44. Hidron AI, Gilman RH, Justiniano J, Blackstock AJ, Lafuente C, Selum W, et al. Chagas cardiomyopathy in the context of the chronic disease transition. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(5):e688.

45. García Borrás S, Racca L, Cotorruelo C, Biondi C, Beloscar J, Racca A. Distribution of HLA-DRB1 alleles in Argentinean patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *Immunol Invest*. 2009;38(3–4):268–75.
46. Higuchi M de L, De Brito T, Martins Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: Light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol*. 1993 Apr;2(2):101–6.
47. Garcia S, Ramos CO, Senra JFV, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1521–8.
48. Gomes JAS, Molica AM, Keesen TSL, Morato MJF, de Araujo FF, Fares RCG, et al. Inflammatory mediators from monocytes down-regulate cellular proliferation and enhance cytokines production in patients with polar clinical forms of Chagas disease. *Hum Immunol*. 2014 Jan;75(1):20–8.
49. Kierszenbaum F. Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):210–23.
50. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today Pers Ed*. 1999 Mar;15(3):94–9.
51. Maguire JH, Mott KE, Souza JA, Almeida EC, Ramos NB, Guimarães AC. Electrocardiographic classification and abbreviated lead system for population-based studies of Chagas' disease. *Bull Pan Am Health Organ*. 1982;16(1):47–58.
52. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1124–31.
53. Andrade JP de, Marin Neto JA, Paola AAV de, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Jun;96(6):434–42.

54. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014 May;16(5):674–80.
55. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1295–306.
56. Sánchez-Guillén MDC, López-Colombo A, Ordóñez-Toquero G, Gomez-Albino I, Ramos-Jimenez J, Torres-Rasgado E, et al. Clinical forms of *Trypanosoma cruzi* infected individuals in the chronic phase of Chagas disease in Puebla, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Nov;101(7):733–40.
57. Matsuda NM, Miller SM, Evora PRB. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clin São Paulo Braz*. 2009;64(12):1219–24.
58. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, et al. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol*. 2007 Mar;31(3):460–8.
59. Lescure F-X, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis*. 2010 Aug;10(8):556–70.
60. Meneghelli UG, de Godoy RA, Macedo JF, de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO. Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas' disease. *Arq Gastroenterol*. 1982 Sep;19(3):127–32.
61. Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. [Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989 Dec;22(4):211–5.
62. Remes-Troche JM, Torres-Aguilera M, Antonio-Cruz KA, Vazquez-Jimenez G, De-La-Cruz-Patiño E. Esophageal motor disorders in subjects with

incidentally discovered Chagas disease: a study using high-resolution manometry and the Chicago classification. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 2012 Oct 22;

63. Sanchez-Lermen R de LP, Dick E, Salas JAP, Fontes CJF. [Upper gastrointestinal symptoms and esophageal motility disorders in indeterminate Chagas disease patients]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Apr;40(2):197–203.

64. Dantas RO, de Godoy RA. [The lower esophageal sphincter in patients with Chagas' disease with peristalsis and aperistalsis]. *Arq Gastroenterol*. 1983 Mar;20(1):13–6.

65. Dantas RO. [Hypocontraction of the esophagus in patients with Chagas' disease and with primary achalasia]. *Arq Gastroenterol*. 2000 Mar;37(1):35–41.

66. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia Jaramillo AM, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(1):e931.

67. Brasil PEAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LHC, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2010 Nov 25;10:337.

68. Villar JC, Perez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 27;(5):CD003463.

69. Coura JR, Borges-Pereira J. Chronic phase of Chagas disease: why should it be treated? A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Sep;106(6):641–5.

70. Grunberg E, Beskid G, Cleeland R, DeLorenzo WF, Titsworth E, Scholer HJ, et al. Antiprotozoan and antibacterial activity of 2-nitroimidazole derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*. 1967;7:513–9.

71. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop*. 2010 Aug;115(1–2):55–68.

72. Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2527–34.
73. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Artaza MA, Moreno R, Perin L, et al. Pharmacokinetic of benznidazole in healthy volunteers: Implications in future clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 6;
74. Moure Z, Angheben A, Molina I, Gobbi F, Espasa M, Anselmi M, et al. Serodiscordance in chronic Chagas disease diagnosis: a real problem in non-endemic countries. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;22(9):788–92.
75. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, et al. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. *Acta Trop*. 2007 Sep;103(3):195–200.
76. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
77. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2006 Sep;15(3):237–41.
78. de REZENDE J, LAUAR KM, de OLIVEIRA A. [Clinical and radiological aspects of aperistalsis of the esophagus]. *Rev Bras Gastroenterol*. 1960 Dec;12:247–62.
79. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jun;42(5):627–35.
80. Herregods TVK, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Normative values in esophageal high-resolution manometry.



Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2015 Feb;27(2):175–87.

81. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2012 Mar;24 Suppl 1:57–65.

82. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. 2015 Feb;27(2):160–74.

83. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. Int J Cardiol. 2013 Mar 2;

84. Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. Am Heart J. 1982 Sep;104(3):595–602.

85. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo M-J, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(9).

86. Rassi A, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. Clin Cardiol. 2000 Dec;23(12):883–9.

87. Garzon SA, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas' heart disease. São Paulo Med J Rev Paul Med. 1995 Apr;113(2):802–13.

88. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. Circulation. 2003 Jul 22;108(3):305–12.

89. Silva S de A, Gontijo ED, Amaral CFS. Case-control study of factors associated with chronic Chagas heart disease in patients over 50 years of age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Nov;102(7):845–51.
90. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop*. 2009 Jul;111(1):51–5.
91. Salles GF, Cardoso CRL, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003 Jun;26(6):1326–35.
92. Ramírez JD, Guhl F, Rendón LM, Rosas F, Marin-Neto JA, Morillo CA. Chagas cardiomyopathy manifestations and *Trypanosoma cruzi* genotypes circulating in chronic Chagasic patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e899.
93. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1101–8.
94. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1994 Jan;43(1):27–38.
95. Norman FF, Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Flores-Chavez M, Cañavate C, López-Vélez R. Lack of association between blood-based detection of *Trypanosoma cruzi* DNA and cardiac involvement in a non-endemic area. *Ann Trop Med Parasitol*. 2011 Sep;105(6):425–30.
96. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jun;93(6):884–9.
97. Dantas RO, Aprile LRO. Esophageal contractions in Chagas' disease and in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Dec;39(10):863–8.

98. de Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO, Iazigi N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol*. 1995 Jul;90(7):1119–24.
99. Torres-Aguilera M, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen F, Vázquez-Jiménez JG, De la Cruz-Patiño E, Grube-Pagola P, et al. [Esophageal motor disorders in asymptomatic subjects con *Trypanosoma cruzi* infection]. *Rev Gastroenterol México*. 2011 Sep;76(3):199–208.
100. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut*. 2008 Mar;57(3):405–23.
101. Vicentine FPP, Herbella FAM, Allaix ME, Silva LC, Patti MG. High-resolution manometry classifications for idiopathic achalasia in patients with Chagas' disease esophagopathy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2014 Feb;18(2):221-224; discussion 224-225.
102. Vicentine FPP, Herbella F a. M, Allaix ME, Silva LC, Patti MG. Comparison of idiopathic achalasia and Chagas' disease esophagopathy at the light of high-resolution manometry. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus ISDE*. 2014 Mar;27(2):128–33.
103. Silva LC, Vicentine FPP, Herbella FAM. High resolution manometric findings in patients with Chagas' disease esophagopathy. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Feb;5(2):110–2.
104. Netinho JG, Cunrath GS, Ronchi LS. Rectosigmoidectomy with ileal loop interposition: a new surgical method for the treatment of chagasic megacolon. *Dis Colon Rectum*. 2002 Oct;45(10):1387–92.

