



Lineamientos para el seguimiento de
la enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante de corazón
y antecedentes de enfermedad chagásica

Lineamientos para el seguimiento de la enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante de corazón y antecedentes de enfermedad chagásica

Versión 1

Elaborado por:

Yudy Alejandra Patiño Amaya
María Angélica Salinas Nova
Yazmin Rocio Arias Murillo
Grupo Red Donación y Trasplantes
Subdirección Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre

Revisado por:

Rubén Darío Camargo Rubio
Subdirector Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre

Aprobado por:

Tomás Gilberto Prasca Cepeda
Director de Redes en Salud Pública

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica: SI ___ NO X

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora: SI X NO ___ ¿Cuál?

Comité Nacional de Biovigilancia
Asociación Colombiana de Infectología
Ministerio de Salud y Protección Social
Drugs for neglected Diseases initiative DNDi

© Marzo de 2024. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

Lineamientos para el seguimiento de
la enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante de corazón
y antecedentes de enfermedad chagásica

Contenido

1. OBJETIVO.....	1
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
3. ESTADO DEL ARTE	2
4. LINEAMIENTOS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CORAZÓN Y ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CHAGÁSICA.....	9
Recomendación 1. Seguimiento Clínico.....	10
Recomendación 2. Pruebas de Laboratorio Directas en Sangre.....	10
Recomendación 3. Pruebas Moleculares.....	11
Ruta de trabajo para la implementación de las pruebas moleculares para la detección de <i>Trypanosoma cruzi</i> en Colombia, como estrategia para el monitoreo de la reactivación de la ECh en trasplante cardíaco.....	11
Recomendación 4. Pruebas histológicas.	13
Recomendación 5. Otras pruebas de apoyo diagnóstico.	13
Recomendación 6. Tratamiento del paciente con reactivación de la enfermedad de Chagas.....	13
Recomendación 7. Notificación a los sistemas de Vigilancia.....	15
5. ANEXOS.....	15
Normatividad.....	15
6. BIBLIOGRAFIA.....	17
7. AUTORES Y REVISORES.....	20

1. OBJETIVO

Establecer las recomendaciones para el seguimiento de pacientes con trasplante de corazón y antecedentes de Enfermedad de Chagas (ECh), con el fin de detectar oportunamente la reactivación de la enfermedad, instaurar tratamiento oportuno y disminuir e impactar la morbilidad y mortalidad asociada a ésta.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Chagas (ECh) producida por el parásito *Trypanosoma cruzi* es endémica en 21 países de América Latina. La infección por *T. cruzi* afecta cerca de 6 a 8 millones de personas y anualmente se reportan 30.000 casos nuevos y 12.000 muertes atribuidas a la ECh. La transmisión vectorial se limita a la región de las Américas, cerca de 65-70 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad por vivir en áreas de exposición al vector; sin embargo, debido a los procesos migratorios se han encontrado personas con la infección en áreas no endémicas tales como Europa, Japón, Australia, Canadá y Estados Unidos con un estimado de 300.000 personas afectadas; en áreas no endémicas como Nueva York y los Ángeles se reportó una incidencia de 13% y 19% respectivamente (1,3,5,8,9).

En Colombia, de acuerdo con la información del programa nacional de prevención y control de la ECh, se estima que la población expuesta asciende a 12.288.270 de personas procedentes de 596 municipios; la transmisión vectorial genera la mayor incidencia, identificándose 461 municipios en riesgo de transmisión con una población expuesta en área endémica de 8.938.593 de personas de las cuales 4.526.769 habitan en el área rural; la transmisión oral, por el consumo de alimentos contaminados y animales infectados genera la mayor letalidad en el país (hasta del 50% en brotes), identificándose 417 municipios en riesgo de transmisión con una población expuesta en área endémica de 10.009.966 de personas, de las cuales 5.215.048 habitan en el área rural (Datos 2023-Ministerio de Salud). Durante el período de tiempo transcurrido entre los años 2015 a 2023(p) se han notificado al Sivigila 2.758 casos confirmados de chagas crónico y 190 de chagas agudo.

La ECh puede transmitirse por mecanismos no vectoriales tales como: transmisión oral, transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos y transmisión materno-perinatal; en los casos

de transmisión iatrogénica de donantes a receptores, las tasas de infección pueden ser hasta del 75% en trasplante de corazón, 29% en trasplante de hígado y de 0 a 18,7% en trasplante de riñón (1,5,7,8,12).

En Colombia se estima que 131.388 personas pueden padecer cardiopatía Chagásica (7). Según lo reportado al sistema de información RedDataINS®, el 11%(95) de los pacientes que ingresaron a lista de espera para trasplante cardiaco entre los años 2015 a mayo de 2023 tenían diagnóstico de cardiomiopatía chagásica, de estos el 72% recibieron un trasplante de corazón y 6% fallecieron en lista de espera; el 91,6% (87) de los pacientes que ingresaron a lista de espera para trasplante de corazón con diagnóstico de cardiomiopatía Chagásica tenían entre 40 y 69 años y el 1% (1) eran menores de 5 años.

