



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MEGACOLON
POR ENFERMEDAD DE CHAGAS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ARACELY JOHMARA BORJA LOJA

DIRECTOR: DR. GABRIEL TIGSI

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MEGACOLON POR
ENFERMEDAD DE CHAGAS

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: ARACELY JOHMARA BORJA LOJA

DIRECTOR: DR. GABRIEL TIGSI

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

ARACELY JOHMARA BORJA LOJA portador(a) de la cédula de ciudadanía N°**0106199607**. Declaro ser el autor de la obra: "**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL MEGACOLON POR ENFERMEDAD DEL CHAGAS**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 12 noviembre del 2021



ARACELY JOHMARA BORJA LOJA
C.I.0106199607

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico de forma especial a mi mama quien ha sido un pilar fundamental en mi crecimiento tanto personal como profesional, quien con todo su amor ha hecho de mí una mujer fuerte, responsable y guerrera, siendo la persona que más admiro por todas las virtudes que posee.

A mi abuelita por estar a mi lado apoyándome y aconsejándome siempre, a mi papi por brindarme los recursos necesarios para culminar mi carrera, además de consejos y apoyo. A mi hermano por estar siempre presente, cuidándome y brindándome aliento.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por bendecirme y darme la oportunidad de seguir adelante con sabiduría, paciencia, constancia y perseverancia para llegar a mi meta anhelada.

A mis padres y familia que son mi inspiración y motivo de salir adelante que, con su apoyo incondicional, sabios consejos y amor me guiaron por el sendero del bien.

Agradezco también a mi director de tesis, el Dr. Gabriel Tigsi quien me ha guiado a lo largo de este proceso, por el cocimiento brindado y sobretodo por la paciencia que me ha tenido.

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Chagas es una zoonosis potencialmente mortal, es endémica de Sudamérica, donde la mayoría de infectados son asintomáticos y la enfermedad progresa lentamente, pudiendo décadas después desarrollar afectación orgánica: cardiomiopatía (20-30%), gastrointestinales (15-20%) o ambos (10%).

Objetivo general: describir el diagnóstico y tratamiento del megacolon por enfermedad de Chagas.

Materiales y métodos: con base en criterios de inclusión y exclusión, se eligieron 21 estudios analíticos tras la lectura de títulos y resúmenes; realizados internacionalmente y publicados en los últimos cinco años de bases de datos de acceso libre y gratuito. La búsqueda se realizó en PubMed, Science Direct y Scielo y Cochrane, empleando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y operadores booleanos: Y, AND; NO, NOT y O, OR.

Resultados: es una enfermedad caracterizada por una respuesta inflamatoria de los tejidos afectados, en la que juegan un papel esencial los mastocitos, células gliales y la serotonina y muchas otras proteínas que revelan la gran complejidad del megacolon chagásico (MCh). El diagnóstico del megacolon requiere de un alto grado de sospecha clínica, pero el serodiagnóstico (ELISA, inmunofluorescencia e inmunocromatografía) marcan el diagnóstico definitivo. El tratamiento clínico con Benznidazol y Nifurtimox, presentan resultados poco confiables en la fase crónica.

Conclusiones: el MCh es el resultado de la interacción de múltiples factores inmuno-neuro-endócrinos. Donde el diagnóstico oportuno establece un marcado beneficio para establecer un tratamiento determinado.

Palabras clave: enfermedad de Chagas, megacolon, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Background: Chagas disease is a potentially fatal zoonosis, which is endemic in South America, where most of those infected are asymptomatic and the disease progresses slowly, being able to develop organ involvement decades later: cardiomyopathy (20-30%), gastrointestinal (15-20%) or both (10%). General objective: To describe the diagnosis and treatment of megacolon due to Chagas disease. Materials and methods: Based on inclusion and exclusion criteria, 21 analytical studies were chosen after reading titles and abstracts; performed internationally and published in the last five years in free and open access databases. The search was performed in PubMed, Science Direct and Scielo, and Cochrane, using Health Sciences Descriptors (DeCS) and Boolean operators: AND; NOT, and OR. Results: It is a disease characterized by an inflammatory response of the affected tissues, in which mast cells, glial cells and serotonin, and many other proteins play an essential role, revealing the great complexity of chagasic megacolon (ChM). Diagnosis of megacolon requires a high degree of clinical suspicion, but serodiagnosis (ELISA, immunofluorescence, and immunochromatography) mark the definitive diagnosis. Clinical treatment with Benznidazole and Nifurtimox presents unreliable results in the chronic phase. Conclusions: ChM is the result of the interaction of multiple immuno-neuroendocrine factors. Timely diagnosis establishes a marked benefit to establish a specific treatment.

Keywords: Chagas disease, megacolon, physiopathology, diagnosis, treatment

ÍNDICE

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTO	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I.....	11
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2.1 Pregunta de investigación.....	13
1.3 JUSTIFICACIÓN	14
CAPÍTULO II.....	16
2. MARCO TEÓRICO.....	16
CAPÍTULO III.....	26
3. OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo general.....	26
3.2 Objetivos específicos	26
CAPÍTULO IV	27
4. MATERIALES Y MÉTODOS	27
4.1 Tipo de estudio	27
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	27
4.3 Adquisición de la evidencia.....	27
4.4 Búsqueda de información	28
4.5 Bibliométrica	28
4.6 Características de los estudios incluidos.....	28
CAPÍTULO V	29
5 RESULTADOS.....	29
5.1 Fisiopatología del megacolon por enfermedad de Chagas.....	29
5.2 Diagnóstico del megacolon chagásico.....	31
5.3 Tratamiento clínico del megacolon chagásico.....	33
CAPÍTULO VI	35
6.1 DISCUSIÓN.....	35
6.1.1 Fisiopatología del megacolon chagásico.....	35
6.1.2 Diagnóstico del megacolon chagásico.....	37
6.1.3 Tratamiento clínico del megacolon chagásico.....	39
6.2 Limitaciones	41
6.3 Implicaciones en la práctica clínica.....	41
CAPÍTULO VII	42
7.1 CONCLUSIONES.....	42
8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
CAPÍTULO IX	48
9 ANEXOS.....	48
9.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos	48
CAPITULO X	49
10.1 Financiamiento.....	49

10.2 Aspectos éticos	49
10.3 Recursos humanos	49
10.4 Cronograma de trabajo.....	49

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas fue descrita por el Dr. Carlos Chagas en 1909, pero su historia se remonta en una comunidad prehistórica que habitaba en el norte de Chile hace 4000 años. Es contemplada como una zoonosis potencialmente mortal, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria de los tejidos afectados (1), el cual es endémico de América latina (2), este protozooario hemoflagelado de importancia médica y biológica, es miembro del orden Kinetoplastida y la familia Trypanosomatidae, en donde también se agrupan otros parásitos patógenos de mamíferos como *Trypanosoma brucei* y *Leishmania* (3).

En los años 80 entre 16 y 18 millones de personas estaban infectadas, 90-100 millones en riesgo, y con 450000 nuevos casos cada año. Sin embargo, la transmisión de *T. cruzi* ha disminuido desde la campaña abordada en 1991 de la Iniciativa del Cono Sur por parte de los países endémicos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay) y de iniciativas similares en Centroamérica y los países del Pacto Andino desde 1997 (4,5). La mayoría de los infectados se encuentran asintomáticos por lo que la enfermedad progresa lentamente, décadas después el 20-40 % desarrollarán afectación orgánica: cardiomiopatía (20-30%), gastrointestinales (15-20%) o ambos (10%) (6).

La seroprevalencia en México, se estimó en 3,38% (4,06 millones de infectados). Encontrando al 0,55% de casos de infección en donadores de sangre. Finalmente, se encontró una seroprevalencia del 2,21% en mujeres embarazadas con un estimado de 3193 casos de infección congénita en recién nacidos por año y 1,51% de seroprevalencia en menores de 18 años, indicando transmisión activa (7). En Ecuador, entre el año 2013 al 2019 se detectaron 439 casos, de los cuales el 75,4% fueron casos crónicos, con ligero predominio de mujeres (51,79%), más prevalente para el grupo etario de 20 a 49 años (40,81%), mayores a 65 años (24,66%), siendo más frecuente en las provincias de El Oro (23,69 %), Guayas (14,58 %), Loja (13,67 %), Sucumbíos (8,88 %), Pichincha (8,20 %) y Manabí (7,74 %) (8).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante muchas décadas este padecimiento fue predominante de áreas rurales de Latinoamérica en situación de pobreza (2), mejorando su control en las dos últimas décadas (4), pero las migraciones humanas han modificado su panorama epidemiológico, ya que, en los últimos 20 años se han identificado casos en EEUU, Canadá, Europa, Asia, Oceanía (1), estimándose cerca de 6 y 7 millones de personas infectadas (9), localizadas principalmente en zonas endémicas de 21 países de América Latina y que, debido a la migración se ha convertido en un problema de salud mundial, calculándose 30000 nuevos casos al año, 12000 muertes anuales, y 100 millones de personas en riesgo de contraer la infección según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (4,9).

Se ha estimado que los costos globales ascienden anualmente a \$7.19 mil millones de dólares por atención médica y a \$188.80 mil millones por años de vida ajustados a discapacidad, superando enfermedades más importantes como las infecciones por rotavirus (\$2 mil millones) y el cáncer cervical (\$4.7 mil millones). En Latinoamérica se calcula un costo en salud de \$500 millones de dólares americanos y una pérdida anual de 770000 años de vida por muerte prematura o pérdida de años productivos por discapacidad (10). Debido a esto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera dentro del grupo de Enfermedades Tropicales Desatendidas y como un principal problema de salud pública en Latinoamérica (OMS, 2020) (11).

En cuanto a la historia natural de la enfermedad de Chagas, se estima que hasta el 30% de los pacientes infectados desarrollan la forma crónica, que puede ser cardíaca, digestiva (megaesófago/megacolon) o mixta, donde la miocardiopatía chagásica crónica representa la forma más grave (12,13), megacolon es menos frecuente que la cardiopatía (14), con unos 30000 pacientes que desarrollan esta alteración cada año (15) con escasa mortalidad pero que representa gran impacto en la calidad de vida (2), caracterizado por un estreñimiento prolongado, pudiendo dar lugar a fecaloma, vólvulo e isquemia intestinal (14), en el que su tratamiento depende del grado de

dilatación y de los síntomas o comorbilidades, pudiendo ir desde la atención sintomática hasta la cirugía (16).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas presentan variaciones regionales que se asocian a diferentes factores y que se relacionan con el parásito y/o el huésped como causa principal de la fase crónica de la enfermedad (6). La forma digestiva se considera común en el centro de Brasil y Chile, y es rara en el norte de Sudamérica, Centroamérica y México (14).

