



MÁSTER  
UNIVERSITARIO  
EN ZOONOSIS  
Y UNA SOLA SALUD



Estudio retrospectivo de la prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad en individuos con infección por *Trypanosoma cruzi* en fase crónica en el Hospital Universitario Vall D'Hebron (HUVH).

Nathalie Amador Abedrabbo

Director: Dr. Adrián Sánchez Montalvá

Tutor: Dr. Artur Xavier Roig

Facultad de Veterinaria  
Universidad Autónoma de Barcelona

Septiembre, 2019

Estudio retrospectivo de la prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad en individuos con infección por *Trypanosoma cruzi* en fase crónica en el Hospital Universitario Vall D'Hebron (HUVH).

**Autora:** Nathalie Amador Abedrabbo

**Director:** Adrián Sánchez Montalvá

**Tutor:** Artur Xavier Roig

Trabajo de fin de Máster

Máster en Zoonosis y Una Sola Salud

Facultat de Veterinària

Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra, septiembre 2019

**Autor**

Nathalie Amador Abedrabbo

**Director**

Adrián Sánchez Montalvá

**Tutor**

Artur Xavier Roig

## **Dedicatoria**

Siempre he estado sorprendida de la familia que tengo, se han preocupado por mi desde el momento que llegué a este mundo, me han visto caer y levantarme, salir derrotada en algunas guerras y victoriosa en otras, es por esto que muchos años después, sus enseñanzas siguen en auge. Y aquí estoy, dedicándoles el trabajo final de mi maestría.

Se lo dedico a cada miembro de mi familia, especialmente a mis padres, Salomón y Consuelo, a mis hermanos Juano y Josi, y a mi sobrino Juan José.

Por último, me lo dedico a mí, porque cada vez que vuelva a leer esto, recordaré todo el esfuerzo y sacrificio que hice para llegar hasta aquí y me sentiré capaz de subir un escalón más.

## **Agradecimientos**

El amor que recibimos es el motor de nuestras vidas. Agradezco a mi familia por todo ese amor y cariño que me han dado siempre.

Agradezco también a la Universidad Autónoma de Barcelona, por permitirme cumplir mis sueños a pesar de las dificultades que se han presentado. A cada profesor que ha permitido que la maestría valga la pena y un especial agradecimiento a Adrián, el director de éste trabajo, por toda su paciencia, dedicación y ayuda para poder realizarlo con éxito. A todos los miembros del Hospital Vall d'Hebron que colaboraron conmigo.

A Juan Diego, por ser mi compañero de vida y apoyarme siempre. Gracias por nunca dejarme caer.

Agradezco también a mis compañeras y amigas de la universidad: Greomary, Erika, Pamela, Emilie y Estefany. Gracias por siempre querer ser mejores personas y profesionales, demostrándome que siempre podrán estar para mí cuando las necesite. Gracias, son las mejores.

## **Índice**

1.	Resumen.....	1
2.	Introducción .....	2
3.	Objetivos .....	5
3.1	Objetivo general: .....	5
3.2	Objetivos específicos.....	6
4.	Materiales y métodos .....	6
4.1	Recolección de datos .....	6
4.2	Estadística descriptiva y tendencias.....	12
5.	Resultados .....	12
6.	Discusión.....	20
7.	Conclusiones .....	23
8.	Bibliografía .....	24
9.	Anexos .....	27

## **Lista de ilustraciones**

Ilustración 1. Nueva distribución de la enfermedad de Chagas.. .....	2
Ilustración 2. Pacientes que padecen diabetes clasificados por rangos de edad. ....	17
Ilustración 3. Pacientes que padecen de hipertensión arterial clasificados por rangos de edad....	17
Ilustración 4. Pacientes que padecen de dislipemias clasificados por rangos de edad.....	18

## **Lista de tablas**

Tabla 1. Variables cuantitativas y cualitativas tomadas de la historia clínica y análisis clínicos de cada paciente para el estudio.....	7
Tabla 2. Origen de los pacientes del estudio.....	13
Tabla 3.Frecuencia con la que los pacientes del estudio beben o fuman. ....	13
Tabla 4. Datos tomados de análisis clínicos de pacientes en el estudio. ....	14
Tabla 5. Cantidad de pacientes que tomaban medicación.....	16
Tabla 6. Datos tomados de análisis clínicos de pacientes originarios de Bolivia. ....	18

## **1. Resumen**

La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi*, es endémica del continente americano. Por motivos migratorios la enfermedad se ha extendido a varios lugares en el mundo. La enfermedad de Chagas tiene dos fases, aguda y crónica. En fase crónica, el parásito queda en estado de latencia, pudiendo amplificarse el DNA del parásito en sangre periférica en aproximadamente un 40% de los pacientes. Al igual que otras infecciones crónicas, se cree que la enfermedad de Chagas en fase crónica puede ocasionar un estado inflamatorio crónico, que a su vez aumenta el riesgo de padecer comorbilidades asociadas a la edad. Sin embargo, la información y la literatura médica son escasas. El objetivo del estudio es relacionar la presencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica, con la presencia de comorbilidades asociadas a la edad. Se seleccionó una cohorte de pacientes latinoamericanos que se había realizado cribado de enfermedad de Chagas entre el 2012 y el 2015 en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. A través de la historia clínica se recuperaron datos analíticos, medicación concomitante y comorbilidades asociadas a la edad en el momento de realizar el cribado. Por cada paciente con diagnóstico de enfermedad de Chagas, se seleccionó un control ajustado por sexo y edad. Se incluyeron 291 pacientes con diagnóstico positivo para la enfermedad de Chagas (CC) y 291 con estudio serológico negativo (SC). La media de edad para CC fue de 36 años (IQR 15-80) y para SC, 41 años (IQR 17-79). Todos inmigrantes, siendo la mayoría originarios de Bolivia (74.57%) y el resto de otros países en Latinoamérica, ingresaron a España entre 1953 y 2015, con mayor afluencia en el año 2006. Sobre los resultados analíticos, los pacientes del grupo CC presentaban valores más elevados de alanina aminotransferasa ( $p<0.0017$ ), con una mediana de 21 UI/L (IQR 16-35), aspartato aminotransferasa ( $p<0.0018$ ), con una mediana de 22.5 UI/L (IQR 20-28.5), triglicéridos ( $p=0.015$ ) con una mediana de 112 g/dL (IQR 81-179) y colesterol ( $p=0.032$ ), con una mediana de 200 mg/dL (IQR 177-224.8). El grupo CC tenía una mayor prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad que el grupo SC, como diabetes ( $p=0.006$ ), hipertensión arterial ( $p=0.004$ ) y dislipemias ( $p=<0.0001$ ). Se realizó el mismo análisis solo con población boliviana y se encontraron resultados similares. El grupo CC tienen una OR de 2.3 (intervalo de confianza 1.14-4.81) de padecer hipertensión arterial y OR 2.9 (intervalo de confianza 1.83-4.81) de tener trastorno de metabolismo lipídico. Los pacientes con CC en fase crónica tienen una mayor prevalencia de padecer comorbilidades asociadas a la edad, así como alteraciones analíticas relacionadas con el metabolismo lipídico. Estos hallazgos podrían ser consecuencia de un estado de inflamación

crónica en estos pacientes, lo que podrían tener implicaciones en las indicaciones de tratamiento de la enfermedad.

## 2. Introducción

A pesar de haber datos que confirman la existencia del parásito *Trypanosoma cruzi* en animales en ámbito salvaje hace millones de años y evidencia de humanos contagiados hace 9000 años aproximadamente (Aufderheide et al., 2014), no fue sino en 1909 que el médico e infectólogo brasileño Carlos Justiniano Ribeiro Chagas descubriera la infección por *Trypanosoma cruzi* en humanos en la ciudad de Lassance, Brasil. Carlos Chagas descubrió varios aspectos de la enfermedad como: el agente causal, ciclo biológico, el tipo de vector que los transmite, y la sintomatología clínica de la enfermedad (Ruiz, 2007).

La enfermedad de Chagas tiene una distribución endémica en el continente americano, sobre todo en América del sur, pero por circunstancias migratorias, la distribución de los pacientes infectados es a nivel mundial. Se debe destacar que el vector de la transmisión de la enfermedad se puede encontrar solo en las zonas endémicas.



Ilustración 1. Nueva distribución de la enfermedad de Chagas. Tomado de IsGlobal, 2015.

La enfermedad de Chagas tiene como agente etiológico a un parásito hemoflagelado del orden kinetoplastida, familia Tryponosomatidae y cuyo género y especie son: *Trypanozoma cruzi*. El vector causante de la transmisión de la enfermedad son los insectos triatomíos hematófagos, entre

ellos se puede mencionar varios géneros como: *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, entre otros (Steverding, 2014).