## Assessment of Rectocolonic Morphology and Function in Patients with Chagas Disease in Barcelona (Spain)

Fernando Salvador,\* Marianela Mego, Adrián Sánchez-Montalvá, María Morís, Kathleen Ramírez, Ana Accarino, Juan-Ramon Malagelada, Fernando Azpiroz, and Israel Molina

Department of Infectious Diseases, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; PROSICS, Barcelona, Spain; Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

**Abstract.** The aim of this study was to determine the relationship between colonic symptoms, radiological abnormalities, and anorectal dysfunction in patients with Chagas disease. We performed a cross-sectional study of untreated patients diagnosed with Chagas disease. All patients were evaluated clinically (by a questionnaire for colonic symptoms based on Rome III criteria) and underwent a barium enema and anorectal manometry. A control group of patients with functional constipation and without Chagas disease was included in the study. Overall, 69 patients were included in the study: 42 patients were asymptomatic and 27 patients had abdominal symptoms according to Rome III criteria. Anorectal manometry showed a higher proportion of abnormalities in symptomatic patients than in asymptomatic ones (73% versus 21%, respectively;  $P < 0.0001$ ). Megarectum was detected in a similar proportion in the different subgroups regardless of the presence of symptoms or abnormalities in anorectal functions. Among non-Chagas disease patients with functional constipation, 90% had an abnormal anorectal manometry study. Patients with Chagas disease present a high proportion of constipation with dyssynergic defecation in anorectal manometry but a low prevalence of impaired rectoanal inhibitory reflex, although these abnormalities may be nonspecific for Chagas disease. The presence of megarectum is a nonspecific finding.

### INTRODUCTION

Chagas disease is a parasitic infection caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. An estimated 10 million people are infected worldwide and 10,000 people die annually from the disease.<sup>1</sup> Chagas disease affects mainly Latin America, where the infection is highly endemic; nevertheless, *T. cruzi* infection has been increasingly diagnosed in recent decades in non-endemic countries (Europe, North America, Australia, and Japan) as a result of migrant flows from countries in Latin American countries.<sup>2,3</sup>

The chronic form of the infection is characterized by the positivity of serologic tests, and the presence of symptoms in about 30–40% of patients who develop cardiac and/or digestive involvement. Prevalence of gastrointestinal involvement in Chagas disease patients varies depending on the tests performed for the evaluation and the geographical area where the study is performed: gastrointestinal involvement prevalence in endemic countries ranges from 14% to 35%, although in non-endemic countries it is 5–14%.<sup>3–9</sup> Patients with chronic Chagas disease and colonic involvement show slowly progressive constipation and may manifest colonic dilatation or megacolon that can be discovered as a result of radiological examinations. The sigmoid and the rectum are dilated in nearly all cases of megacolon, whereas dilation of more proximal colonic segments is rare. Chagasic megacolon is caused by irreversible destruction of the enteric nervous system during the acute phase of the disease, which results in an absence of the rectoanal inhibitory reflex on anorectal manometry similar to Hirschsprung's disease.<sup>10</sup>

This study was designed to evaluate the relationship between the presence of colonic symptoms, radiological abnormalities, and anorectal dysfunction in patients with Chagas disease.

### PATIENTS AND METHODS

**Study population and data collection.** This cross-sectional study was performed at the Infectious Diseases and Gastroenterology Departments of the Vall d'Hebron University Hospital, a tertiary hospital of Barcelona (Spain), from May 2011 to April 2012. Patients who attended the Infectious Diseases Department during the study period and who fulfilled the inclusion criteria were proposed to participate in the study. Selection criteria were patients > 18 years of age and a diagnosis of Chagas disease in the indeterminate or chronic phase. Exclusion criteria were previous treatment of Chagas disease, pregnancy, and not providing signed informed consent. After applying the study protocol, treatment with benznidazole was offered to patients following the World Health Organization (WHO) recommendations.