1.2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el diagnóstico y tratamiento del megacolon por enfermedad de Chagas?

1.3 JUSTIFICACIÓN

De acuerdo al Plan Nacional para el desarrollo en el Ecuador (2021-2025) (17), en el objetivo número 1 nos indica mejorar la calidad de vida de la población, mediante el acceso a servicios sociales tales como la salud y la educación, además de las prioridades de investigación 2013-2017 del Ministerio de Salud pública del Ecuador (MSP) (18) en el área N° 8 (enfermedad de Chagas), y actualmente, la Resolución CD55.R9, “Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022”, aprobada en la 68ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas de 2016, representa el marco referencial de prevención, control y atención del Chagas (entre todas las enfermedades desatendidas).

Basado en los valores de incidencia y prevalencia del megacolon chagásico (MCh), éste se perfila como un problema de salud pública, que puede llegar a presentar una morbilidad y discapacidad significativas de no ser tratada con los recursos necesarios y en el tiempo indicado. Aunque la incidencia anual ha caído, al igual que la prevalencia, gracias a la prevención, el control y las mejoras generales de la calidad de vida, la situación es preocupante en materia de atención, ya que se estima que solo un 1% de los infectados por *T. cruzi* reciben anualmente el diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos, a causa de múltiples problemas, figurando entre estos: desconocimiento por parte del personal de salud, enfermedad silenciosa que afecta a poblaciones rurales, sistemas nacionales de salud que poco o nada consideran las enfermedades regionales o falta de accesibilidad al diagnóstico y el tratamiento (11).

Acorde a lo señalado, y pese a los indiscutibles avances que se han visto en el método diagnóstico, ésta problemática sigue siendo un tema relevante, para el cual es fundamental que el equipo de salud tenga información actualizada acerca de los aspectos multidimensionales de factores de riesgo, diagnóstico para determinar un tratamiento adecuado, con el fin combatir esta entidad patológica, con el propósito de disminuir su incidencia, además que, es fundamental entender que el conocimiento médico conlleva una gran

responsabilidad, y el personal sanitario necesita tener acceso libre a información para su continua formación.

Para la realización de este trabajo de investigación, se lo llevará por etapas, las cuales deben ser aprobadas para poder llegar al siguiente nivel, además se contará con el apoyo de tutores y asesores y el diseño de un cronograma de trabajo, las cuales conjuntamente ayudan a la factibilidad de este trabajo. Finalmente, esta revisión bibliográfica de la literatura científica estará disponible en la base de datos del repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, donde los beneficiarios serán el personal sanitario y principalmente los habitantes del Ecuador.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

La enfermedad de Chagas está causada por el flagelado *Trypanosoma cruzi*, un protozoo parásito de los seres humanos, así como de los animales salvajes y domésticos. La infección por *T. cruzi* se da comúnmente en las áreas rurales de las zonas tropicales de las Américas y es transmitida por muchas especies de triatomíneos que se infectan al ingerir sangre de animales o humanos infectados. En muchos países de América Latina, especialmente en Sudamérica, la enfermedad de Chagas es la etiología más importante de las enfermedades cardíacas (19).

2.2 Epidemiología

En los años 80 entre 16 y 18 millones de personas estaban infectadas, 90-100 millones en riesgo, y con 450000 nuevos casos cada año. Sin embargo, la transmisión de *T. cruzi* ha disminuido desde la campaña abordada en 1991 de la Iniciativa del Cono Sur por parte de los países endémicos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay) y de iniciativas similares en Centroamérica y los países del Pacto Andino desde 1997 (4,5). La mayoría de los infectados se encuentran asintomáticos por lo que la enfermedad progresa lentamente, décadas después el 20-40 % desarrollarán afectación orgánica: cardiomiopatía (20-30%), gastrointestinales (15-20%) o ambos (10%) (6).

La seroprevalencia en México, se estimó en 3,38% (4,06 millones de infectados). Encontrando al 0,55% de casos de infección en donadores de sangre. Finalmente, se encontró una seroprevalencia del 2,21% en mujeres embarazadas con un estimado de 3193 casos de infección congénita en recién nacidos por año y 1,51% de seroprevalencia en menores de 18 años, indicando transmisión activa (7). En Ecuador, entre el año 2013 al 2019 se detectaron 439 casos, de los cuales el 75,4% fueron casos crónicos, con ligero predominio de mujeres (51,79%), más prevalente para el grupo etario de 20 a 49 años (40,81%), mayores a 65 años (24,66%), siendo más frecuente en

las provincias de El Oro (23,69 %), Guayas (14,58 %), Loja (13,67 %), Sucumbíos (8,88 %), Pichincha (8,20 %) y Manabí (7,74 %) (8).

2.3 Fisiopatología

El *Trypanosoma cruzi* es un protozoo flagelado que pertenece a la clase Mastigophora, al orden Kinetoplastida y familia Trypanosomatidae, mide entre 15 y 20 μm de longitud. Los tripomastigotes que se encuentran en la sangre periférica de los huéspedes vertebrados son ingeridos por los reduvios chupadores de sangre. Una vez infectado, el insecto es portador por el resto de su vida. Los parásitos se transforman de epimastigotes (en el intestino medio del vector), convirtiéndose en tripomastigotes metacíclicos (en el intestino posterior) (19). Cuando la chinche infectada se alimenta de sangre, suele defecar durante o después de alimentarse, de modo que las formas metacíclicas (infecciosas) se depositan en la piel. El parásito penetra en la piel (generalmente a través de la herida de la picadura), dejando una lesión inflamatoria local. Estos protozoos penetran en varios tipos de células del huésped, donde se convierten en amastigotes intracelulares, que se multiplican en el citoplasma y vuelven a convertirse en tripomastigotes. Se desprenden de las células, infectando otras nuevas, o simplemente entran en el torrente sanguíneo para iniciar nuevos ciclos de multiplicación (Figura N° 1) (4,19).

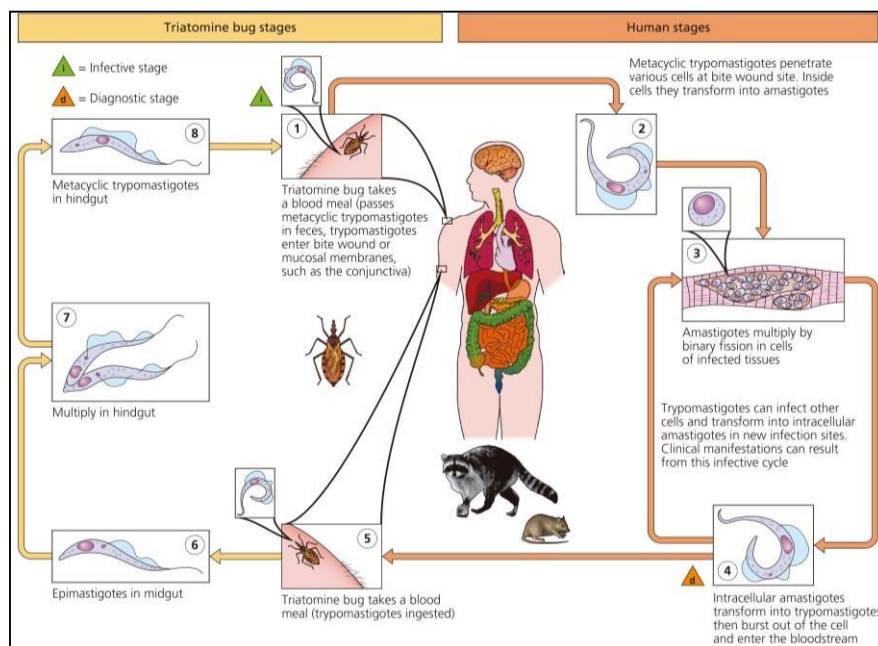


Figura N° 1. El ciclo vital de *Trypanosoma cruzi* (4).

La afectación gastrointestinal es menos frecuente que la cardiomiopatía y es más común en el sur de Sudamérica (Argentina, Bolivia, Chile, Paraguay, Uruguay y Brasil) que en el norte de Sudamérica, Centroamérica. Se cree que esta variación es el resultado de las diferencias en los genotipos predominantes de *T. cruzi*. El esófago (megaesófago) y el colon (megacolon) son los principales afectados, aunque la enfermedad puede progresar a cualquier segmento del intestino y tracto biliar extrahepático (20).

5.1.1 Biomarcadores en el megacolon chagásico: Respuesta inmunitaria y neuroinflamación.

A continuación, se discuten las posibles interacciones entre los sistemas nervioso e inmunitario que pueden estar asociadas a los diferentes eventos de progresión de la enfermedad de Chagas, en particular los relacionados con el mantenimiento del proceso inflamatorio y daño tisular (21).

- Producto génico proteico (PGP 9.5)

Martins et al. (13) demostraron que los pacientes infectados crónicamente con megacolon presentaban una densidad reducida de fibras nerviosas PGP 9.5 tanto en la capa muscular interna como en el músculo externo intestinal, en comparación con los pacientes con enfermedad de Chagas sin megacolon y no infectados (20).

- Periferina.

El análisis morfométrico de los ganglios neuronales inmunorreactivos para la periferina en el colon de los pacientes con MCh mostró una reducción de esta proteína en comparación con la de las personas sanas, ya que está relacionada con la disminución del número de neuronas. Además, la periferina parece desempeñar un papel en la apoptosis neuronal a través de la interacción con la proteína quinasa C (21).

- HuC/HuDa.

Los anticuerpos anti-HuC/HuDa se utilizaron como marcadores neuronales para determinar el número total de cuerpos celulares en el plexo nervioso de

los pacientes con EC, señalando que la porción dilatada de los pacientes con megacolon tenía menos cuerpos neuronales en cada ganglio (20).

- Sustancia P.

En el intestino, puede causar neuro inflamación, ya que las neuronas también producen y responden a la SP. Las respuestas neuroinflamatorias clásicas se caracterizan por la activación glial, proliferación microglial, reclutamiento de leucocitos y regulación y secreción positiva de mediadores inflamatorios. Se ha demostrado que la expresión de SP está directamente correlacionada con la gravedad del MCh, donde es elevada en la submucosa y neuronas del plexo mientérico en la porción dilatada en comparación con la de las porciones no dilatadas y personas no infectadas (22).