El ciclo de transmisión vectorial de *Trypanozoma cruzi* comienza cuando el vector ingiere sangre de los mamíferos infectados con el parásito (Dias, 2007). Los triatomínos en función del área donde desarrollan su ciclo de vida se dividen en ciclo selvático, domiciliar y peridomiciliar. En ciclos selváticos, el vector es el encargado de transmitir el parásito entre los animales reservorios, los cuales pueden ser: armadillos, roedores, marsupiales, primates, entre otros mamíferos. Por otro lado, en el ciclo domiciliar, el vector puede ser capaz de infectarse con el parásito y luego recurrir a alojarse entre las grietas de casas, en donde sale por las noches a alimentarse y picar a los humanos. Se puede mencionar como reservorios en el ciclo domiciliar a mascotas como perros, gatos y roedores. No es común que los animales que son reservorio presenten sintomatología (Acosta y López, 2013).

El vector ingiere el parásito junto con la sangre en forma de tripomastigotes que, una vez en el interior del vector sufren una transformación madurativa, convirtiéndose en epimastigotes. Estos se multiplican dentro del sistema digestivo del insecto transformándose en tripomastigotes cíclicos infectivos. Cuando el insecto pica a una persona, se desencadena un reflejo defecatorio que libera tripomastigotes cíclicos con las heces, que penetrarán por soluciones de continuidad de la piel durante el rascado de la lesión por los afectados. La transmisión tiende a ser mayor en zonas endémicas en donde los vectores suelen estar más en contacto con perímetros domésticos (Gorbach et al., 2014). En adición, la enfermedad de Chagas puede adquirirse por transmisión vertical (madre-hijo) durante el embarazo o el momento del parto y también por medio de alimentos contaminados con las heces de los triatomínos infectados que no son debidamente procesados. Otra forma de infección se da por medio de transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos de donantes con infección por el *Trypanosoma cruzi* (Concha, s.f.).

Esta enfermedad está dividida en dos fases, y esta división se basa en la detección del parásito en sangre periférica mediante microscopía. Un gran porcentaje de personas infectadas dentro de la fase aguda están asintomáticos. Esta fase suele durar desde el ingreso del parásito al organismo hasta 2 o 4 semanas después de la infección. El período de incubación de la enfermedad en fase aguda es entre 4-15 días y en esta fase el parásito se reproduce por fisión binaria. El *T. cruzi* tiene varios mecanismos de evasión del sistema inmune que aumenta la probabilidad inicial de infectar

y sobrevivir en el hospedador humano (Gorbach et al., 2014). La sintomatología suele ser inespecífica y leve, pudiendo presentarse síntomas como: fiebre, malestar general, zonas eritematosas en piel (suele ser en el lugar de la picadura, conocido como “chagoma de inoculación”), inflamación de ganglios linfáticos de la zona, entre otros (Sánchez-Montalvá, 2017).

Después de la fase aguda, el parásito tiene la peculiaridad de quedar en un estado de latencia en células nucleadas, las más comunes son: macrófagos, neuronas, células musculares, células del sistema nervioso central y periférico y tejido adiposo. En estos tejidos el parásito queda con una actividad replicativa de bajo grado que condiciona una parasitemia transitoria detectable, en algunos pacientes, solo mediante técnicas de biología molecular (Sánchez-Montalvá, 2017).

Se cree que está infección latente crónica provoca un estado de inflamación crónica de bajo grado, similar a otras infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades asociadas a la edad como cardiovasculares, endocrinas u óseas, por ejemplo, diabetes, hipertensión arterial, osteoporosis, esteatosis hepática, pancreatitis entre otras (Gonzalez-Chávez, 2011) (Matera de Angelis et al., 2009). Estas comorbilidades aumentarían con la mayor exposición del paciente a la inflamación crónica, y por lo tanto con la edad, además estas comorbilidades no se explican exclusivamente por el daño directo del parásito ni por una reacción inmunológica local como si ocurriría con las complicaciones clásicas asociadas a la enfermedad de Chagas, como son la cardiopatía chagásica y las complicaciones digestivas (Sánchez-Montalvá, 2017).

Se ha descrito en varios estudios que la infección persistente de *T. cruzi*, involucra la generación sostenida de especies reactivas de oxígeno (ERO) por las células inflamatorias y la disfunción mitocondrial, esto ocasiona estrés oxidativo a largo plazo. En cantidades normales y reguladas, los ERO son fundamentales en el desarrollo celular, y ayudan en procesos tales como la proliferación celular, la diferenciación y la muerte celular, pero en cantidades altas y producción persistente, pueden ocasionar la oxidación de proteínas, lípidos y ADN, esto podría aumentar la incidencia de comorbilidades en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, tales como diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia y osteoporosis entre otras (Corti, 2000).

El *Trypanozoma cruzi* también tiene un efecto sobre el tejido adiposo, el cual es el encargado de almacenar lípidos en forma de triglicéridos, producir factores hormonales, generar componentes de la matriz extracelular y también producir mediadores inflamatorios. Sabiendo esto, se puede

mencionar que la presencia del parásito en el tejido adiposo puede causar alteraciones como puede ser el: alterar el tamaño de los adipocitos, provocando la acumulación de lípidos y la inactivación de ciertas enzimas, estimulando así un ambiente oxidante dentro de los adipocitos. Este ambiente oxidante induce a la producción de varios mediadores inflamatorios como son las citoquinas y las quimiocinas, causando así procesos inflamatorios crónicos en el organismo de los pacientes infectados por este parásito (Corti, 2000).

En un escenario de estrés crónico, las paredes vasculares también aumentan su producción de proteoglicanos, ocasionando una disfunción endotelial y la pérdida de la capacidad de vasorrelajación. Con esto se aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial y fenómenos ateroescleróticos. Además, los vasos sanguíneos, en situaciones de estrés persistente, son propensos a la formación de estrías grasas perdiendo sustancias antioxidantes plasmáticas, aumentando el riesgo de hipertensión y riesgo de ateromatosis (Matera de Angelis et al., 2009) (Espinoza y Martinez, 2018). Por lo que resulta importante conocer si la enfermedad de Chagas en fase crónica provoca una situación de inflamación crónica capaz de aumentar el riesgo de comorbilidades asociadas a la edad.

Esta enfermedad de naturaleza crónica y con varias vías de transmisión, es un problema de salud pública alrededor del mundo, sobre todo en América Latina (WHO, 2017), por lo cual, si se demuestra que la enfermedad de Chagas provoca un aumento de las comorbilidades asociadas a la edad, sería necesario un abordaje integral de los pacientes para incluir el despistaje y tratamiento de las comorbilidades dentro del manejo específico de la enfermedad, tal y como se viene haciendo con otras infecciones crónica, cuyo ejemplo más conocido es el VIH (Valenzuela et al., 2012). Así como recomendar tratamiento precoz de la enfermedad de Chagas para disminuir la exposición del paciente a la inflamación crónica, y protegerle frente a la aparición de comorbilidades asociadas a la edad.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general:**

- Relacionar la presencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica, con la presencia de comorbilidades asociadas a la edad en pacientes diagnosticados en un hospital de tercer nivel.

### 3.2 Objetivos específicos

- Analizar el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial diagnosticada por el médico de atención primario u otro profesional de la salud o por el registro de la toma de medicación antihipertensivos en la historia clínica, asociados a la presencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica.
- Analizar el porcentaje de diabetes diagnosticada por el médico de atención primario u otro profesional de la salud o por el registro de la toma de medicación (insulínicos, antidiabéticos orales o no insulínicos) en la historia clínica, asociados a la presencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica.
- Analizar el porcentaje de dislipemias diagnosticada por el médico de atención primario u otro profesional de la salud o por el registro de la toma de medicación antidislipémica en la historia clínica, asociados a la presencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica.
- Comparar la distribución de tiempo de las comorbilidades asociadas a la edad en pacientes con y sin enfermedad de Chagas en fase crónica.
- Analizar la medicación relacionada con las comorbilidades asociadas a la edad en pacientes con y sin enfermedad de Chagas en fase crónica.

## 4. Materiales y métodos

### 4.1 Recolección de datos.

En este trabajo se realizó un estudio retrospectivo en el que recogieron los datos de pacientes atendidos en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH), a través de la historia clínica electrónica, con diagnóstico de enfermedad de Chagas en fase crónica y pacientes sin enfermedad de Chagas entre el 2012-2015.