Serologic diagnosis of Chagas disease was performed using in parallel two enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), one with recombinant antigen (Bioelisa Chagas, Biokit, Lliçà d'Amunt, Spain) and the other with a crude antigen (Ortho *T. cruzi* ELISA, Johnson and Johnson, High Wycombe, UK), according to WHO's diagnostic criteria. We considered a positive or negative result if both tests were concordant. All sera showing discordant results were tested by an in-house Western blot method using a lysate from *T. cruzi* epimastigotes, and diagnosis was based on the positivity of this test.<sup>11</sup>

**Assessment of colonic involvement.** Clinical symptoms were evaluated by a structured questionnaire based on Rome III criteria.<sup>12</sup> This questionnaire included evaluation of the following symptoms: abdominal pain, abdominal distention, early satiety, postprandial fullness, number and consistency of the stools, characteristics of defecations (straining, sensation of

\*Address correspondence to Fernando Salvador, Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, PO Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: fmsalvad@vhebron.net

TABLE 1  
Rome III diagnoses

|  |
|--|
| Functional bowel disorders             |
| Irritable bowel syndrome               |
| Functional bloating                    |
| Functional constipation                |
| Functional diarrhea                    |
| Unspecified functional bowel disorders |
| Functional abdominal pain syndrome     |
| Functional anorectal disorders         |
| Functional fecal incontinence          |
| Functional anorectal pain              |
| Functional anorectal disorders         |

incomplete defecation, sensation of anorectal obstruction (blockage, manual maneuvers), and relationship of the symptoms with physiological events (eating, defecation). The Rome III diagnoses are summarized in Table 1.

Barium enema and anorectal manometry were performed in all patients. The barium enema was performed according to the method described by Ximenes.<sup>13</sup> In brief, patients underwent the radiological study without prior preparation (i.e., without the administration of laxatives or enemas before the examination). Contrast solution was obtained in advance by diluting 300 mL of standard barium contrast into 1,200 mL of water. Patients were placed in the right lateral position and the 1,500 mL of test solution instilled in the rectum. Patients were asked to remain still in this position for the next 5 min, during which time three radiological projections were obtained: dorsal decubitus, ventral decubitus, and lateral. Megarectum and/or megasigmoid diagnosis was established when the luminal diameter exceeded 6.5 cm.

Anorectal manometry was performed using a low-compliance manometric perfusion system (0.1 mL/min perfusion rate) and a 4 radial-lumen polyvinyl catheter with a distensible balloon in the tip of the probe (2.4-mm outside diameter, Standard Anorectal-4 channels, Medical Measurement Systems, Dover, NH). With the patient in the left lateral position and the legs flexed 90°, the manometry catheter was introduced into the rectum. The following parameters were registered during the test: 1) resting anal canal pressure, 2) anal canal squeeze pressure (peak pressure and duration), 3) the rectoanal inhibitory reflex, 4) anal canal pressure in response to a cough, 5) defecatory maneuver, and 6) rectal sensitivity in response to balloon distension. The rectoanal inhibitory reflex was triggered by inflation of the rectal balloon with air, as follows: phasic rectal distensions of 10 s duration were performed at 1 min intervals, and with volumes of 20, 40, and 60 mL of air while measuring the reflex relaxation of the internal anal sphincter (anal pressure drop). Volumes of 100 and 150 mL of air were tested in case the rectoanal inhibitory reflex was absent with lower vol-

umes. The normal rectoanal inhibitory reflex was defined as a sphincter pressure drop superior to 20 mmHg below the resting pressure. The dynamics of defecation were studied by means of the same catheter described for the evaluation of neural reflexes, with the intra-rectal balloon inflated with 25 mL air, and the manometric ports located in the anal canal. Patients were asked to attempt defecation, and both abdominal compression (intra-rectal pressure increment) and anal relaxation (anal pressure drop) during straining were measured. Normally, the anal canal completely relaxes, and all manometric ports exteriorize recording atmospheric pressure. Defecatory maneuver was considered normal when abdominal compression increased  $\geq 20$  mmHg, and pressure in all manometric ports decreased by at least 20% of the resting pressure. Rectal distension was produced by an intra-rectal balloon with 20 mL stepwise increments every 15 s, while measuring subjective sensations. Rectal sensitivity was defined as the volume that induced the first sensation and urge to evacuate.