- Proteína asociada al crecimiento-43.

La proteína asociada al crecimiento-43 (GAP-43) es un marcador de la plasticidad neuronal en los procesos de embriogénesis, crecimiento y regeneración axonal y posterior ramificación de las neuritas. El MCh se caracteriza por la pérdida neuronal y establecen un proceso inflamatorio intestinal siendo factores esenciales para la progresión de la enfermedad, de hecho, la evidencia muestra que el proceso de regeneración neuronal, evaluado mediante la expresión de GAP-43, ocurre en el plexo nervioso intestinal (23).

- Proteínas S-100 y proteína ácida fibrilar glial: Células gliales entéricas.

Se ha demostrado que la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) desempeña un papel en los procesos de motilidad, migración y proliferación celular; la autofagia mediada por chaperonas; la plasticidad sináptica; el daño o protección neuronal y la inflamación. El MCh se caracterizó por la disminución de células gliales inmunorreactivas S-100 (IR-S-100) en diferentes plexos nerviosos intestinales. Además, se ha descrito que la porción dilatada de la forma intestinal de la enfermedad de Chagas presenta una mayor destrucción glial (IR-S-100) que la no dilatada (figura N° 2) (24).

- Triptasa y Quimasa: Mastocitos.

La Triptasa y la Quimasa son las principales proteasas de serina secretadas por los mastocitos; actúan principalmente en la activación y la clasificación de los mastocitos (25,26), participan en los procesos de degradación de la matriz extracelular, remodelación de los tejidos y la fibrosis (27). De hecho, los mastocitos desempeñan un papel importante en la fisiopatología del megacolon. Las pruebas demuestran que la concentración de estas células está aumentada independientemente de la capa intestinal afectada (28). Se ha demostrado que el aumento de los mastocitos Quimasa-IR y Triptasa-IR se correlaciona con la disminución de las neuronas inmunorreactivas para PGP 9.5 (IR-PGP 9.5) en el MCh (figura N° 3) (29).

- Galectinas.

En la enfermedad de Chagas, se analizó la producción de galectina-1 (gal-1) y galectina-3 (gal-3) en modelos experimentales de forma cardiaca in vitro y en pacientes infectados con cardiopatía de Chagas en las fases aguda y crónica (30). Teniendo en cuenta que el nivel de Gal-3 aumenta en el plexo mientérico de los pacientes con megacolon, se ha discutido su papel en el establecimiento de la invasión celular en las primeras etapas de la infección, el mantenimiento del proceso inflamatorio y la inducción de la fibrosis en el intestino (31).

- Serotonina y receptores.

Las células enterocromafines (CE) de la mucosa intestinal sintetizan, almacenan y liberan la mayor parte de la serotonina del organismo cerca de la terminal de los nervios intestinales. Otros componentes intestinales, como las neuronas entéricas y las células del plexo mientérico, también producen serotonina. Además, las células inmunitarias, enterocitos y neuronas entéricas pueden expresar diferentes subtipos de receptores 5-HT activados por la 5-HT, lo que revela la conexión entre los tres sistemas: neuronal, inmunitario y endocrino. Se sabe que la serotonina es importante en la modulación del proceso inflamatorio.

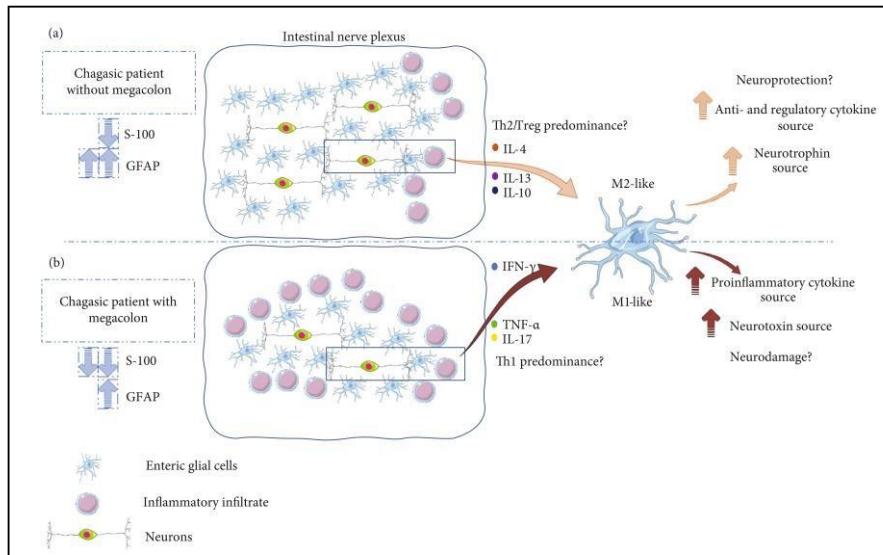


Figura N° 2. Comportamiento diferencial de las células gliales entéricas en el intestino de pacientes infectados sin megacolon (a) y con megacolon (b) (21).

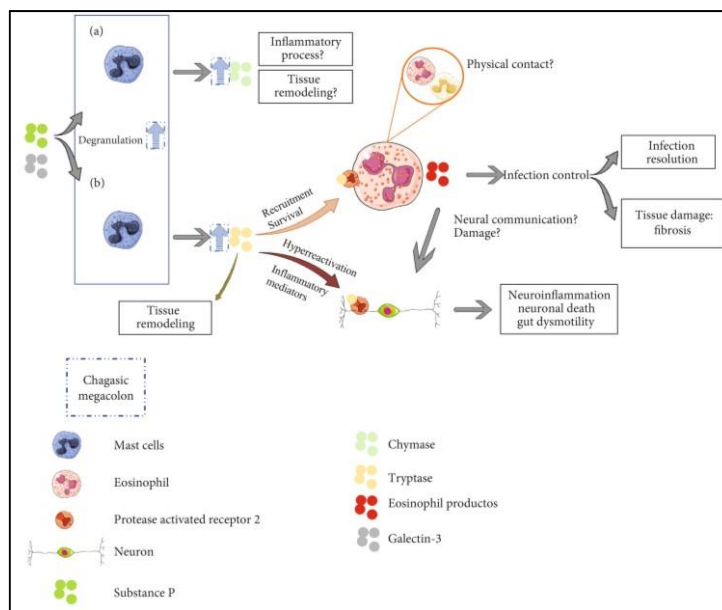


Figura N° 3. Posibles funciones de los mastocitos y de las proteasas Quimasa (a) y Triptasa (b) en el megacolon chagásico (21).

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de MCh requiere de un alto grado de sospecha clínica, ya que la enfermedad de Chagas es una patología que puede permanecer asintomática, donde el objetivo de la anamnesis tiene doble propósito (32):

1. Valorar el riesgo de contagio por *T. cruzi*. Averiguar el origen del paciente o la estancia prolongada (> mes) en zonas endémicas:

2. Identificar síntomas de posible lesión orgánica, ya que, la mayor parte de estos pacientes se encontrarán en fase crónica indeterminada, por lo tanto, asintomáticos o sintomáticos relacionados con alteración esofágica (disfagia, regurgitación, odinofagia, tos nocturna, sialorrea, hipertrofia parotídea), con alteración gastroduodenal (dispepsia, pirosis, distensión abdominal, epigastralgia), y con alteración colónica (estreñimiento, cambio del ritmo deposicional, sensación de evacuación incompleta).

Serología diagnóstica

Las diferentes pruebas serodiagnósticos para la fase crónica presentan niveles variables de sensibilidad y especificidad, no habiendo hasta el momento una prueba estándar de oro para un diagnóstico 100% confiable (33). En la actualidad, los principales métodos utilizados son los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia (IFA) y las pruebas inmunocromatográficas (34). Otras técnicas menos utilizadas son el Western blot (WB) con antígeno de excreción-secreción de epimastigotes (ESEA) o tripomastigotes (TESA), el ensayo inmunoenzimático en microgotas sobre nitrocelulosa (Dot-ELISA) (tabla N° 1) (35).

Tabla N° 1. Sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas (36–38).

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %
Hemaglutinación	88%	59-76%
ELISA	94-100%	96-100%
Inmunofluorescencia indirecta	98%	98%
Inmunoensayo enzimático	97,6-100%	96,5-99,6%
Western blot	100%	97,3%
TESAblot	100%	99,2%
Inmunoblot recombinante	98,2%	99,6%
Quimioluminiscencia	100%	97,6%
Radio inmunoprecipitación	100%	100%

Técnicas de diagnóstico por imagen

La afectación gastrointestinal, aunque menos frecuente que la cardiopatía chagásica, puede asociarse a complicaciones como el estreñimiento crónico y la disfagia. El dolico colon y el megacolon son los hallazgos típicos observados con el enema baritado con la técnica de Ximenes (39).

-Rayos x

Comprende la radiografía simple (puede haber niveles hidroaéreos), y la contrastada por enema de bario, en las etapas iniciales o medianamente evolucionadas, puesto que es absolutamente innecesario en las etapas avanzadas, con fecaloma gigante obstructivo y puede ser peligroso, con la posibilidad de existencia de lesiones parietales. El enema baritado mostrará el colon dilatado o muy dilatado a nivel del sigmoide o del sigmoide y recto superior con evidente trastorno de la evacuación (figura N° 4).

-Ecografía

La ecografía es una técnica no invasiva, rápida y económica ampliamente distribuida. Tiene una ventaja sobre todas las descritas anteriormente, debido a que es la única que provee imágenes en tiempo real, el cual tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, el aire contenido en el pulmón o tracto gastrointestinal, al ser menos denso que el tejido blando, causa la reflexión de las ondas de sonido, lo cual no permite la formación de la imagen de estructuras más profundas. Se puede evidenciar asas intestinales distendidas.



Figura N° 4. Enema de bario de un hombre boliviano de 37 años con megacolon de Chagas (39).

2.5 Tratamiento

Es necesario enumerar los síntomas por orden de importancia para el paciente, y hacer un registro de todos los fármacos que se administran actualmente o que se han tomado durante periodos prolongados (especialmente opiáceos y ciclizina) que pueden aumentar más la constipación crónica del paciente. Una

evaluación nutricional básica incluirá la medición de la altura y el peso del paciente y la pregunta sobre su peso habitual en salud y su cambio de peso en las últimas 2 semanas, 3 y 6 meses. A partir de esto se puede calcular su IMC y el porcentaje de pérdida de peso, entre otras indicaciones que se resumen a continuación: (40).