Para el grupo de estudio (pacientes con Enfermedad de Chagas), se tomaron en cuenta pacientes diagnosticados por dos serologías frente a antígenos diferente de *T. cruzi* (nativo y recombinante) positivas y para el grupo de control, se tomaron en cuenta participante con dos serologías negativas frente a antígenos diferentes de *T. cruzi*.

Los datos recogidos se basaban en información sociodemográfica y clínica del paciente recogidas por médicos especialistas durante la primera visita de los pacientes antes de realizarse las pruebas serológicas de la enfermedad de Chagas. En la tabla 1 se ilustra las variables recogidas durante la

investigación. Por cada paciente diagnosticado de Enfermedad de Chagas se seleccionó un participante sin enfermedad de Chagas cribado durante el mismo período de tiempo. Se utilizó la misma hoja de recogida de datos para los dos grupos. La realización de la historia clínica por parte del médico es anterior a la realización del cribado, por lo que los médicos especialistas eran ciegos para el diagnóstico de enfermedad de Chagas

*Tabla 1. Variables cuantitativas y cualitativas tomadas de la historia clínica y análisis clínicos de cada paciente para el estudio.*

VARIABLE	DEFINICIÓN	EQUIVALENTE
<b>FACTORES DEMOGRÁFICOS</b>		
SEXO	Condición orgánica y física que distingue al macho y a la hembra dentro de una misma especie.	Mujer= <b>0</b> Hombre= <b>1</b>
FECHA DE NACIMIENTO	Día, mes y año exactos del nacimiento de la persona.	<b>dd/mm/aaaa</b>
PAÍS DE NACIMIENTO	País en el cual nació la persona.	(Escribir nombre del país)
FECHA DE ENTRADA A ESPAÑA	Fecha de migración a España.	<b>Aaaa</b>
FECHA DE LA PRIMERA VISITA AL HOSPITAL	Fecha en la que el paciente ingresa por primera vez al hospital	<b>dd/mm/aaaa</b>
<b>ANALÍTICA BASAL Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS</b>		
HEMOGLOBINA (HB)	g/dL	<b>Valor</b>
ALBUMINA (ALB)	g/dL	<b>Valor</b>
PLAQUETAS	X10E9/L	<b>Valor</b>
ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)	UI/L	<b>Valor</b>
ASPARTATO AMINOTRASFERASA (AST)	UI/L	<b>Valor</b>
GLUCOSA (GLU)	mg/dL	<b>Valor</b>

PROTEINAS TOTALES	g/dL	<b>Valor</b>
LEUCOCITOS TOTALES	X10E9/L	<b>Valor</b>
PCR SANGRE PERIFÉRICA PRETTO	Análisis clínico que se usa para detectar parasitemias de muy baja intensidad e incluso fragmentos de parásito. Se usa frecuentemente para determinar la fase de la enfermedad de Chagas.	No se realizó=0 Positivo=1 Negativo=2
CREATININA	mg/dL	<b>Valor</b>
TRIGLICERIDOS	g/dL	<b>Valor</b>
COLESTEROL	mg/dL	<b>Valor</b>
<b>FACTORES DE RIESGO</b>		
FUMA	Si el paciente fuma o no, o si fumó alguna vez cigarrillo.	Sí= 1 No=2
FRECUENCIA	Si la respuesta es “Sí”, con qué frecuencia fuma.	Ex fumador= 0 Muy frecuente (Entre 20 a 60 cigarrillos diarios) =1 Más o menos Frecuente (entre 5 y 20 cigarrillos diarios) =2 Poco Frecuente (entre 1 y 5 cigarrillos diarios) = 3 Fumador Social (entre 1 a 5 cigarrillos a la semana) = 4
TOMA ALCOHOL	Si la persona ingiere, ingirió o nunca ha ingerido sustancias alcohólicas.	Sí=1 No= 2
FRECUENCIA	Si la respuesta es “Sí”, con qué frecuencia toma alcohol.	Ex bebedor=0 Muy Frecuente (toma alcohol a diario) =1 Más o menos Frecuente (Toma alcohol entre 1 y 3 veces por semana) =2

		Poco Frecuente (toma alcohol 1 vez o menos a la semana) = <b>3</b> Bebedor Social (toma alcohol entre 1 o 2 veces al mes)= <b>4</b>
--	--	--

### **COMORBILIDADES**

DIABETES	Se considera diabetes mellitus a las personas que hagan referencia de tener la enfermedad o si está bajo tratamiento.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ANT. ORALES	Antidiabéticos orales.	No toma= <b>0</b> Toma= <b>1</b> Toma varios= <b>2</b>
INSULINA	Insulina	No usa= <b>0</b> Usa= <b>1</b>
ANT NO INSU	Antidiabéticos no insulínicos.	No toma= <b>0</b> Toma= <b>1</b> Toma varios= <b>2</b>
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	. Se considera hipertensión arterial si la persona hace auto referencia o si toma medicación.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
BLOQ. A1ADRE	Bloqueadores α1 adrenérgicos.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
VASO. ARTE	Vasodilatadores arteriales.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
INH. DE REN	Inhibidores de renina	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
DIUR	Diuréticos	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
β BLOQ	Beta bloqueadores	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ANT CA	Antagonistas de calcio	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
DISLIPEMIA	Se considera dislipemia si se hace referencia de la existencia de la patología o se toma medicación.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ESTAT	Estatinas	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
FIB	Fibratos	No= <b>0</b>

		<b>Sí= 1</b>
RES	Resinas	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
EZE	Ezetimiba	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
OM3	Omega 3	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
MCC	Miocardiopatía crónica chagásica	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
KUSCHNIR	Clasificación para la miocardiopatía de Chagas	No se sabe= <b>0</b> Electrocardiograma normal= <b>1</b> Electrocardiograma anormal, tamaño del corazón normal= <b>2</b> Alargamiento del ventrículo izquierdo= <b>3</b> Falla congestiva del corazón= <b>4</b>
OSTEOPOROSIS	Disminución de la densidad del tejido óseo. Se considera osteoporosis si existe un examen con resultado patológico.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
CALCIO	Si toma calcio	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
VIT D	Si toma vitamina D	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	Se considera insuficiencia renal crónica si existe un examen con resultado patológico, lo cual se determina mediante la medición del filtrado glomerular. .	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ESTEATOSIS HEPÁTICA	Se considera esteatosis hepática si existe un examen con resultado patológico. Se puede determinar que existe esta patología mediante pruebas de imagen como ecografías.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA	Se considera arteriopatía periférica si existe un examen con resultado patológico, se determina principalmente por la indagación en la historia clínica del paciente.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
RETINOPATÍA	Puede estar ligada al diagnóstico conjunto con diabetes. Se	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>

	considera retinopatía si existe un examen con resultado patológico.	
NEUROPATÍA	Se considera neuropatía si existe un examen con resultado patológico, se determina principalmente por la ingadación en la historia clínica del paciente.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
INMUNOSUPRESIÓN	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato.	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
TIPO DE INMUNOSUPRESIÓN	Motivo de la inmunosupresión	VIH= <b>1</b> Trasplante órgano sólido= <b>2</b> Trasplante médula ósea= <b>3</b> Farmacológico= <b>4</b> Enfermedad autoinmune= <b>5</b> Otra= <b>6</b>
ICTUS	Se considera ictus si el paciente refiere haber padecido un evento isquémico cerebral o si lo refleja su historia clínica	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
IC. ISQ ATERO	Ictus isquémico ateromatoso	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
IC. ISQ EMB	Ictus isquémico embólico	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
IC. HEM	Ictus hemorrágico	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Se considera cardiopatía isquémica si el paciente refiere haber padecido un evento isquémico cerebral o si lo refleja su historia clínica	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
INF. AGU	Infarto agudo de miocardio	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ANG. ESTA	Angina de pecho estable	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
ANG. INESTA	Angina de pecho inestable	No= <b>0</b> Sí= <b>1</b>
NÚMERO TOTAL DE MEDICAMENTOS	Cantidad de medicamentos que adquiere el paciente para los tipos de patología que tenga.	Ninguno= <b>0</b> De 1 a 2= <b>1</b> De 3 a 4= <b>2</b>

		Más de 4=3
<b>TRATAMIENTO</b> <b>Los datos de tratamiento se tomaron solo del grupo de estudio (pacientes positivos).</b>		
RECIBIÓ TRATAMIENTO	Si el paciente fue tratado para la enfermedad	Sí= 1 No=2
COMPLETÓ TRATAMIENTO	Si es tratamiento fue completado o se canceló por alguna reacción o enfermedad.	Sí= 1 No=2
EFECTOS SECUNDARIOS	Efectos no deseados que puede provocar cualquier tipo de medicación	Sí= 1 No=2

El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética del HUVH (PR(AG)226/2019) (Anexo1). El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a los principios de buenas prácticas clínicas y respetando la privacidad del paciente, de acuerdo con las últimas modificaciones de la ley de protección de datos. Cada paciente que continúe en seguimiento en el hospital, recibirá una hoja de información y otra de un consentimiento informado (Anexo 2).