A control group of 30 patients without Chagas disease referred to our Hospital Motility Unit for evaluation of functional constipation, in whom anorectal manometry study was performed, was included for comparison. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of the Vall d'Hebron University Hospital and written informed consent was obtained from all patients. All data were anonymized and the confidentiality of the information was respected at all times in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.

**Statistical analysis.** Categorical data are presented as absolute numbers and proportions, and continuous variables are expressed as medians and ranges. The  $\chi^2$  test or Fisher exact test, when appropriate, was used to compare the distribution of categorical variables, and the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Results were considered statistically significant if the two-tailed *P* value was  $< 0.05$ . The SPSS software for Windows (Version 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analyses.

## RESULTS

Overall, 69 patients were included in the study. Forty-eight (69.5%) were women and the median age was 39 (24–75) years. Sixty-eight (98.5%) patients came from Bolivia and one (1.5%) came from Ecuador. After evaluation of symptoms using the structured questionnaire, 27 (39.1%) patients were classified as symptomatic patients. Of these, based on Rome III criteria, 17 patients had chronic constipation, 9 patients had irritable bowel syndrome, and 1 patient had chronic functional abdominal pain. Table 2 summarizes the main radiologic and manometric features observed.

**Colonic morphology and anorectal motility.** Among the 42 patients who were asymptomatic the barium enema revealed

TABLE 2  
Main radiological and manometric features observed in Chagas disease patients who attended Vall d'Hebron University Hospital

|                                       | Overall (N = 69) | Symptomatic patients (N = 27) | Asymptomatic patients (N = 42) | <i>P</i> value |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------|
| Presence of megarectum (barium enema) | 18 (26.1%)       | 10 (37%)                      | 8 (19%)                        | 0.097          |
| Abnormal anorectal manometry          | 28 (40.6%)       | 19 (70.4%)                    | 9 (21.4%)                      | $< 0.001$      |
| Defecation impairment                 | 24 (34.9%)       | 17 (63%)                      | 7 (16.6%)                      | $< 0.001$      |
| Sphincter insufficiency               | 2 (2.9%)         | 1 (3.7%)                      | 1 (2.4%)                       | 1              |
| Impaired anorectal inhibitory reflex  | 1 (1.4%)         | 0 (0%)                        | 1 (2.4%)                       | –              |
| Hypertonic anal sphincter             | 1 (1.4%)         | 1 (3.7%)                      | 0 (0%)                         | –              |

no abnormalities in 34 patients, but a megarectum was identified in 8 patients. Of the 27 symptomatic patients, the barium enema study revealed no abnormalities in 17, but 10 patients were seen to have a megarectum. In these same 42 asymptomatic patients, anorectal manometry showed normal function in 33 patients and abnormal function in 9 patients (defecation impairment in 7, sphincteric insufficiency in 1, and impaired anorectal inhibitory reflex in 1). Among the 27 symptomatic patients, anorectal manometry results were normal in 8 patients and abnormal in 19 patients (defecation impairment in 17, sphincteric insufficiency in 1, and hypertonic anal sphincter in 1).

**Relationship between abnormal anorectal motility and barium enema images.** Among the 42 asymptomatic patients, 7 of the 9 patients with abnormal anorectal manometry results had a normal barium enema, whereas 27 out of the 33 patients with normal anorectal manometry results also had normal barium enema results. Thus, the majority of asymptomatic patients had normal colon morphology (34 of 42 patients). Regarding the minority of patients who had megarectum, there was no difference in the proportion of those who, in addition to megarectum, had an abnormal manometry result (2 of 9 patients with abnormal manometry findings compared with 6 of 33 patients who had a normal manometry result). Hence, in asymptomatic patients with Chagas disease there seems to be no relationship between megarectum and motor abnormalities demonstrable by anorectal manometry.