-Tratamiento farmacológico

En el caso particular de la infección por *T. cruzi*, el Benznidazol (BZL) y el Nifurtimox (NFX), empleados a principios de los años 70, son los únicos fármacos aprobados para el tratamiento en humanos (41). Ambos compuestos comparten algunas características: mejor tolerancia por parte de los niños, mayor eficacia durante la fase aguda de la infección por *T. cruzi*, mayor toxicidad en los adultos y diferente susceptibilidad entre las unidades discretas de tipificación de *T. cruzi* (39).

Por ello, se ha producido un cambio de paradigma en las directrices de la OMS que ahora recomienda el tratamiento a todos los pacientes. Sin embargo, el tratamiento debe manejarse con cuidado en los pacientes crónicos avanzados, ya que la patología existente puede no revertirse, pero aquellos con manifestaciones gastrointestinales podrían tener menor riesgo de desarrollar una cardiomiopatía después del tratamiento (42).

Benznidazol

BZL o N-bencil-2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il) acetamida, es utilizado como tratamiento de primera línea de la enfermedad de Chagas. Se recomienda que el tratamiento con BZL se administre por vía oral durante 60 días en una dosis diaria de 5 a 7 mg/kg para los adultos y de 10 mg/kg para los niños (42,43). La baja solubilidad de la BZL, combinada con un tratamiento de dosis elevadas durante un período prolongado, desencadena reacciones adversas que incluyen hipersensibilidad -que va desde la fotosensibilidad hasta dermatitis exfoliativa- (44,45), supresión de la médula ósea (trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis) y neuropatía periférica (46).

Estudios recientes evidencian que, si bien el Benznidazol reduce la parasitemia, esta no detiene el avance clínico de la enfermedad cuando ésta ya

se encuentra establecida. En pacientes inmunocomprometidos existe discrepancia acerca de la duración del tratamiento, ciertos grupos recomiendan que el tratamiento se continúe indefinidamente, mientras dure la inmunosupresión (47).

Nifurtimox

NFX o (RS)-3-metil-N-[(1E)-(5-nitro-2-furil) metileno] tiomorfolina-4-amina 1,1-dióxido. Las dosis recomendadas por la OMS son de 8 a 10 mg/kg diarios divididas en tres dosis para adultos, y de 15 a 20 mg/kg diarios divididas en cuatro dosis para niños, durante 60 a 90 días (39,43). Los malestares gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) son los efectos adversos predominantes observados con el nifurtimox, pero el 30% de los pacientes también pueden experimentar perturbaciones del sistema nervioso central como polineuritis, confusión o convulsiones focales o generalizadas, e incluso psicosis (46,48). Algunos pacientes también pueden desarrollar erupciones cutáneas, y los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden experimentar anemia hemolítica inducida por el fármaco. Se ha observado un aumento de las aberraciones cromosómicas en niños a los que se les administró NFX (42).

Ambos fármacos no deben administrarse durante el embarazo debido a su potencial teratogénico, y también están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Además, las tasas de interrupción de los fármacos antiparasitarios comunicadas en los estudios europeos oscilan entre el 5% y 32% (49).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir el diagnóstico y tratamiento del megacolon por enfermedad de Chagas

3.2 Objetivos específicos

1. Comprender la fisiopatología del megacolon por enfermedad de Chagas.
2. Determinar el diagnóstico del megacolon chagásico.
3. Definir el tratamiento clínico del megacolon chagásico.

CAPÍTULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio bibliográfico narrativo.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** fueron incluidos estudios con poblaciones diagnosticadas con megacolon chagásico.
- **Tiempo de publicación:** artículos desde el año 2016 al 2021.
- **Idioma:** bibliografía en los idiomas inglés y español.
- **Tipos de publicación:** meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.

4.2.2 Criterios de exclusión

Tipos de publicación: fueron excluidas cartas, editoriales, publicaciones en congresos, tesis de pregrado (literatura gris).

4.3 Adquisición de la evidencia

4.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se incluyeron las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual de Salud, Cochrane, Science Direct, Scielo y Medigraphic.

- Los términos de búsqueda

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos utilizando una estructura de búsqueda con términos del Medical Subject Headings (MeSH) par búsqueda bibliográfica en inglés y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para bibliografía en español y operadores booleanos: Y, AND; NO, NOT y O, OR.

Términos MeSH: ("Megacolon"[Mesh]) AND ("Chagas Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Chagas Disease/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Chagas Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Chagas Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Chagas Disease/physiopathology"[Mesh] OR "Chagas Disease/prevention and control"[Mesh] OR "Chagas Disease/surgery"[Mesh] OR "Chagas Disease/therapy"[Mesh]).

Términos DeCS: enfermedad de Chagas, megacolon, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento

4.4 Búsqueda de información

La búsqueda de documentos se realizó en base a los términos MeSH y lenguaje libre en español, obteniendo 379 artículos in extenso, recopilándose 251 de Pubmed, Science Direct 102, de Scielo 25 y Cochrane 1. 22 archivos fueron eliminados por ser duplicados. Posterior a la revisión de los resúmenes se eliminaron 336 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (desenlace sin interés 287, conferencias 15, reporte de caso 26, comunicados³, editorial 2, capítulo de libro 2, errata 1). Los 21 artículos restantes en idioma inglés y español fueron estudiados y aceptados para la elaboración de este trabajo bibliográfico (Anexo N° 1).

4.5 Bibliométrica

Se empleo Scimago Journal Rank con las revistas y su cuartil respectivo.

Cuartil	Cantidad de revistas
Q1	39
Q2	10
Q3	6
Q4	11
TOTAL	66

4.6 Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se ordenaron de base a su importancia y relevancia clínica, de los cuales se extrae en forma resumida las partes principales de cada uno, siendo estos: autor/es, año, tipo de estudio, número participantes, diseño, intervención, comparación y resultados.

CAPÍTULO V

5 RESULTADOS

5.1 Fisiopatología del megacolon por enfermedad de Chagas

Los pacientes chagásicos con o sin megacolon tienen un microambiente intestinal rico y diferenciado. Además, la participación de las neuronas, las células gliales, los mastocitos, eosinófilos y las proteínas abordadas (producto génico proteico, periferina, HuC/HuDa, sustancia P, proteína asociada al crecimiento-4, proteínas S-100 y proteína ácida fibrilar glial, Triptasa, Quimasa, galectinas, serotonina, proteína morfogenética ósea de tipo 2) revelan la gran complejidad de la patología del MCh. La progresión de la forma digestiva de la infección por *T. cruzi* está asociada a diferentes componentes que circulan e interactúan con los sistemas inmunológico, endocrino y neurológico. Las células gliales y los mastocitos son potenciales participantes en sus sistemas por ser sensibles a estímulos como las citoquinas proinflamatorias, la serotonina y las galectinas. Así, un análisis más profundo de estos componentes podría contribuir al manejo clínico y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Tabla N° 1. Fisiopatología del megacolon por enfermedad de Chagas

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Oliveira et al. (50)	2016	Estudio histopatológico	45	15 portadores y 15 no portadores de megacolon chagásico	15 individuos no chagásicos	Los resultados demostraron que los pacientes de Chagas sin megacolon presentan una mayor expresión del receptor 5-HT3A en todos los linfocitos analizados en comparación con los pacientes de Chagas con megacolon. Estos datos sugieren que la alta expresión de este receptor puede conducir a la inmunomodulación y prevenir el desarrollo del megacolon de Chagas
Martins et al. (13)	2018	Estudio histopatológico	30	(grupo 1) pacientes infectados por T. cruzi con megacolon (n = 10) (grupo 2) pacientes infectados por T. cruzi sin megacolon (n = 10) (grupo 3) controles (n = 10)		Los pacientes chagásicos con megacolon presentan alteraciones en la interacción entre los mastocitos y los nervios. Se sugiere que los mastocitos participan en el proceso de denervación y proporcionan información sobre los posibles mecanismos que subyacen al desarrollo del megacolon en pacientes chagásicos crónicos.
Kannen et al. (51)	2018	Estudio experimental histopatológico	48	Cáncer de colon n: 21	Megacolon chagásico n: 27	Tanto en humanos como en modelos experimentales de ratón, el sistema serotoninérgico se activó con la infección por T. cruzi (p < 0,05). Mientras que el tratamiento de ratones Tph1KO con 5-HT no aumentó significativamente la parasitemia en el colon (p > 0,05), el rescate de su síntesis promovió la tripanosomiasis (p < 0,01). La liberación de 5-HT relacionada con T. cruzi (p < 0,05) parecía no sólo aumentar la señalización inflamatoria, sino también ampliar las poblaciones de macrófagos y mastocitos pericriptales (p < 0,01).
Freitas et al. (28)	2017	Estudio experimental histopatológico	38	-12 chagásicos con megacolon -12 chagásicos sin megacolon	14 individuos de control	Los pacientes sin megacolon presentan una gran cantidad de serotonina y pocos mastocitos, mientras que los pacientes con megacolon presentan una baja expresión de serotonina y muchos mastocitos. Así, la serotonina puede estar implicada en el control del proceso inflamatorio, desencadenado por los mastocitos, y la presencia de esta sustancia en grandes cantidades en el intestino podría representar un mecanismo de prevención del megacolon.
Freitas et al. (52)	2016	Estudio experimental histopatológico	36	Pacientes chagásicos con megacolon (n=12),	pacientes chagásicos sin megacolon (n=12) e individuos no infectados (n=12)	Las células enterogliales son las principales fuentes de neurotrofinas en todos los grupos analizados. Además, los pacientes chagásicos sin megacolon presentaron una alta expresión de todas las neurotrofinas investigadas en comparación con los pacientes chagásicos con megacolon y con los individuos no infectados. Estos datos sugieren que las neurotrofinas podrían desempeñar una función protectora en el SNE debido a un proceso inflamatorio y prevenir la instalación del megacolon.
Martins et al. (53)	2021	Estudio experimental histopatológico	9	6 pacientes con megacolon chagásico	3 controles sin infección por T. cruzi	El número de células enteroendócrinas (CEE) que expresan GLP-1 y SST es mayor en la porción dilatada que en la no dilatada de los mismos pacientes con enfermedad de Chagas y en el colon de control, pero el número de CEE de 5-HT y PYY no fue significativamente diferente.
Carmo et al. (21)	2021	Revisión bibliográfica				La asociación entre los procesos inflamatorios y la destrucción neuronal intestinal durante la progresión del megacolon chagásico está bien establecida. Sin embargo, muchos otros componentes desempeñan papeles esenciales, tanto en la progresión a largo plazo como en el control del estado clínico de los pacientes infectados por Trypanosoma cruzi.