#### 4.2 Estadística descriptiva y tendencias.

Los datos fueron procesados en el sistema estadístico Stata/SE 13.1. Las variables cuantitativas fueron expresadas en media y desviación estándar. Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para la relación de las variables cualitativas. En cuanto a las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student en el caso de que la variable cumpliera con una distribución normal. Se utilizó un modelo de regresión logística para el cálculo de los odds ratio (OR).

### 5. Resultados

Los pacientes de este estudio se dividieron en dos grupos. Por un lado, el grupo de estudio con pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas (CC) con un número de 291(50%) individuos, y por otro lado un grupo de control con pacientes negativos de padecer la enfermedad de Chagas (SC) con un número idéntico de 291 (50%) individuos. En cuanto al origen de los datos, quinientos ochenta y dos (100%) pacientes del estudio fueron del Hospital Universitario Vall

d'Hebron. Ciento setenta y ocho (61.17%) pacientes en el CC eran mujeres y ciento trece (38.83%) eran hombres, con una mediana de edad de 36 años (rango de 15-80 años). Doscientos y un (69.07%) pacientes del grupo SC eran mujeres y noventa (30.93%) eran hombres, con una media de edad de 41 años (rango de 17-79 años). Quinientos ochenta y dos (100%) pacientes son inmigrantes de países del continente americano, los cuales entraron a España entre los años 1953 y 2015, con la mayor afluencia entre los años 2000 y 2007. En la tabla 2 se detalla la división de las nacionalidades de los pacientes que participaron en este estudio.

*Tabla 2. Origen de los pacientes del estudio.*

Origen	Bolivia	Varios
<b>Grupo CC</b>	273 (93.81%)	18 (6.19%)
<b>Grupo SC</b>	161 (55.33%)	130 (44.67%)

\*Dentro del porcentaje de los pacientes originarios de otros países (Varios) que no es Bolivia, se analizaron datos de personas originarias de: Ecuador, Perú, Argentina, Costa Rica, Paraguay, Honduras, El Salvador, Chile, Brasil, Colombia, Guatemala, México, Uruguay y Venezuela.

En cuanto a los factores de riesgo que se tomaron en cuenta en este estudio, se obtuvo que treinta y seis (12.37%) del grupo CC y veinte y uno (7.22%) del grupo SC, son o fueron fumadores ( $p=0.05$ ). Trece (4.47%) del grupo CC y 14 (4.81%) del grupo SC, son o fueron bebedores de alcohol ( $p=1.00$ ). En la tabla 3 se detalla la frecuencia con la que los pacientes fuman o beben alcohol.

*Tabla 3. Frecuencia con la que los pacientes del estudio beben o fuman.*

Fumadores					
	0	1	2	3	4
<b>CC</b>	9(3.09%)	2(0.69%)	9(3.09%)	9(3.09%)	7(2.41%)
<b>SC</b>	4(1.37%)	2(0.69%)	5(1.92%)	8(2.75%)	2(0.69%)

\*0: Ex fumador

\*1: Fumador social

\*2: Entre 1 a 5 cigarrillos al día

\*3: Entre 5 a 15 cigarrillos al día

\*4: 20 cigarrillos o más al día

Bebedores					
	0	1	2	3	4
<b>CC</b>	2(0.69%)	1(0.34%)	3(1.03%)	3(1.03%)	0
<b>SC</b>	1(0.34%)	0	8(2.75%)	0	3(1.03%)

\*0: Ex bebedor

\*1: Bebedor social

\*2: Al menos 1 día a la semana bebe

\*3: Entre 3-4 días a la semana bebe

\*4: Bebe alcohol todos los días

Una condición inmunosupresora se presentó en algunos pacientes. En cuanto a la presencia de inmunosupresión, dos (0.69%) pacientes del grupo CC tenían VIH, uno (0.34%) había sido sometido a un trasplante de órgano sólido y diecinueve pacientes (6.43%) tenían otras condiciones de inmunosupresión. En el grupo SC, nueve (3.09%) padecían de VIH, uno (0.34%) había sido sometido a un trasplante de médula y cinco (1.70%) pacientes tenían otro tipo de inmunosupresión. Dentro del grupo de las otras condiciones de inmunosupresión encontramos: artritis reumatoide, lupus, síndrome Still de adultos y varios tipos de neoplasias malignas.

De los valores recogidos del hemograma y los resultados bioquímicos, se tomaron datos de hemoglobina, albúmina, alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotrasnferasa (AST), plaquetas, proteínas totales, glucosa, leucocitos, proteína C reactiva, creatinina, colesterol y triglicéridos. En la tabla 4 se describen los valores obtenidos en el análisis estadístico sobre cada variable.

*Tabla 4. Datos tomados de análisis clínicos de pacientes en el estudio.*

GRUPO	Nº de datos	Media	Desviación estándar	Pvalor
HEMOGLOBINA (rango 12.1 - 17-2g/dL)				
<b>CC</b>	211	13.40	1.66	0.6571
<b>SC</b>	183	13.17	1.59	
ALBUMINA(rango 3.4 - 5.4 g/dL)				
<b>CC</b>	87	4.37	0.31	0.5193
<b>SC</b>	95	4.41	0.35	

ALT (rango 5 – 60 UI/L)			
CC	179	31.95	28.30
SC	132	23.42	14.34
AST (rango 10 – 34 UI/L)			
CC	176	28.36	23.19
SC	131	23.36	8.28
PROTEINAS TOTALES ( rango 6 – 8.3 g/dL)			
CC	87	7.53	0.54
SC	101	7.52	0.57
PLAQUETAS (rango 150 – 400 x10E9/L)			
CC	87	263.43	158.42
SC	101	254.33	71.55
LEUCOCITOS (rango 4.5 – 11 x10E9/L)			
CC	211	6.49	1.62
SC	183	6.70	1.71
CREATININA (rango 0.60 - 1.3 mg/dL)			
CC	112	1.22	0.15
SC	146	0.66	0.76
GLUCOSA (rango 82 – 110 mg/dL)			
CC	108	90.65	15.46
SC	145	91.17	22.44
COLESTEROL(< a 200 mg/dL)			
CC	93	202.97	36.86
SC	113	191.26	40.35
TRIGLICERIDOS (rango 40 – 150 g/dL)			
CC	91	165.29	163.22
SC	105	122.29	74.57

\*Valores que tienen significancia estadística.

Nota: El número de datos recolectados no es igual en cada variable porque el análisis clínico de cada persona dependía del médico que la iba a tratar y lo que él requería saber para poder realizar un diagnóstico.

Tratándose de ALT, AST, colesterol y triglicéridos, encontramos una diferencia significativa en cada uno de ellos), asimilando que el grupo CC tiene valores más elevados en estas variables en comparación al grupo SC.

En cuanto a comorbilidades asociadas a la edad recogidas en el estudio, se encontró que en el grupo CC, veinte y siete (9.28%) individuos versus diez (3.44%) del grupo SC, padecían de diabetes ( $p=0.006$ ). Referente a hipertensión arterial, en el grupo CC, cuarenta y dos (14.43%) individuos frente a veinte (6.87%) pacientes del grupo SC sufrían de esta patología ( $p=0.004$ ). Cien (34.36%) pacientes del grupo CC y cuarenta (13.75%) pacientes del grupo SC, padecían de dislipemias ( $p=0.000$ ). Los pacientes que sufrían osteoporosis se dividían en seis (2.06%) individuos pertenecientes al grupo CC y cuatro (1.37%) al grupo SC ( $p=0.752$ ). En la tabla 5 se ilustra la

cantidad de pacientes que tomaban medicamentos para control de las comorbilidades mencionadas anteriormente.