Among the 27 symptomatic patients, 19 patients had an abnormal anorectal manometry result, and 8 of those patients were found to have megarectum as well. In 8 of the 27 symptomatic patients with normal anorectal manometry findings, 2 patients had megarectum. Thus, a slightly higher proportion of symptomatic patients with abnormal results from the anorectal manometry study also had a megarectum compared with the asymptomatic patients.

**Relationships between symptomatic status and anorectal motility and colonic morphology abnormalities.** Overall, the 27 symptomatic patients had a significantly higher proportion of anorectal motility abnormalities than the 42 asymptomatic patients (70.4% versus 21.4%,  $P < 0.001$ ). Conversely, there was no appreciable difference in the presence of megarectum between symptomatic and asymptomatic patients (37% versus 19%,  $P = 0.097$ ). Remarkably, the occurrence of an altered anorectal inhibitory reflex was virtually nil in our patient study population (1 of 69 patients, and the patient was asymptomatic).

**Comparison between anorectal manometry results in patients with Chagas disease and in non-Chagas disease patients with functional constipation.** A high proportion of non-Chagas disease patients with functional constipation had an abnormal anorectal manometry study with evidence of defecatory motility impairment (27 of 30 patients, 90%). This proportion was somewhat larger when compared with the 70.4% of symptomatic patients with Chagas disease in our study, but the difference did not reach statistical significance ( $P = 0.061$ ).

**Clinical follow-up.** Nineteen Chagas disease patients with constipation and abnormal anorectal manometry results (17 patients with constipation, and 2 patients with irritable bowel syndrome with constipation), and the 27 non-Chagas disease patients with constipation and defecatory motility impairment underwent anorectal biofeedback (three sessions

for 1 month), with clinical improvement that was similar in both groups (71% versus 67%, respectively;  $P = 0.901$ ).

## DISCUSSION

In this study, we have investigated the prevalence of symptoms (mostly constipation with or without associated abdominal pain), morphological colon abnormalities (presence or absence of luminal dilation by barium enema), and anorectal motility disturbances in immigrants to Spain with Chagas disease, where *T. cruzi* infection is not endemic. The results show that, among symptomatic Chagas disease patients, anorectal motility disturbances are relatively common, whereas morphologic colon abnormalities as assessed radiologically are both uncommon and unrelated to the motor defects. The proportion of patients with symptoms and the proportion of patients with radiological abnormalities are similar to those described in other studies performed in non-endemic countries.<sup>3-5</sup>

The selection of patients for this study was based on positive serological results for *T. cruzi* infection. The possibility of this infection is routinely evaluated among immigrant population attending our Infectious Diseases Department outpatient services and coming from Latin American countries where Chagas disease is highly prevalent. This method of selection based on positive serology rather than clinical manifestations of Chagas disease implies that a relatively high proportion (two-thirds) of our study population were asymptomatic. This proportion of asymptomatic patients is similar to that reported in other series in both endemic and non-endemic countries for Chagas disease.<sup>3-6</sup>

Abnormalities in the barium enema have been described in asymptomatic patients with *T. cruzi* infection.<sup>14</sup> In our study, 8 of 42 (19%) asymptomatic patients showed evidence of megarectum, and a similar proportion was found among symptomatic patients. Thus, the presence of a dilated bowel does not appear to be a determinant factor in whether a patient is symptomatic or asymptomatic. The explanation for this apparent discrepancy may be that bowel motor disturbances may induce constipation without necessarily causing simultaneous dilatation of the viscera. Therefore, radiological assessment seems unlikely to be a sensitive and specific approach to verify the presence or absence of digestive tract involvement in Chagas disease. Nevertheless, constipation in association with colonic dilatation shown by radiological studies has been reported previously by other authors.<sup>15</sup>