5.2 Diagnóstico del megacolon chagásico.

Con la globalización de la infección por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, con miles de individuos infectados en todo el mundo, el rol de las pruebas de laboratorio es aún más importante que antes. Teniendo en cuenta que la gran mayoría de los individuos infectados se encuentran en la fase crónica asintomática, su único marcador sería la presencia de anticuerpos contra *T. cruzi*, principalmente de la clase IgG. Por lo tanto, su diagnóstico serológico preciso es imprescindible, ya sea para la exclusión o para la confirmación de la infección. Sólo así el personal médico puede tratar correctamente a los pacientes. Presentándose especial atención a las ventajas y limitaciones de los diferentes métodos de diagnóstico, así como a diferentes ejemplos sobre cómo estas herramientas de diagnóstico pueden ser aplicadas por los médicos en situaciones de la vida real.

Tabla N° 2. Diagnóstico del megacolon chagásico

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Rubio et al. (35)	2020	Revisión sistemática de tipo cualitativa				Aun cuando se han identificado diversos antígenos con potencial uso diagnóstico, continúan los esfuerzos para la identificación de nuevos y mejores antígenos. Los avances recientes de la proteómica a gran escala acoplada a inmunoensayos e inmunogenómica, ofrecen una oportunidad en la búsqueda no solo de biomarcadores para el diagnóstico, sino también para el tratamiento y pronóstico oportuno de la enfermedad de Chagas.
Teza et al. (54)	2020	Estudio transversal cuantitativo	120	Grupo chagas n:60	Grupo sin enfermedad n:60	La frecuencia de casos de constipación fue mayor en mujeres (68,3%), con edades entre 50 a 64 años, con escolaridad nula o elemental (76,6%) y que tenían una percepción regular de la salud.
Leite et al. (55)	2019	Estudio transversal	64	23 pacientes chagásicos con megacolon/ megarectum (G1) 21 pacientes chagásicos sin megacolon/ megarectum (G2).	20 pacientes no chagásicos sin megacolon/ megarectum (G3)	Los pacientes chagásicos con megacolon tenían una mayor incidencia de fecaloma (39%). La capacidad rectal en la manometría fue estáticamente mayor para los pacientes con megacolon. El reflejo inhibitorio rectoanal estuvo ausente en el 91,3% de los pacientes megacolonicos.
Pinto et al. (56)	2019	Estudio transversal	100	85 individuos seropositivos a T. cruzi con o sin síntomas digestivos (grupo G1),	15 pacientes seronegativos a T. cruzi con síntomas digestivos similares a los observados en la EC (grupo G2)	Las manifestaciones digestivas en pacientes seropositivos se detectaron en el 52,9% de los pacientes con estreñimiento, el 62,4% presentaban dos o más síntomas del tracto digestivo superior y el 5,9% presentaban manifestaciones esofágicas. La infección por Helicobacter pylori se detectó en el 58,8% de los pacientes G1. Los síntomas digestivos no siempre son causados por la infección por T. cruzi y requieren diagnósticos diferenciales.
Costa et al. (57)	2021		187	87 forma cardíaca	100 forma digestiva	el sexo femenino fue el único predictor independiente de progresión a formas digestivas (HR: 1,56).
Bern et al. (58)	2019	Revisión bibliográfica				El benznidazol ya está aprobado por la FDA, y los investigadores y los departamentos de salud de varios estados están realizando esfuerzos clínicos y de salud pública. Para progresar será necesario mejorar la concienciación del personal sanitario y los pacientes, los datos sobre el rendimiento de las pruebas de diagnóstico y la mayor disponibilidad de las pruebas confirmatorias, así como las estrategias basadas en la evidencia para mejorar el acceso al tratamiento adecuado de la enfermedad de Chagas.
Saumell et al. (32)	2016	Revisión bibliográfica				En las últimas décadas, debido a la migración, se ha diagnosticado en otros países como España, el país europeo con mayor población inmigrante de latinoamericanos. Durante mucho tiempo, el paciente permanece asintomático, pero algunos años después de esta etapa, los síntomas pueden ser graves (cardiomiopatía dilatada, megacolon, megaesófago). Además, la detección en mujeres embarazadas tiene una alta prioridad debido a la vía de transmisión vertical
Rosa et al. (38)	2018	Revisión bibliográfica				Los sujetos con la forma chagásica indeterminada (FCI), un estadio crónico asintomático de la enfermedad, son las principales fuentes de diseminación no vectorial a través de la transfusión sanguínea, el trasplante de órganos y la transmisión congénita. Se ha sugerido que el 94% de las infecciones urbanas pueden ser explicadas por estos sujetos.

5.3 Tratamiento clínico del megacolon chagásico

La cuestión en tratamiento clínico (Benznidazol o Nifurtimox) es de si las personas en las fases sintomáticas indeterminadas o crónicas de la infección por *T. cruzi* deben ser tratadas. Se trata de un tema espinoso porque estos dos fármacos tienen que tomarse durante 2 a 4 meses, suelen provocar efectos secundarios molestos y pueden dar lugar a la curación parasitológica sólo en un 10% de las personas con infecciones por *T. cruzi* de larga duración. Además, no hay pruebas convincentes de ensayos debidamente controlados de que el tratamiento con cualquiera de los fármacos mejore los resultados a largo plazo. La cuestión se complica aún más por la falta de sensibilidad de los ensayos parasitológicos, que por necesidad deben utilizarse en los ensayos para buscar el fracaso del tratamiento porque los títulos de anticuerpos pueden seguir siendo positivos durante años incluso cuando se ha producido la cura parasitológica.

Tabla N° 3. Tratamiento clínico del megacolon chagásico

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados
Sguassero et al. (59)	2018	Revisión sistemática y meta-análisis	1296			Se demostró la desaparición de los anticuerpos anti-T. cruzi a lo largo del seguimiento. Se encontró una interacción entre la edad en el momento del tratamiento y el entorno del país.
Vallejo et al. (60)	2020	Revisión sistemática				No hay pruebas suficientes que respalden la eficacia de los fármacos tripanocidas Benznidazol y nifurtimox para la enfermedad de Chagas sintomática en fase tardía.
Morillo et al. (61)	2016	Ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	2854	Benznidazol (N = 1431)	Placebo (N = 1423)	El tratamiento tripanocida con Benznidazol en pacientes con enfermedad chagásica crónica establecida redujo significativamente la detección de parásitos en suero, pero no redujo significativamente el deterioro clínico cardíaco a lo largo de 5 años de seguimiento.
Torrigo et al. (62)	2021	Ensayo clínico doble ciego y aleatorio	210			El Benznidazol indujo una respuesta antiparasitaria eficaz, independientemente de la duración del tratamiento, la dosis o la combinación con fosravuconazol, y fue bien tolerado en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica.
Vizcaya et al. (63)	2021	Un estudio observacional comparativo	1497	Nifurtimox (N = 968)	Sin tratar (N = 529)	Los regímenes de tratamiento variables y la duración del seguimiento, así como una tasa poco común de seroconversión negativa espontánea, complican la interpretación de este estudio epidemiológico, pero con el seguimiento más largo y la mayor cohorte analizada hasta la fecha, da peso al beneficio de nifurtimox en adultos con enfermedad de Chagas crónica
Bermudez et al. (42)	2016	Revisión bibliográfica				Desgraciadamente, los únicos fármacos disponibles actualmente para la enfermedad de Chagas, el Nifurtimox y el Benznidazol, son relativamente tóxicos para los pacientes adultos y requieren una administración prolongada. El Benznidazol es la primera opción para el tratamiento de la enfermedad de Chagas debido a sus menores efectos secundarios que el Nifurtimox. Sin embargo, se están buscando diferentes estrategias para superar la toxicidad del Benznidazol, incluyendo esquemas de administración más cortos o intermitentes, ya sea solo o en combinación con otros fármacos.

CAPÍTULO VI

6.1 DISCUSIÓN

6.1.1 Fisiopatología del megacolon chagásico

Esta revisión muestra que los pacientes chagásicos con o sin megacolon tienen un microambiente intestinal rico y diferenciado. Además, la participación de las neuronas, células gliales, mastocitos, eosinófilos y ciertas proteínas (producto génico proteico, periferina, HuC/HuDa, sustancia P, proteína asociada al crecimiento-43, proteínas S-100, proteína ácida fibrilar glial, triptasa y quimasa, galectinas, serotonina, proteína morfogenética ósea de tipo 2) revelan la gran complejidad de la patología del MCh. La progresión de la forma digestiva de la infección por *T. cruzi* está asociada a diferentes componentes que circulan e interactúan con los sistemas inmuno-neuro-endócrino. Las células gliales y mastocitos son potenciales participantes en sus sistemas, ya que son sensibles a estímulos como las citoquinas proinflamatorias, serotonina y galectinas (21).

El tracto gastrointestinal está controlado por el sistema nervioso entérico (SNE), que incluye neuronas parasimpáticas y la glía, y por fibras extrínsecas simpáticas y parasimpáticas, que controlan los músculos lisos a través del plexo mientérico para contraer o relajar el esfínter e inhibir (a través de la regulación simpática) o estimular (a través de la regulación parasimpática) la motilidad y la secreción. Se ha postulado que la relación entre la pérdida neuronal en el plexo mientérico durante la fase aguda y los cambios en la contractilidad y el tono de la capa muscular podría determinar los síntomas (29).

Existe una relación entre los mastocitos en degranulación activa (fragmentados y anafilícos) y las fibras nerviosas intestinales, y la posterior muerte neuronal está parcialmente mediada por la enzima triptasa liberada a través de la degranulación de los mastocitos en el MCh (64). Martins et al. (13) muestran evidencias de que estos pacientes presentan alteraciones en la interacción entre los mastocitos y los nervios, sugiriendo que los mastocitos (mediados por triptasa) participan en el proceso de denervación y proporcionan información sobre los posibles mecanismos que subyacen al desarrollo del megacolon.