*Tabla 5. Cantidad de pacientes que tomaban medicación.*

Tipo de medicamento	CC	SC	Pvalor
<b>Pacientes con Diabetes</b>			
<b>Medicamentos para control de diabetes</b>	18(6.18%)	9 (3.09%)	0.609
<b>Pacientes con Hipertensión Arterial</b>			
<b>Medicamentos para control de presión arterial elevada</b>	33 (14.78%)	13 (4.47%)	0.521
<b>Pacientes con Dislipemia</b>			
<b>Medicamentos para control de dislipemias</b>	19 (6.52%)	12 (4.13%)	0.770
<b>Pacientes con Osteoporosis</b>			
<b>Medicamentos para control de osteoporosis</b>	11 (3.79%)	2 (0.69%)	0.362

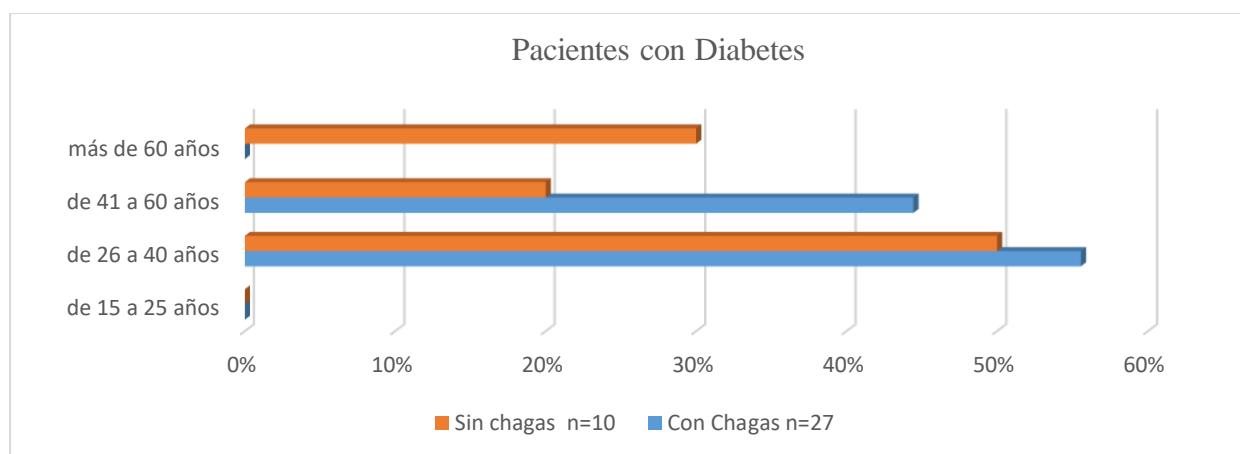
Nota: En la tabla 1 se puede encontrar los tipos de medicamentos que se recolectaron en el este estudio.

Veinte y seis (8.93%) individuos dentro del grupo CC con alguna patología descrita anteriormente y quince (5.15%) del grupo SC, tomaban un medicamento diario. Dos medicamentos diarios tomaban doce (4.12%) personas del grupo CC y cinco (1.72%) del grupo SC. Dos (0.69%) individuos del grupo CC y cuatro (1.37%) del grupo SC, tomaban 3 medicamentos. Solo cuatro (1.37%) del grupo CC, tomaban 4 medicamentos. Hubo casos de dos individuos del grupo CC que tomaban 6 y 7 medicamentos diarios respectivamente.

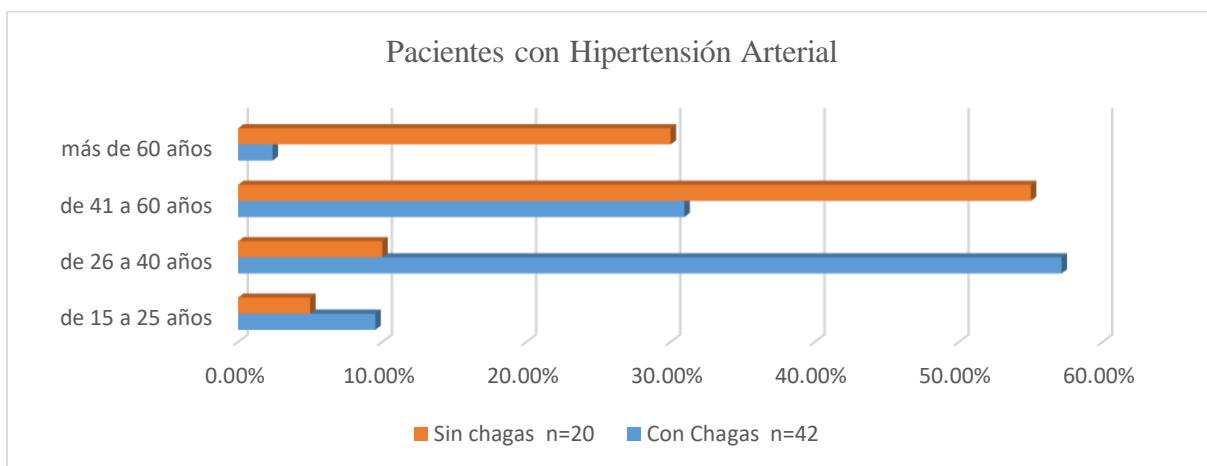
En cuanto a otras patologías asociadas a la edad, seis (2.06%) pacientes del grupo CC y cuatro (1.37%) pacientes del grupo SC, padecían de insuficiencia renal crónica ( $p=0.725$ ). Quince (5.15%) individuos del grupo CC y siete (2.41%) individuos del grupo SC, fueron diagnosticados con esteatosis hepática ( $p=0.126$ ). En cuanto a retinopatías, solo dos (0.69%) pacientes del grupo CC fueron diagnosticados ( $p=0.499$ ). Cinco (1.72%) individuos del grupo CC y tres (1.03%) del grupo SC, padecían de neuropatías ( $p=0.725$ ). Solo tres (1.03%) pacientes del CC fueron diagnosticados con ictus, y todos eran de tipo hemorrágico, a comparación del grupo SC que ninguno fue diagnosticado con ningún tipo de ictus ( $p=0.249$ ). También se tomó datos de si los pacientes sufrían algún tipo de cardiopatía isquémica y resultó que nueve (3.09%) pacientes del grupo CC y dos (0.69%) del grupo SC fueron diagnosticados con dicha patología ( $p=0.063$ ).

Se analizó solo a los pacientes del grupo CC para ver si alguno padecía de miocardiopatía chagásica crónica y resultó que seis (2.06%) pacientes presentaron esta patología. Ciento noventa y ocho (68.04%) pacientes en el grupo CC recibieron tratamiento, de las cuales 132 (66.67%) presentó algún tipo de reacción adversa. Solo el 87,37% de los pacientes que iniciaron el tratamiento lo finalizaron.

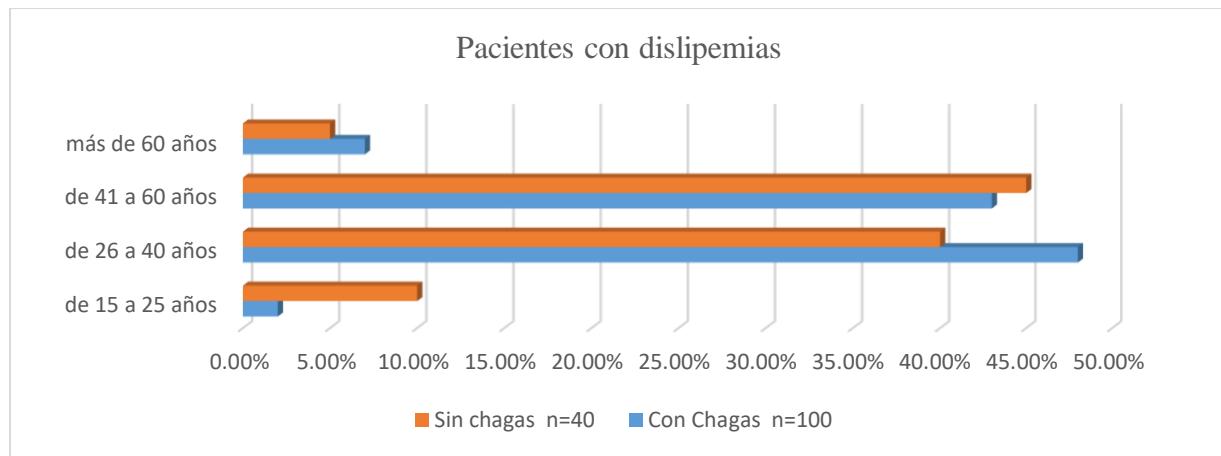
Se optó por dividir las comorbilidades por rangos de edad, se determinaron 4 rangos de edad. En las ilustraciones 2, 3 y 4 se muestra los resultados de diabetes, hipertensión arterial y trastorno del metabolismo lipídico por rangos de edad en pacientes de ambos grupos.



*Ilustración 2. Pacientes que padecen diabetes clasificados por rangos de edad.*



*Ilustración 3. Pacientes que padecen de hipertensión arterial clasificados por rangos de edad.*



*Ilustración 4. Pacientes que padecen de dislipemias clasificados por rangos de edad.*

En la ilustración 2, se puede observar que los pacientes en el rango de 26 a 40 años que padecen de la enfermedad de Chagas son más propensos a desarrollar diabetes ( $p=0.019$ ), hipertensión arterial ( $p=0.001$ ) y dislipemias ( $p=0.000$ ). En cuanto a hipertensión arterial, existe una diferencia significativa en pacientes entre 60 a 80 años, ya que la mayoría que sufre esta patología son del grupo SC ( $p=0.025$ ), comprobando así que dichas comorbilidades sin la presencia de la enfermedad de Chagas, se desarrollan en edades avanzadas.