In contrast to barium enema, the anorectal manometry test yielded a much higher prevalence of abnormalities in symptomatic Chagas disease patients with constipation than in the asymptomatic ones, suggesting that such motility disturbances are pathogenetically relevant in the constipation associated with Chagas disease. Previous studies in Chagas disease patients have evidenced colonic hypomotility defined by low basal motility index and low wave frequency in the rectosigmoid, and impairment of the anorectal inhibitory reflex.<sup>16,17</sup> The results of these previous studies agree only partially with our findings: we observed that 28 of 69 (40.6%) patients with Chagas disease showed manometric evidence of anorectal motor dysfunction, but an abnormal anorectal inhibitory reflex was only confirmed in one asymptomatic patient.

Other authors have looked into the question of anorectal inhibitory reflex in Chagas disease and shown that with the use of larger-volume distending balloons, an impaired anorectal inhibitory reflex is demonstrable in 43.6% of 39 patients with chagasic megacolon.<sup>18</sup> However, even excluding patients with megarectum (in whom the standard distending balloon may have failed to stimulate sufficiently the rectal pouch), we were unable to find impaired anorectal inhibitory reflex. Others have postulated that an impaired anorectal inhibitory reflex is a pathogenetic factor in chagasic megacolon; but it has been also observed that not all patients with megarectum present an impaired anorectal inhibitory reflex, which suggests that other abnormalities may also play a role in the development of megarectum and megacolon.<sup>19</sup>

The high proportion of symptomatic Chagas disease patients with anorectal motility abnormalities would appear to suggest that chronic *T. cruzi* infection has induced neuronal damage in these individuals, as observed by other authors.<sup>20,21</sup> However, in selected groups of constipated individuals it has been previously shown that the majority of them have impaired relaxation of the anal sphincter during the defecatory maneuvers. A similar pattern was observed in our control population of constipated non-Chagas disease individuals, about 90% of whom showed abnormal anorectal manometry. Thus, although in our selected population of symptomatic Chagas disease patients the proportion of abnormal anorectal manometry was substantial, we cannot exclude the possibility that the motor abnormalities detected by our test were not specific and, in fact, unrelated to Chagas disease.

One limitation of the study is that no formal sample size was previously calculated for the study population, and this must be taken into account when interpreting the results. Another issue is that the control group was not similarly evaluated, because barium enema was not performed in this group.

In summary, our study has shown that in a sample population of chronically infected patients with *T. cruzi* there is a relatively high proportion of anorectal motor disturbances in symptomatic patients compared with asymptomatic ones. We caution that some of these motor abnormalities may be non-specific for Chagas disease, as they are also quite common in non-Chagas disease patients with chronic constipation; further prospective case-control studies are needed to solve this issue. Furthermore, megarectum was observed in about one-third of our study population, although it was not found exclusively in symptomatic patients, suggesting that megarectum may develop without perceptible defecation impairment.

Received August 30, 2014. Accepted for publication February 8, 2015.

Published online March 16, 2015.