También se ha demostrado que los neuropéptidos activan los mastocitos, lo que confirma aún más la participación de este tipo celular en la inflamación del sistema nervioso (13), así, se cree que el aumento de neuronas SP-IR encontrado en el MCh se correlaciona con la degranulación de los mastocitos,

liberando posteriormente mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-1 β y Triptasa, reforzando la relación entre mastocitos, triptasa, neuro-inflamación y muerte neuronal (65).

Datos anteriores sugieren que los mastocitos y la expresión de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) podrían estar involucrados en el control de la homeostasis intestinal, evitando el desarrollo del MCh, Freitas et al. (28) y Kannen et al. (51), demostraron que los pacientes sin megacolon presentan una gran cantidad de serotonina y pocos mastocitos, mientras que los pacientes con megacolon presentan una baja expresión de serotonina y muchos mastocitos. Por lo que, la serotonina puede estar implicada en el control del proceso inflamatorio, desencadenado por los mastocitos, y la presencia de esta sustancia en grandes cantidades en el intestino podría representar un mecanismo de prevención del megacolon.

De igual manera, Oliveira et al. (50) manifiestan que los pacientes chagásicos que no desarrollan megacolon parecen expresar un mayor número de estos receptores de serotonina, lo que, además de preservar la motilidad intestinal, podría ser también una de las causas del menor número de células inflamatorias en sus tejidos.

La función antiinflamatoria de la serotonina se vio reforzada al demostrar que los linfocitos presentes en el intestino de los pacientes infectados sin megacolon expresaban mayor cantidad del receptor 5-HT_{3A} de la serotonina que los de los pacientes con megacolon. Además, los linfocitos CD8+ y CD20+ eran mayores en la forma más grave que en la forma no digestiva de la EC (50). En los últimos años, la serotonina ha sido identificada como uno de los principales articuladores entre el sistema inmunitario y SNE. Su ausencia se ha relacionado con alteraciones patológicas como el estreñimiento intestinal, las enfermedades inflamatorias del intestino y las formas más graves de la enfermedad de Chagas (28).

Freitas et al. (52) y Martins et al. (53), mostraron que la dismotilidad, infección, pérdida neuronal y una inflamación crónica exacerbada, puede afectar a la expresión de las células enteroendócrinas (CEE), lo que a su vez, podría influir en el proceso inflamatorio, sugiriendo que la denervación e inflamación crónica asociada se acompañan de cambios en el número y codificación de las CEE que podrían contribuir a los trastornos de motilidad y defensa en el MCh.

6.1.2 Diagnóstico del megacolon chagásico.

La tripanosomiasis americana se ha convertido en un grave problema epidemiológico no sólo en las regiones endémicas (América Latina), sino también en las no endémicas (América del Norte, Europa y Oceanía). Los sujetos con la forma chagásica indeterminada (FCI), un estadio crónico asintomático de la enfermedad, son las principales fuentes de diseminación no vectorial a través de la transfusión sanguínea, trasplante de órganos y transmisión congénita (66). Sugiriendo que el 94% de las infecciones pueden ser explicadas por estos casos. En este escenario, la disponibilidad de métodos de cribado sencillos y eficaces para la detección de la FCI resulta crucial tanto para la prevención, como para la detección de los estadios clínicos (38).

El diagnóstico debe incluir el conjunto de datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio (67). Los pacientes pueden presentar estreñimiento prolongado, fecaloma, vólvulo, isquemia intestinal o megacolon. La enfermedad gastrointestinal sintomática, al igual que la enfermedad cardíaca sintomática, suele aparecer varias décadas después de la infección (58). Pinto et al. (56) observaron estreñimiento en el 52,9% de los pacientes seropositivos para *T. cruzi*, además, la infección por *Helicobacter pylori* se detectó en el 58,8% de los pacientes y todos los pacientes presentaron gastritis en la endoscopia, concluyendo que los síntomas digestivos no siempre son causados por la infección por *T. cruzi*, requiriendo diagnósticos diferenciales.

Leite et al. (55) dan a conocer que en los pacientes con MCh tuvieron una frecuencia de distensión abdominal del 60,9% de los casos, dolor abdominal en 47,8%, sensación de evacuación incompleta en el 56,5%, vólvulo sigmoide 8,5% y fecaloma en el 39%. Además, el reflejo inhibitorio recto-anal estuvo ausente en el 91,3% de los pacientes, concluyendo que la ausencia de este reflejo confirma el diagnóstico de colopatía chagásica y avala el tratamiento quirúrgico siempre que el tratamiento clínico fracase. Según el estudio epidemiológico de Teza et al. (54) la frecuencia de casos de constipación fue mayor en mujeres (68,3%), con edades entre 50 a 64 años, con escolaridad nula o elemental (76,6%) y que tenían una percepción regular de la salud. Además, Costa et al. (57) enfatizan que el sexo femenino fue el único predictor independiente de progresión a formas digestivas (HR: 1,56).

El *T. cruzi* tiene varios antígenos distribuidos en su superficie (membrana citoplasmática y flagelo), núcleo y orgánulos citoplasmáticos. Algunos de estos antígenos pueden presentarse al sistema inmunitario del huésped cuando los tripomastigotes están circulando en la sangre o después de la muerte del parásito (36). Esta fase de parasitemia es de baja intensidad e intermitente, por lo que el diagnóstico se realiza mediante la detección de estos anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) anti-*T. cruzi* (diagnóstico serológico) (35), con niveles variables de sensibilidad y especificidad por cada una de ellas, no habiendo hasta el momento una prueba estándar de oro para un diagnóstico 100% confiable (33). En la actualidad, los principales métodos utilizados son los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), ensayos de inmunofluorescencia (IFA) y las pruebas inmunocromatográficas (tabla N° 4) (34).

A pesar de ser altamente sensibles y específicas, las pruebas serológicas pueden tener cierta reactividad cruzada, por ejemplo, si el paciente presenta otra infección por kinetoplastidos con parásitos intracelulares o enfermedades bacterianas (por ejemplo, malaria o toxoplasmosis) y con algunas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (38).

De acuerdo con los criterios internacionales, se consideran positivos para enfermedad de Chagas, aquellos sueros que son reactivos mediante dos técnicas serológicas que utilizan antígenos distintos (68), (por ejemplo, lisado del parásito y antígenos recombinantes) (34), sin embargo, un estudio retrospectivo llevado a cabo en Europa con unos 5.000 individuos muestra un 3,3% de resultados inicialmente discordantes/dudosos (68), para la cual es necesario realizar una tercera prueba confirmatoria (32,36).

Las sensibilidades y especificidades de los ensayos disponibles no son suficientes para que un solo ensayo se utilice para el diagnóstico (34). Así, Rubio et al. (35) manifiestan que el serodiagnóstico convencional con antígenos del parásito completo es sensible pero no tiene alta especificidad. Por ello, se utilizan también pruebas no convencionales con antígenos recombinantes o péptidos sintéticos que aumentan la especificidad. Distintos enfoques han permitido la identificación de moléculas con potencial diagnóstico, mostrando la necesidad del uso de cócteles de antígenos recombinantes, mezclas de péptidos sintéticos o antígenos multiepítipo para una mejor sensibilidad y especificidad de las pruebas y para la detección de la infección con cualquiera de las unidades discretas de tipificación (DTUs) del parásito.

Además, dado que las pruebas serológicas se suelen realizar en centros urbanos, el transporte de las muestras sanguíneas a un laboratorio central es obligatorio y crucial. Las muestras de zonas remotas no sólo requieren equipos y suministros costosos, sino también un procedimiento de almacenamiento en cadena de frío para mantener las muestras viables. En América Latina, la enfermedad se limita principalmente a las regiones pobres y remotas, y cumplir con estos requisitos es difícil. Por el contrario, en las regiones no endémicas, como Europa y Norteamérica, los sujetos chagásicos viven predominantemente en grandes zonas urbanas (38).

Estos escenarios requieren nuevos ensayos de diagnóstico tanto en la fase aguda como en la crónica, así como métodos para confirmar la ausencia de parásitos en pacientes curados. Deben ser baratos y fáciles de aplicar para facilitar y fomentar su uso en las visitas clínicas rutinarias, con el fin de proporcionar un diagnóstico precoz de la enfermedad de Chagas (38).

Se reconoce que el diagnóstico precoz es crucial para el éxito de la terapia antitripanosómica. Sin embargo, la detección precoz es poco frecuente y, en consecuencia, el tratamiento precoz de personas asintomáticas está muy infrutilizado. Además, los sujetos diagnosticados precozmente tienen un mejor pronóstico y la proporción de pacientes curados tras el tratamiento farmacológico disminuye con la duración y la gravedad de la infección. Por ejemplo, según Rassi et al. (38) el tratamiento farmacológico antitripanosómico cura la infección en el 50-80% de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad y esta tasa disminuye hasta el 20-60% en la forma crónica indeterminada y es aún menor en los casos crónicos cardíacos, digestivos o cardio-digestivos.

6.1.3 Tratamiento clínico del megacolon chagásico.

El tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica, ya sea en la fase indeterminada o en la crónica sintomática, sigue siendo objeto de gran controversia. La OMS recomienda el tratamiento con BZL para cualquier persona con serología positiva (69). Esta decisión se basó en los resultados de varios estudios. En primer lugar, el 60% de los escolares clasificados en la fase crónica se volvieron serológicamente negativos tras el tratamiento con BZL. En segundo lugar, menos niños en la fase indeterminada desarrollaron complicaciones cardíacas cuando fueron tratados con BZL. La gravedad clínica de la

cardiomiopatía crónica disminuyó en los pacientes tratados con BZL en comparación con los no tratados (16).

El diseño del ensayo BENEFIT (61) (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis), un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, no mostró diferencias significativas en el resultado primario compuesto, a pesar de una conversión significativamente mayor a resultados negativos de la PCR en el grupo de tratamiento en comparación con los resultados del grupo de placebo. Los únicos mensajes claros que se pueden extraer de este estudio son que cuanto más joven sea el paciente, mayor será la probabilidad de beneficio, como manifiestan los estudio de Sguassero et al. (59), y que el cribado activo es esencial para identificar a los individuos infectados antes de que se vuelvan sintomáticos. Al igual que en publicaciones anteriores, las recomendaciones de tratamiento siguen estando estratificadas por edad y estado clínico y requieren un equilibrio entre el riesgo de efectos adversos y la probabilidad e incertidumbre de beneficio (70).