Se realizó un estudio de sensibilidad de los resultados sobre población exclusivamente boliviana. En este subgrupo de participante, el grupo CC estaba compuesto por 187 (64.48%) de mujeres y 86 (59.72%) hombres, y el grupo SC estaba compuesto por 103 (35.52%) mujeres y 58 (40.28%) hombres. Los valores recolectados de análisis clínicos se muestran en la tabla 10.

*Tabla 6. Datos tomados de análisis clínicos de pacientes originarios de Bolivia.*

GRUPO	Nº de datos	Media	Desviación estándar	Pvalor
HEMOGLOBINA (rango 12.1 - 17.2g/dL)				
CC	200	13.43	1.69	0.4465
SC	108	13.58	1.67	
ALBUMINA (rango 3.4 - 5.4 g/dL)				
CC	82	4.38	0.31	0.2188
SC	47	4.46	0.35	
ALT (rango 5 – 60 UI/L)				
CC	169	32.29	28.96	0.0371*

<b>SC</b>	69	23.15	12.62	
AST (rango 10 – 34 UI/L)				
<b>CC</b>	166	28.61	23.80	0.0123*
<b>SC</b>	68	22.44	7.19	
PROTEINAS TOTALES ( rango 6 – 8.3 g/dL)				
<b>CC</b>	82	7.53	0.53	0.8336
<b>SC</b>	48	7.51	0.60	
PLAQUETAS (rango 150 – 400 x10E9/L)				
<b>CC</b>	87	263.43	161.86	0.8662
<b>SC</b>	101	254.33	65.31	
LEUCOCITOS (rango 4.5 – 11 x10E9/L)				
<b>CC</b>	200	6.52	1.63	0.9238
<b>SC</b>	108	6.56	1.42	
CREATININA (rango 0.60 - 1.3 mg/dL)				
<b>CC</b>	106	0.67	0.15	0.2403
<b>SC</b>	77	3.45	1.43	
GLUCOSA (rango 82 – 110 mg/dL)				
<b>CC</b>	102	90.57	1.54	0.1218
<b>SC</b>	75	87.45	1.04	
COLESTEROL(< a 200 mg/dL)				
<b>CC</b>	88	202.38	37.32	0.0093*
<b>SC</b>	63	186.30	36.55	
TRIGLICERIDOS (rango 40 – 150 g/dL)				
<b>CC</b>	86	169.14	166.98	0.0648
<b>SC</b>	56	124.51	80.80	

\*Valores con diferencia significativa.

Nota: El número de datos recolectados no es igual en cada variable porque el análisis clínico de cada persona dependía del médico que la iba a tratar y lo que él requería saber para poder realizar un diagnóstico.

Como en el anterior caso, las variables de ALT, AST y colesterol, tienen una diferencia significativa entre los dos grupos a diferencia de los triglicéridos que no tienen mayor diferencia entre los bolivianos, probablemente por la limitación del tamaño de la muestra.

En cuanto a las comorbilidades recogidas, veinte y cuatro (24/273) bolivianos del grupo CC y cinco (5/161) bolivianos del grupo SC, padecían diabetes ( $p=0.027$ ). Treinta y nueve (39/273) bolivianos del grupo CC y cinco (5/161) del grupo SC, padecían hipertensión arterial ( $p=0.000$ ). Noventa y tres (93/273) pacientes bolivianos del grupo CC y veinte y uno (21/161) del grupo SC, sufrián de algún tipo de dislipemia ( $p=0.000$ ). Once (11/273) individuos del grupo CC y 1 (1/161) individuos del grupo SC padecían osteoporosis ( $p=0.037$ ).

El estudio multivariado incluyó todas las variables significativas en el estudio univariado, así como el sexo y la edad. Los pacientes del grupo CC tenían una OR de 2.97 (IC 1.83-4.81) de sufrir dislipemias ( $p=0.00$ ) respecto al grupo SC. Por su parte, presentaban una OR de 2.35 (IC 1.14-4.83) de padecer hipertensión arterial ( $p=0.02$ ) y una OR de 2.18 (IC 0.88-5.40) de padecer diabetes, pero sin significancia estadística ( $p=0.09$ ).

## 6. Discusión

La enfermedad de Chagas está considerada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad desatendida a nivel mundial, ya que existe entre seis y siete millones de personas infectadas alrededor del mundo (Jaramillo Jaramillo et al., 2017). En este estudio, todos los pacientes son originarios de países Latinoamericanos, siendo el más concurrido Bolivia. Las personas del grupo de estudio (CC) se encontraban cursando la fase crónica de la enfermedad, y las personas del grupo control (SC) tenían características de edad, sexo y país de nacimiento similares al grupo de estudio (CC), pero con resultados negativos de padecer la enfermedad de Chagas.

El objetivo del estudio es enlazar la enfermedad de Chagas en fase crónica con la posibilidad de sufrir comorbilidades asociadas a edad avanzada en pacientes jóvenes y/o adultos. Se obtuvo como resultado que varios pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, son más propensos a desarrollar comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y sobretodo dislipemias. A pesar de haber realizado el mismo estudio solo con población boliviana, los resultados fueron similares.

Esta enfermedad de pronóstico variable, posee una gran variedad de manifestaciones clínicas indeterminadas en fase aguda y crónica. En fase crónica, la falta de especificidad en la sintomatología provoca que la evaluación de riesgo de cada paciente sea necesaria para tomar decisiones clínicas (Barbosa y Nunes, 2012). Antes de seleccionar a los pacientes que constituyeron el grupo de estudio y el grupo de control de esta investigación, se determinaron las variables y los datos necesarios para recolectar de cada historia clínica y así, poder adquirir la información necesaria de cada persona y analizar las variables entre los dos grupos.

Las complicaciones asociadas a la enfermedad de Chagas en fase crónica se presentan en un porcentaje de pacientes que varía entre el 15-50%, siendo las más frecuentes la afectación cardíaca y digestiva, en forma de miocardiopatía chagásica y dilataciones del tracto digestivo (Barbosa y

Nunes, 2012). Sin embargo, en este estudio se ha logrado comprobar que los pacientes que padecen la enfermedad de Chagas diagnosticados por serología (nativa y recombinante), que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad, tienden además a desarrollar comorbilidades que son relacionadas a personas de edad avanzada con más frecuencia que pacientes con serología negativa.

En un estudio realizado en Brasil, se menciona que los pacientes que sufren de la enfermedad de Chagas en fase crónica, cuando presentan las afectaciones típicas de la enfermedad como cardiopatía chagásica o problemas digestivos, los valores de proteína C reactiva en los análisis clínicos aumentaba drásticamente, sobre todo en pacientes con disfunción cardíaca ( $p<0.05$ ), jugando un papel importante la edad (Conceincao et al., 2010). La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación y daño tisular (Marcos Sánchez et al., 2007), y un indicador muy certero al momento de querer determinar la presencia de inflamación crónica. Se dice que la respuesta del hospedero al parásito persistente (*T. cruzi*), está encaminada por la continua producción de ROS/RNS mediante las células de respuesta inflamatoria, produciendo un estrés oxidativo a largo plazo (Gonzalez-Chávez, 2011), pudiendo ser esta la causa de la disfunción de ciertas vías metabólicas provocando el desarrollo de comorbilidades a temprana edad.

Un estudio reflejó que los pacientes con la enfermedad de Chagas, con una mediana de edad de 67 años, el 33% de 90 pacientes del estudio, padecían cuatro o más comorbilidades, el otro porcentaje presentaba entre una y tres comorbilidades, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial, osteoporosis, dislipemias y osteoartritis (Álves et al., 2009). A diferencia de este estudio, la mediana de edad de los participantes en este trabajo fue de 36 años para el grupo de pacientes CC, teniendo resultados similares en cuanto a comorbilidades, ya que a comparación de los pacientes del grupo SC, con una mediana de edad de 41 años, más pacientes del grupo CC padecían diabetes ( $p=0.019$ ), hipertensión arterial ( $p=0.001$ ) y dislipemias ( $p=0.000$ ), lo cual comprueba que la presencia de la enfermedad de Chagas puede ocasionar un envejecimiento prematuro y el desarrollo de comorbilidades asociadas a la edad avanzada en pacientes jóvenes y adultos. Al igual que este estudio, la investigación realizada en Brasil, dio a conocer que la mayoría de personas infectadas eran de sexo femenino. El 15.11% de personas que padecían comorbilidades del grupo CC, tomaban entre uno y siete medicamentos al día, a comparación de otro estudio en el cual la mayoría de pacientes (74.4%) tomaban desde 4 medicamentos diarios. Esta gran diferencia en la adquisición de medicina diaria puede estar dada por la diferencia de edades de los participantes de cada

investigación, ya que las personas de edad avanzada tienen índices de morbilidad más altos que cualquier otro grupo (Álves et al., 2009).