Authors' addresses: Fernando Salvador, Adrián Sánchez-Montalvá, and Israel Molina, Department of Infectious Diseases, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, and PROSICS, Barcelona, Spain, E-mails: fmsalvad@vhebron.net, adsanche@vhebron.net, and imolina@vhebron.net. Mariana Mego, María Moris, Ana Accarino, Juan-Ramon Malagelada, and Fernando Azpiroz, Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, E-mails: mmego@vhebron.net, morismaria@gmail.com, aaccarino@telefonica.net, jmalagel@vhebron.net, and fazpiroz@vhebron.net. Kathleen Ramírez, Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain, E-mail: kramirez@vhebron.net.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). Available at: <http://www.who.int>. Accessed August 1, 2014.
2. Schmunis GA, Yadon ZE. 2010. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 115: 14–21.
3. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalvá A, Cabezas J, Soriano A, Serre N, Gómez i Prat J, Pahissa A, Molina I. 2014. *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. *Clin Microbiol Infect* 20: 706–712.
4. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina J, Norman F, Navarro M, Monge-Mailló B, Díaz-Menéndez M, Peris-García J, Flores M, Cañavate C, López-Vélez R. 2011. Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. *Clin Microbiol Infect* 17: 1108–1113.
5. Muñoz J, Gómez I, Prat J, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chéjade P, Ribera O, Molina L, Sanz S, Pinazo MJ, Riera C, Posada EJ, Sanz G, Portús M, Gascón J. 2009. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop* 111: 51–55.
6. Coura JR, Anunziato N, Willcox HP. 1983. Chagas disease morbidity. I- Study of cases originating in various states of Brazil, observed in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 78: 363–372.
7. Pless M, Juranek D, Kozarsky P, Steurer F, Tapia G, Bermudez H. 1992. The epidemiology of Chagas' disease in a hyperendemic area of Cochabamba, Bolivia: a clinical study including electrocardiography, seroreactivity to *Trypanosoma cruzi*, xenodiagnosis, and domiciliary triatomine distribution. *Am J Trop Med Hyg* 47: 539–546.
8. Brenière SF, Carrasco R, Revollo S, Aparicio G, Desieux P, Tibayrenc M. 1989. Chagas' disease in Bolivia: clinical and epidemiological features and zymodeme variability of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients. *Am J Trop Med Hyg* 41: 521–529.
9. Sánchez-Guillén MC, López-Colombo A, Ordóñez-Toquero G, Gómez-Albino I, Ramos-Jiménez J, Torres-Rasgado E, Salgado-Rosas H, Romero-Díaz M, Pulido-Pérez P, Pérez-Fuentes R. 2006. Clinical forms of *Trypanosoma cruzi* infected individuals in the chronic phase of Chagas disease in Puebla, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 733–740.
10. Lescure FX, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, Pialoux G. 2010. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis* 10: 556–570.
11. Riera C, Verges M, Iniesta L, Fisa R, Gállego M, Tebar S, Portús M. 2012. Identification of a Western blot pattern for the specific diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in human sera. *Am J Trop Med Hyg* 86: 412–416.
12. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Available at: [http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomeIII\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf). Accessed August 1, 2014.
13. Ximenes CA. 1984. Técnica simplificada para o diagnóstico radiológico do megacolo chagásico. *Rev Soc Bras Med Trop* 17: 23.
14. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Monge-Mailló B, Faro MV, López-Vélez R. 2011. Gastro-intestinal Chagas disease in migrants to Spain: prevalence and methods for early diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* 105: 25–29.
15. De Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. 1998. Gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Am J Gastroenterol* 93: 884–889.
16. Menghelli UG. 1985. Chagas disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. *Braz J Med Biol Res* 18: 255–264.
17. Menghelli UG, de Godoy RA, Macedo JF, de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO. 1982. Basal motility of dilated and non-dilated sigmoid colon and rectum in Chagas disease. *Arq Gastroenterol* 19: 127–132.
18. Cavenaghi S, Felicio OC, Ronchi LS, Cunrath GS, Melo MM, Netinho JG. 2008. Prevalence of rectoanal inhibitory reflex in chagasic megacolon. *Arq Gastroenterol* 45: 128–131.

19. Netinho JG, Cunrath GS, Ronchi LS, 2002. Rectosigmoidectomy with ileal loop interposition: a new surgical method for the treatment of chagasic megacolon. *Dis Colon Rectum* 45: 1387-1392.
20. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, Varrica LM, Bilder CR, Muñoz JP, Liserre B, Morelli A, Villanacci V, 2007. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol* 31: 460-468.
21. Da Silveira AB, D'Avila Reis D, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Poole D, Correa-Oliveira R, Furness JB, 2007. Neurochemical coding of the enteric nervous system in chagasic patients with megacolon. *Dig Dis Sci* 52: 2877-2883.