Torrico et al. (62) destacan que el BZL indujo una respuesta antiparasitaria eficaz entre el 80% al 89%, independientemente de la duración del tratamiento, la dosis o la combinación con fosravuconazol, y fue bien tolerado en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica. Regímenes más cortos o reducidos de BZL podrían mejorar sustancialmente la tolerabilidad y accesibilidad del tratamiento, pero se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

La enfermedad de Chagas cuando es tratada en su etapa aguda presenta porcentajes de curación alrededor del 90% de los pacientes que toman BZL y cerca del 70% de los que toman NFX, mientras que en etapas crónicas el porcentaje se reduce a tan solo 60%, esto basado en porcentajes de seroconversión (42). Pero, la determinación de la efectividad del NFX en la enfermedad crónica se ve dificultada por el tiempo necesario para demostrar una conversión serológica negativa, Vizcaya et al. (63), manifiestan que los regímenes de tratamiento variables y la duración del seguimiento, así como una tasa poco común de seroconversión negativa espontánea, complican la interpretación de los estudios epidemiológicos, pero dan peso al beneficio de NFX en adultos con enfermedad de Chagas crónica.

En discrepancia a los estudios anteriores mencionados, una revisión de la colaboración Cochrane realizada por Vallejo et al. (60) comparó el BNZ frente al placebo, manifestando que a los cinco años de seguimiento, la baja calidad de las

pruebas sugiere que puede haber un beneficio del BNZ en comparación con el placebo para la eliminación o la reducción de los títulos de anticuerpos (RR 1,25). Mientras que el uso del NFX comparado con placebo, manifiestan que los datos de esta comparación sólo estaban disponibles para la medida de resultado de eliminación o reducción de los títulos de anticuerpos, sin estar seguros de su efecto debido a que las pruebas son muy limitadas. Concluyendo que no hay pruebas suficientes para apoyar la eficacia de los fármacos tripanocidas BNZ y NFX para la enfermedad de Chagas sintomática en fase tardía.

Así, el estudio de Maguire et al. (71) argumenta que el gran volumen de datos individuales de los participantes (DIP) identificados, demuestra el potencial de desarrollo de una plataforma de DIP para la EC y que tales esfuerzos permitirían realizar análisis en profundidad para optimizar la limitada farmacopea de la EC e informar sobre la recopilación de datos prospectivos.

6.2 Limitaciones

La limitación económica repercutió en el acceso a mejores bases de datos y artículos de mayor impacto, debido a que su membresía es pagada.

El tiempo de publicación de ellos artículos (menores a 5 años)

El idioma también limitó el acceso a mejores evidencias

6.3 Implicaciones en la práctica clínica

La enfermedad de Chagas es un patología que se está distribuyendo ampliamente en el mundo, en la que su identificación no está estandarizada como en las zonas endémicas de la misma, por lo que el diagnóstico precoz se ve limitado. Además, el diagnóstico de la forma crónica gastrointestinal (megacolon chagásico) requiere de un alto grado de sospecha clínica, ya que la enfermedad de Chagas es una patología que puede permanecer asintomática durante varios años o décadas, y su tratamiento clínico representan un desafío debido a la poca disponibilidad de fármacos aprobados (BZL y NFX), sumando a ello el alto porcentaje de pacientes que pueden abandonar el tratamiento debido a sus efectos adversos.

CAPÍTULO VII

7.1 CONCLUSIONES

-La fisiopatología del megacolon chagásico aún se encuentra en dilucidación, pero se reconoce que intervienen múltiples factores biológicos, entre los que han desempeñado un papel fundamental en su génesis se encuentran las células gliales entéricas, Triptasa y Quimasa, mastocitos y serotonina. En la que los mastocitos juegan el papel predominante en el cambio fenotípico del tejido nervioso colónico conjuntamente con la serotonina.

-Un diagnóstico temprano y confiable es determinante para la aplicación de un tratamiento oportuno que asegure un mejor pronóstico en un paciente chagásico, como en cualquier otra infección. Los métodos de serodiagnóstico hasta ahora disponibles para la etapa crónica de la enfermedad de Chagas aún presentan niveles variables de especificidad y sensibilidad, sin contar hasta el momento con una prueba estándar de oro para un diagnóstico totalmente confiable. El uso de pruebas serológicas como ELISA, ensayos de inmunofluorescencia y pruebas inmunocromatográficas, son los test más utilizados en la identificación crónica.

-El tratamiento clínico va de la mano con el manejo de la sintomatología al megacolon chagásico, los dos únicos fármacos aprobados para su tratamiento son el BZL y NFX, los cuales se aplican prolongadamente con resultados poco confiables en la fase crónica, sumando a ello el alto porcentaje de pacientes que pueden abandonar el tratamiento debido a sus efectos adversos.

CAPÍTULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murillo G. Enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana. *Med Interna Mex.* 2018;34(6):959–70. Q4
2. Diaz M, Zuniga B, Garcia A. Megacolon de etiología infecciosa poco frecuente en nuestro país: enfermedad de Chagas. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2020;112(5):172–80. Q3
3. Oliveira A, Alevi K, Imperador C, Madeira F, Azeredo M. Parasite–Vector Interaction of Chagas Disease: A Mini-Review. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(3):653–5. Q1
4. Miles M. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). *Infect Dis.* 2017;6(12):1065–72. Q2
5. Bianchi T, Jeske S, Sartori A, et al. Validation of a documentary on chagas disease by a population living in an endemic area. *Brazilian J Biol.* 2021;81(3):665–73. Q2
6. Andrade C, da Câmara A, Nunes D, et al. Chagas disease: Morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(6):706–15. Q3
7. Arnal A, Waleckx E, Rico O, et al. Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006 to 2017. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(4):68–78. Q1
8. Morales D, Quinatoa P, Sanchez D, et al. Manual de vigilancia y control de la enfermedad de Chagas en el Ecuador 2020. 2020.1:1–52.
9. Morillo T, Vossaus R. Chagas' disease; American trypanosomiasis. *Med Colon.* 2016;26(2):146–61. Q3
10. Lee B, Bacon K, Bottazzi M, et al. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2016;13(4):342–8. Q1
11. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C. OPS. 2018;1–172.
12. Oliveira G, Avezum Á, Cordeiro A. Perspectives in Chagas Disease Treatment. *Glob Heart.* 2016;10(3):189–92. Q1
13. Martins P, Nascimento R, Santos A, et al. Mast cell-nerve interaction in the colon of *Trypanosoma cruzi*-infected individuals with chagasic megacolon. *Parasitol Res.* 2018;117(4):1147–58. Q1
14. López R, Norman F, Bern C. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Hunter's Trop Med Emerg Infect Dis.* 2020;3(5):762–75. Q4
15. Beghini M, Araújo M, Severino V, et al. Evaluation of the immunohistochemical expression of Gal-1, Gal-3 and Gal-9 in the colon of chronic chagasic patients. *Pathol Res Pract.* 2017;213(9):1207–14. Q2
16. Tzizik D, Borchardt R. Chagas disease. *J Am Acad Physician Assist.* 2018;31(12):30–3. Q4
17. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021. 1–84.

18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38.
19. Semenovitch I, Lupi O, Almeida J. Trypanosomiasis. *Trop Dermatology* Second Ed. 2016;8(6):31–41. Q4
20. Goldstein A, Thapar N, Karunaratne T, et al. Clinical aspects of neurointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Dev Biol.* 2016;417(2):217–28. Q1
21. Carmo J, Silva M, Braga Y, et al. Correlation between intestinal BMP2, IFN γ , and neural death in experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *PLoS One.* 2021;16(2):1–15. Q1
22. Johnson M, Young A, Marriott I. The therapeutic potential of targeting substance P/NK-1R interactions in inflammatory CNS disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;10(6):12–8. Q2
23. Vento P, Soynila S. Quantitative comparison of growth-associated protein GAP-43, neuron-specific enolase, and protein gene product 9.5 as Neuronal markers in mature human intestine. *J Histochem Cytochem.* 1999;47(11):1405–15. Q1
24. Li D, Liu X, Liu T, et al. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes. *Glia.* 2020;68(5):878–97. Q1
25. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, et al. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(5):461–77. Q1
26. Atiakshin D, Buchwalow I, Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol.* 2019;152(4):253–69. Q1
27. Li J, Jubair S, Levick S, et al. The autocrine role of tryptase in pressure overload-induced mast cell activation, chymase release and cardiac fibrosis. *IJC Metab Endocr.* 2016;10(6):16–23. Q4
28. Freitas M, Segatto N, Tischler N, et al. Relation between mast cells concentration and serotonin expression in chagasic megacolon development. *Parasite Immunol.* 2017;39(3):124–32. Q2
29. Campos C, Cangussú S, Duz A, et al. Enteric Neuronal Damage, Intramuscular Denervation and Smooth Muscle Phenotype Changes as Mechanisms of Chagasic Megacolon: Evidence from a Long-Term Murine Model of *Trypanosoma cruzi* Infection. *PLoS One.* 2016;11(4):153–71. Q1
30. Barbosa C, Costa T, Desidério C, et al. *Trypanosoma cruzi* Mexican Strains Differentially Modulate Surface Markers and Cytokine Production in Bone Marrow-Derived Dendritic Cells from C57BL/6 and BALB/c Mice. *Mediators Inflamm.* 2019;20(6):89–93. Q2
31. Garvil M, Furtado T, Lima N, et al. Although with intact mucosa at colonoscopy, chagasic megacolons have an overexpression of Gal-3. *Einstein(Sao Paulo).* 2020;18(9):51–65. Q3
32. Saumell C, Soriano A, Solsona L. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en Atención Primaria de salud de áreas no endémicas. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016;17(6):1–12. Q4
33. Zingales B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Trop.* 2018;184(6):38–52. Q1
34. Messenger L, Bern C. Congenital Chagas disease: Current diagnostics,