La obesidad, dislipemias y cualquier tipo de alteraciones en el metabolismo lipídico, puede estar causado también por un proceso de inflamación crónica. El estado de inflamación crónica del tejido adiposo lo denominan como lipoinflamación, debido a que este tejido posee la capacidad de aumentar su tamaño y su cantidad de reservas, produciendo así patologías del tejido y el metabolismo de los lípidos (Izaola et al., 2015), es así como en este estudio se comprueba que la presencia del parásito en el cuerpo humano, encamina a un estado de inflamación crónica lo cual se desencadena en las patologías del metabolismo lipídico como comorbilidad principal ( $p=0.000$ ).

Estudio en pacientes con infección por VIH han demostrado que los pacientes sin tratamiento antirretroviral de alta eficacia se encuentran en un estado de inflamación crónica que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad asociadas a la edad, provocando así un envejecimiento prematuro (Lozano de León- Naranjo, 2010). El *T. cruzi* es capaz de permanecer latente durante décadas produciendo escasa sintomatología en los pacientes infectados. Sin embargo, para mantener esta latencia precisa de una replicación de bajo grado y reinfección de nuevas células. Por otra parte, las células infectadas y el sistema inmune trabajan conjuntamente para controlar, y eliminar la infección. Este equilibrio, la presencia del parásito y el sistema inmune, es posible que produzca un estado de inflamación crónica, cuyos efectos a nivel sistémico serían similares a otras infecciones crónicas como el VIH. En los pacientes de este estudio, se pudo comprobar que el parásito si tiene efectos secundarios con relación a su presencia en células de algunos tejidos del cuerpo humano, alterando vías metabólicas del organismo y provocando el desarrollo de comorbilidades típicas en edades avanzadas, en pacientes que están infectados por el parásito en fase crónica indeterminada. Sabiendo esto, se podría plantear la administración de medicamentos (benznidazol y nifurtimox) en cualquier fase de la enfermedad y en todos los pacientes que la padeczan.

### **Limitaciones:**

Las limitaciones de este estudio fueron algunas, sobre todo la poca información y estudios relacionados con este tema de investigación. Otra limitación importante era la ausencia de algunos datos dentro de los análisis clínicos de las historias clínicas de cada paciente.

La mayor limitación del trabajo, es el desconocimiento de los efectos del parásito *Trypanosoma cruzi* durante la fase crónica indeterminada aparte de la sintomatología típica como cardiopatía chagásica y problemas digestivos, por lo cual se conllevó a realizar este estudio.

## 7. Conclusiones

- Los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica, tiene una mayor prevalencia de padecer comorbilidades asociadas a la edad, así como alteraciones analíticas relacionadas con el metabolismo lipídico. Estos hallazgos podrían ser consecuencia de un estado de inflamación crónica en estos pacientes, pudiendo tener implicaciones en las indicaciones de tratamiento de la enfermedad.
- Con los resultados de este trabajo, podemos concluir que las personas que padecen la enfermedad de Chagas en fase crónica, son más propensas a desarrollar comorbilidades asociadas a edades avanzadas a temprana edad (25-40 años).
- Las principales comorbilidades que se pudo evidenciar y que afectan a los pacientes con enfermedad de Chagas son diabetes, hipertensión arterial y dislipemias, siendo la última las más recurrida entre los pacientes.
- Debido a que los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollan más comorbilidades asociadas a la edad que los pacientes sin la enfermedad, la cantidad de medicamentos que toman es mayor y de diferentes tipos.
- La información de la trayectoria de la fase crónica de esta enfermedad es escasa, por lo cual este trabajo de investigación hace un aporte a todo lo antes descubierto. Mediante este estudio se puede pensar en optar por un manejo clínico diferente hacia los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Chagas en cuanto a su atención clínica y administración de medicamentos antiparasitarios.

## 8. Bibliografía

1. Acosta N, López E. (2013). Reservorios mamíferos de *Trypanosoma cruzi* en Paraguay. *Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud, Vol. 11(2)*. pp.pp 90-96.
2. Alves, R., Thomaz, R., Almeida, E., Wanderly Jda, S. y Guariento, M. (2009). Chagas disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas disease in elderly patients. *Rev Soc Bras Med Trop. 42(6)*:622-8.
3. Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F. (2004). A 9,000-year record of Chagas disease. *Proc Nalt Acad Sci U S A. 17;101(7)*:2034-9.
4. Barbosa, M. y Nunes, M. (2012). Estratificación del riesgo en la enfermedad de Chagas. *Revista Española de Cardiología*. DOI: 10.1016/j.recesp.2012.07.006.
5. Conceincao, S., Fattori, A., Sousa, L., Mazon, S., Monte Alegre, S., Almeida, E. y Guariento, M. (2010). Determinación de la concentración plasmática de proteína C reactiva en pacientes con diferentes formas clínicas en la enfermedad de Chagas. *Revista Española de Cardiología. Volumen 63, issue 9*. pp.pp1096-1099.
6. Concha, F. (s.n.). Diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas (Chagas congénito y en donantes de sangre): validación del antígeno Hierro Superóxido Dismutasa excretada (Fe-SODe) de *Trypanosoma cruzi*. Departamento de parasitología, Universidad de Granada. Granada, España.
7. Corti, M. (2000). AIDS and Chagas' disease. *AIDS Patient Care STDS. 14(11)*:581-8.
8. Dias, JC (2007). 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. 30;102 Suppl 1*:11-8.
9. Espinoza, B. Martínez, I. (2018). Conectando la enfermedad de Chagas con la diabetes. *Rev. El Residente. 2018;13 (3)*.
10. Gonzales-Chávez, A., Elizondo-Argueta, S., Gutierrez-Reyes, G. y León-Pedroza, J. (2011). Implicaciones fisiopatológicas entre la inflamación crónica y el desarrollo de diabetes y obesidad. *Cir Cir; 79:209-216*.
11. Gorbach, S., Bartlett, J., Blacklow, N. (2014). Infectious Diseases. Tercera Edición. Estados Unidos.

12. Izaola, Olatz, L., Sajoux, JC., & Vidal, M. (2015). Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria*, 31(6), 2352-2358. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8829>
13. Jaramillo Jaramillo, L, Ruiz Mejía, C, Martínez Sánchez, L, y Vera Henao, S. (2017). Enfermedad de Chagas: una mirada alternativa al tratamiento. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69(2), 01-13. Recuperado en 07 de agosto de 2019, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602017000200009&lng=es&tlang=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200009&lng=es&tlang=es).
14. Lozano de León-Naranjo, F. (2010). Envejecimiento prematuro y comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH. *Monográfico 2014*. Volumen 1. Número 3.
15. Marcos Sánchez, F., Albo Castaño, M. I., Árbol Linde, F., Casallo Blanco, S., & Valle Loarte, P. del. (2007). Importancia de la proteína C reactiva como marcador de progresión en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Anales de Medicina Interna*, 24(4), 204. Recuperado en 08 de agosto de 2019, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992007000400013&lng=es&tlang=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000400013&lng=es&tlang=es)
16. Matera de Angelis, R., Prado Thomas, R., Antonio de Almeida, E., Wanderly, R., Guariento, M. (2009). Enfermedad de Chagas y envejecimiento: la coexistencia de otras enfermedades crónicas con la enfermedad de Chagas en pacientes ancianos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42 (6): 622-628.
17. Ruiz, J. (2007). Historia de la enfermedad de chagas. *Gac Med Bol.*, vol.30, n.2 pp. 70-7
18. Sánchez Montalvá, A. (2017). Métodos diagnósticos en las complicaciones orgánicas asociadas a la enfermedad de Chagas en fase crónica. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.
19. Steverding, D. (2014). The history of Chagas disease. *Parasites & vectors*. 7. 317. *Doi:10.1186/1756-3305-7-317*.
20. Valenzuela, L., Barría, C., Sepúlveda, S., Galanti, N. y Cabrera, G. (2012). Enfermedad de Chagas crónico: estrés oxidativo y miocarditis chagásica asociada a la persistencia parasitaria. Santiago de Chile, Chile.