- limitations and future perspectives. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):415–21. Q1
35. Rubio M, Hernández L, Pérez A, et al. Diagnóstico de la infección con *Trypanosoma cruzi*: Avances y retos. *Rev Médica la Univ Veracruzana.* 2020;2020(6):7–27. Q4
 36. Báez A, Presti M, Fretes R, et al. Chronic indeterminate phase of Chagas' disease: Mitochondrial involvement in infection with two strains. *Parasitology.* 2016;140(3):414–21. Q1
 37. Abras A, Gállego M, Llovet T, et al. Serological diagnosis of chronic chagas disease: Is it time for a change? *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1566–72. Q1
 38. Rosa E, Paglini P, Prato L, et al. Early detection of chronic asymptomatic chagas infection. *Med Sci Monit.* 2018;24(8):4567–71. Q2
 39. Antinori S, Galimberti L, Bianco R, et al. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med.* 2017;43(8):6–15. Q2
 40. Nightingale J, Paine P, McLaughlin J, et al. The management of adult patients with severe chronic small intestinal dysmotility. *Gut.* 2020;69(12):2074–92. Q1
 41. Pérez J, Perez A, Norman F, et al. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;15(11):1347–56. Q1
 42. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, et al. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Trop.* 2016;156(8):1–16. Q1
 43. Lascano F, García F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;6(2):147–99. Q1
 44. Repetto E, Zachariah R, Kumar A et al. Neglect of a Neglected Disease in Italy: The Challenge of Access-to-Care for Chagas Disease in Bergamo Area. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;9(9):41–53. Q1.
 45. Antinori S, Grande R, Bianco R, et al. High Frequency of adverse reactions and discontinuation with benznidazole treatment for chronic chagas disease in Milan, Italy. *Clin Infect Dis.* 2016;60(12):1873–5. Q1
 46. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(5):456–66. Q1
 47. Wilson E. Actualización del manejo de la enfermedad de Chagas. *Rev Medica Sinerg.* 2019;4(11):291–3. Q4
 48. Forsyth C, Hernandez S, Olmedo W, et al. Safety Profile of Nifurtimox for Treatment of Chagas Disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1056–62. Q1
 49. Meymandi S, Hernandez S, Park S, et al. Treatment of Chagas Disease in the United States. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2018;10(3):373–88. Q4
 50. Oliveira J, Freitas M, Oliveira E, et al. 5-HT 3A serotonin receptor in the gastrointestinal tract: the link between immune system and enteric nervous system in the digestive form of Chagas disease. *Parasitol Res.* 2019;118(4):1325–9. Q1
 51. Kannen V, Sakita J, Carneiro Z, et al. Mast Cells and Serotonin Synthesis Modulate Chagas Disease in the Colon: Clinical and Experimental Evidence.

- Dig Dis Sci. 2018;63(6):1473–84. Q2
52. Freitas M, Segatto N, Remolli P, et al. Neurotrophin Expression in Chagasic Megacolon. *JSM Atheroscler*. 2016;1(3):1–6. Q4
 53. Martins P, Fakhry J, Oliveira A, et al. The distribution and chemical coding of enteroendocrine cells in *Trypanosoma cruzi*-infected individuals with chagasic megacolon. *Histochem Cell Biol*. 2021;155(4):451–62. Q1
 54. Teza D, Ferreira É, Gomes M. Bowel frequency and symptoms of constipation and its relation with the level of physical activity in patients with chagasdisease. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):161–6. Q3
 55. Leite A, Moreira M, Barbosa M, et al. Clinical and manometric investigation in constipated Chagasic patients with and without megacolon. *J Coloproctology*. 2019;39(2):145–52. Q4
 56. Pinto J, Pinazo M, Saravia J, et al. Characterization of digestive disorders of patients with chronic Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Heliyon*. 2019;5(2):1–12. Q1
 57. Costa E, Victória C, Fortaleza C. Predictors of development of cardiac and digestive disorders among patients with indeterminate chronic chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):1–14. Q1
 58. Bern C, Messenger L, Whitman J, et al. Chagas disease in the United States: A public health approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):1–42. Q1
 59. Sguassero Y, Roberts K, Harvey G, et al. Course of serological tests in treated subjects with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Int J Infect Dis*. 2018;73(12):93–101. Q1
 60. Vallejo M, Reyes P, Martinez M, Gonzalez A. Trypanocidal drugs for late- stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(12):1–36. Q1
 61. Morillo C, Marin J, Avezum A, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;373(14):1295–06. Q1
 62. Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(8):1129–40. Q1
 63. Vizcaya D, Grossmann U, Kleinjung F, et al. Serological response to nifurtimox in adult patients with chronic Chagas disease: An observational comparative study in Argentina. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(10):98–112. Q1
 64. Wang F, Yang T, Kim B. The Return of the Mast Cell: New Roles in Neuroimmune Itch Biology. *J Invest Dermatol*. 2020;140(5):945–51. Q1
 65. Khedr M, Abdelmotelb A, Pender S, et al. Neutrophilia, gelatinase release and microvascular leakage induced by human mast cell tryptase in a mouse model: Lack of a role of protease-activated receptor 2 (PAR2). *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):555–67. Q2
 66. Soriano A, Angheben A, Serre N, et al. Control and management of congenital Chagas disease in Europe and other non-endemic countries: Current policies and practices. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(5):590–6. Q1
 67. PAHO/WHO. Chagas disease. 2021.
 68. Moure Z, Angheben A, Molina I, et al. Serodiscordance in chronic Chagas

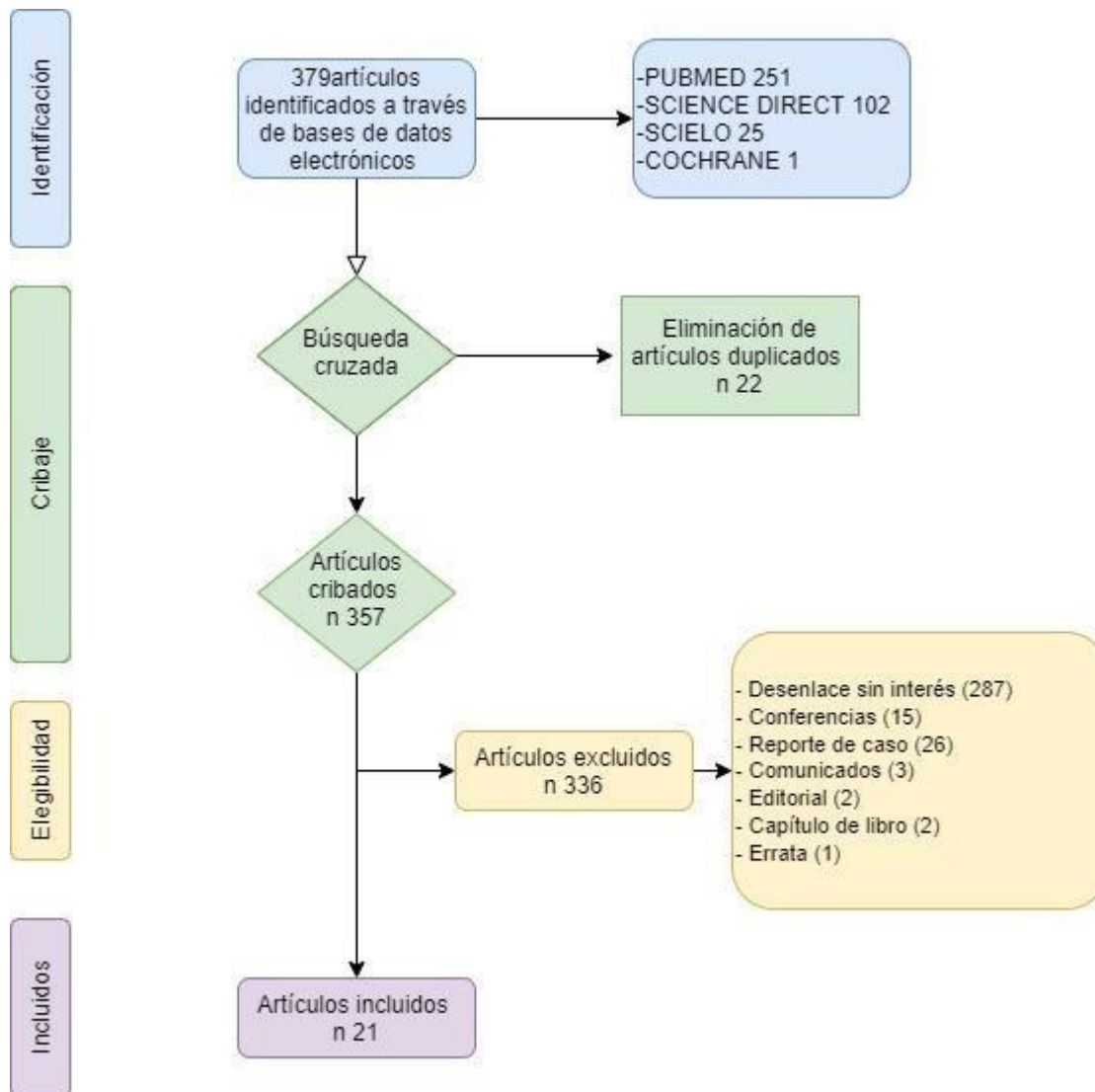
disease diagnosis: a real problem in non-endemic countries. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):788–92. Q1

69. Dias J, Ramos A, Gontijo E, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(5):3–60. Q3
70. Maguire J. Treatment of Chagas' Disease - Time Is Running Out. *N Engl J Med.* 2016;373(14):1369–70. Q1
71. Maguire B, Dahal P, Rashan S, et al. The chagas disease study landscape: A systematic review of clinical and observational antiparasitic treatment studies to assess the potential for establishing an individual participant-level data platform. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(8):16–20. Q1

CAPÍTULO IX

9 ANEXOS

9.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos



CAPITULO X

10.1 Financiamiento

Este trabajo de revisión bibliográfica será autofinanciado.

10.2 Aspectos éticos

Este estudio no representa un conflicto de intereses.

10.3 Recursos humanos

Autor: Aracely Johmara Borja Loja

Director: Dr. Gabriel Tigsi

Asesor: Dr. Danilo Muñoz.

10.4 Cronograma de trabajo

Actividades \ Tiempo	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Aprobación del tema	X			
Elaboración del protocolo	X	X		
Recopilación de los artículos científicos		X		
Análisis crítico			X	
Elaboración del informe final				X
Sustentación de la revisión bibliográfica				X

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **ARACELY JOHMARA BORJA LOJA**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No.**0106199607**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación: **“DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL MEGACOLON POR ENFERMEDAD DEL CHAGAS”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de noviembre del 2021



ARACELY JOHMARA BORJA LOJA
C.I.0106199607