21. World Human Organization (WHO). (2017). Fourth Report on Neglected Tropical Diseases. Paris, Francia.

## **9. Anexos**

### **Anexo 1.**



#### **INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Dra. María Luján Iavecchia, Secretaria en funciones del COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

#### **CERTIFICA**

Que el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 394 el pasado 30/08/2019 y evaluó el proyecto de investigación PR(AG)226/2019 presentado con fecha 01/05/2019, titulado *Estudio transversal de la prevalencia de factores de comorbilidades en individuos diagnosticados por infección de Trypanosoma cruzi en fase crónica en el Hospital Universitario Vall D'Hebron (HUVH)*, que tiene como investigador principal al Dr. Sánchez Montalvá Adrián, del Servicio de Infecciosas de nuestro Centro.

Versión de documentos:

- Protocolo Versión 2, 18/6/2019
- HIP/CI Versión 2 (02/08/2019)

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

#### **Dictamen favorable.**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

**Presidente:**  
SOLEDAD GALLEGOS MELCÓN (Médico)

**Vicepresidente:**

JOAN SEGARRA SARRIES (Abogado)

**Secretario:**

MIREIA NAVARRO SEBASTIAN (Química)

**Vocales:**

LLUIS ARMADANS GIL (Médico)

FERNANDO AZPIROZ VIDAUR (Médico)

VALENTINA BALASSO (Médico)

ESTHER CUCURULL FOLGERA (Médico Farmacólogo)

INES M DE TORRES RAMÍREZ (Médico)

ELADIO FERNÁNDEZ LIZ (Farmaceútico de Atención Primaria)

INMACULADA FUENTES CAMPS (Médico Farmacólogo)

JAUME GUARDIA MASSÓ (Médico)

JUAN CARLOS HORTAL IBARRA (Profesor de Universidad)

MARIA LUJAN IAVECCHIA (Médico Farmacólogo)

ALEXIS RODRIGUEZ GALLEGOS (Médico Farmacólogo)

JUDITH SANCHEZ RAYA (Médico)

MARTA SOLÉ ORSOLA (Enfermera)

PILAR SUÑÉ MARTÍN (Farmaceutica Hospital)

VÍCTOR VARGAS BLASCO (Médico)

GLORIA GÁLVEZ HERNANDO (Enfermera)

ORIOL ROCA GAS (Médico)

ESPERANZA ZURIGUEL PEREZ (Enfermera)

En dicha reunión del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

IAVECCHIA Firmado digitalmente  
por IAVECCHIA  
MARIA LUJAN -  
X9680234V Fecha: 2019.09.02  
- X9680234V 11:24:11 +02'00'

Dra. María Luján Iavecchia  
Secretaria en funciones del CEIm

## **Anexo 2. Hoja informativa para pacientes en seguimiento.**

### **Estudio transversal de la prevalencia de factores de comorbilidades en individuos diagnosticados de infección por *Trypanosoma cruzi* en fase crónica en el Hospital Universitario Vall D’Hebron (HUVH).**

**Investigador principal:** Dr. Adrián Sánchez Montalvá. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d’Hebron de Barcelona.

**Teléfono de contacto:** 93 274 60 80

#### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS**

#### **Introducción.**

Se le invita a participar en este estudio porque usted ha sido diagnosticado de Enfermedad de Chagas. Este estudio está diseñado para conocer si la infección en fase crónica de esta enfermedad puede provocar a largo plazo comorbilidades asociadas a la edad, del tipo hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, riesgo de enfermedades vasculares, entre otras.

La participación en este estudio es voluntaria. Puede realizar todas las preguntas que desee en cualquier momento del estudio. Puede tomarse todo el tiempo que quiera para decidir, y comentarlo con personas de su confianza.

#### **¿Por qué se realiza este estudio?**

Después de una infección aguda por el *T. cruzi*, el parásito entra en una fase de cronicidad. Los pacientes que padecen la enfermedad de Chagas en fase crónica, normalmente se encuentran asintomáticos los primeros años tras la infección. Sin embargo, un porcentaje entre el 30-50% puede desarrollar complicaciones orgánicas, principalmente en el tubo digestivo o el corazón. El tratamiento de la enfermedad de Chagas es un tema controvertido, dado que no hay una clara evidencia en estudio de alta calidad que demuestren una reducción en el desarrollo de complicaciones o aumento de la curación. Si estaría indicado el tratamiento en las mujeres en edad fértil, ya que disminuye el riesgo de transmisión vertical futura.

Es conocido que algunas infecciones crónicas con escasa expresividad clínica, tales como la infección tuberculosa latente o la infección por VIH, producen una inflamación crónica que

aumenta el riesgo de enfermedades asociadas a la edad en los pacientes infectados, y un tratamiento precoz de las mismas ayuda a disminuir este riesgo. En la enfermedad de Chagas no existen estudios sobre la inflamación crónica, y el riesgo que supone para el paciente el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad como consecuencia de la una posible inflamación crónica.

El objetivo de nuestro estudio es conocer si un mayor tiempo de exposición al *T. cruzi* aumenta el riesgo de padecer enfermedad asociadas a la edad. Para ellos compararemos las enfermedades asociadas a la edad en pacientes con Enfermedad de Chagas, y en controles con la misma edad y origen, pero sin la enfermedad de Chagas. Esta información es importante para poder avanzar en el conocimiento sobre las complicaciones a largo plazo de la enfermedad de Chagas.

### **¿Cuáles son los riesgos de participar en el estudio?**

Por el hecho de participar en este estudio no hay ningún riesgo, ya que se trata de un estudio que revisará únicamente su historia clínica. Los datos se recogerán de su historia clínica. Los datos recogidos en este estudio estarán codificados, y ninguna persona excepto el investigador, y las personas que él designa conocerán los datos personales de los pacientes. Los datos se recogerán en una base de datos que requiere de una contraseña para su acceso, y está alojada en un ordenador que también requiere contraseña para su acceso. El ordenador está alojado en un despacho con vigilancia 24 horas. Todos los procedimientos realizados estarán de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

### **Beneficios**

No tendrá ningún beneficio a título individual en la participación del estudio. Sin embargo, la información obtenida dará lugar a información técnica sobre la enfermedad de Chagas en fase crónica y la relación de la misma con enfermedad asociadas a la edad, lo cual permitirá a médicos e investigadores a abrir nuevas líneas de investigación encaminadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Chagas.

El investigador del estudio, y persona responsable de la custodia de los datos es:

Nombre y Apellidos: Dr. Adrián Sánchez Montalvá e-mail: [adsanche@vhebron.net](mailto:adsanche@vhebron.net)

Centro: Hospital Universitari Vall d'Hebron. Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Teléfono: 932746080

- No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por los datos proporcionados y éstos no tendrán valor comercial.

### **¿Puede revocar el consentimiento?**

Es importante que sepa que su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si decide no seguir participando los profesionales sanitarios le proporcionarán todos los cuidados que necesite, y no tendrá repercusión sobre la calidad de los procesos asistenciales que recibe, ni en la relación con el personal sanitario; para ello contacte con Adrián Sánchez Montalvá. En caso de revocación de consentimiento sus datos serán destruidos. En cualquier momento puede solicitar el acceso, modificación o eliminación de sus datos contactando con el investigador principal.

### **Protección de datos personales:**

De acuerdo con la normativa vigente europea y nacional de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

De acuerdo con los derechos que le confiere la normativa vigente en Protección de datos de Carácter Personal podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, limitación de tratamiento, supresión, portabilidad y oposición, dirigiendo su petición al investigador principal del estudio o al Delegado de protección de datos ([dpd@ticsalutsocial.cat](mailto:dpd@ticsalutsocial.cat)).

Desde la Unidad Legal de la Fundació Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron resolveremos todas las dudas, quejas, aclaraciones, sugerencias y atenderemos al ejercicio de los derechos a través del correo electrónico: [lpd@vhir.org](mailto:lpd@vhir.org), o por correo postal a: Paseo Vall d'Hebrón 119-129, Edificio Mediterránea 2<sup>a</sup> Planta, -08035 Barcelona-.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.



## **CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROYECTO:**

### **Estudio retrospectivo de la prevalencia de factores de comorbilidades en individuos diagnosticados por infección de *Trypanosoma cruzi* en fase crónica en el Hospital Universitario Vall D'Hebron (HUVH).**

Yo, \_\_\_\_\_, he leído la hoja de información al paciente, he podido hacer las preguntas necesarias. He hablado con el Dr.\_\_\_\_\_.

Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin menoscabo para mi atención médica. Presto mi conformidad para participar en este estudio.

- En relación con los datos a utilizar en este estudio: Accedo a la conservación de forma anonimizada de mis datos para la utilización en futuros proyectos relacionados con esta línea de investigación.

Firma y fecha participante

Firma y fecha investigador