3. ESTADO DEL ARTE

La Organización Mundial de la Salud en el año 2021, publicó la hoja de ruta sobre enfermedades tropicales desatendidas en su documento Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030 (Poner fin a la desatención para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible) aprobado por la 73.^a Asamblea Mundial de la Salud, en el cual instan a los estados miembros a realizar las acciones necesarias para conseguir las metas establecidas para 2030, en un conjunto de 20 enfermedades y grupos de afecciones, sobre todo en lo que concierne a medios de diagnóstico, seguimiento y evaluación, acceso y logística de farmacia y promoción de la causa y financiación; es así como, dentro de estas enfermedades se encuentra la ECh, cuya meta es alcanzar su eliminación como problema de salud pública mediante la interrupción de la transmisión por las cuatro vías (vectorial, congénita, transfusional y por trasplante), mediante intervenciones estratégicas básicas como el hemocribado para prevenir la transmisión por transfusiones de sangre o trasplantes de órganos. Debido a la alta prevalencia de la ECh en los países de América Latina, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha propuesto como parte de las iniciativas para el control de la enfermedad, el decálogo para prevenir la transmisión transfusional y por trasplante de órganos; esta estrategia insta a los países a realizar tamizaje universal continuo en donantes y receptores de trasplante de órganos, promover el manejo correcto de la enfermedad y la elaboración de una guía regional sobre la ECh (1,2); en el donante el tamizaje deberá contemplar tanto las pruebas serológicas como la revisión de antecedentes de riesgo y en el paciente trasplantado se deberá efectuar seguimiento clínico y parasitológico con métodos de concentración o pruebas moleculares RT-

Lineamientos para el seguimiento de
la enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante de corazón
y antecedentes de enfermedad chagásica

PCR y considerar el tratamiento etiológico para evitar la enfermedad en caso de receptor con parasitemia positiva; así mismo, estos casos deberán ser notificados al sistema de biovigilancia, para su seguimiento (2,3,8).

La ECh tiene dos etapas o fases clínicas: una fase aguda y una fase crónica; entre el 20 a 30% de las personas con infección por *T. cruzi* progresan a una fase crónica con compromiso predominantemente cardíaco, insuficiencia cardíaca grave y posteriormente la muerte; la fase crónica afecta en su mayoría a personas entre los 20 a 50 años de edad; algunas complicaciones cardíacas de la ECh constituyen una indicación para trasplante de corazón, observándose en los pacientes una sobrevida después del trasplante similar a la estimada para otras etiologías, 83% a 1 mes, 71% a 1 año y 46% a 10 años post trasplante (3,5,7,8,12,16).

Se ha demostrado que el uso del tratamiento inmunosupresor en el post trasplante favorece la reactivación de la ECh, la cual puede llegar a confundirse con un rechazo del injerto y agudizar su manifestación con la intensificación de la inmunosupresión; en pacientes con reactivación de la ECh después del trasplante cardíaco se presentan manifestaciones *de novo* en el órgano trasplantado relacionadas con nuevos bloqueos auriculoventriculares, alteraciones de la conducción intraventricular, disfunción valvular y disfunción del aloinjerto con progresión a shock cardiogénico y muerte, así como manifestaciones sistémicas y en otros órganos y aparatos (afectación especialmente del SNC). En pacientes con antecedentes de ECh y trasplante cardíaco es necesario realizar seguimiento para detectar la reactivación de la ECh, implementando un seguimiento clínico y por laboratorio para detectar de forma temprana la aparición del parásito y dar inicio oportuno al tratamiento (3,4,5,7,8,9,11,12,16).

En Brasil, 35% de los pacientes que requirieron trasplante de corazón tenían un diagnóstico de miocardiopatía chagásica, siendo la tercera causa para este tipo de trasplante (3,9,16). En Argentina de acuerdo con los datos publicados por INCUCAI en la última década el 7% de los trasplantes cardíacos fueron por una complicación de la ECh y actualmente el 6,5% de los pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco tienen diagnóstico de miocardiopatía dilatada Chagásica. Argentina y Brasil han tenido experiencias exitosas en trasplante de corazón en pacientes con ECh, este último reporta una incidencia de reactivación de la ECh del 21-45%, presentándose más de un episodio de reactivación por paciente, mientras que en países no endémicos se reportan tasas de reactivación entre el 27-50% (4,12); en Colombia, en un estudio realizado en la Fundación Cardioinfantil entre los años 2005 al 2020 se determinó una frecuencia de reactivación del 66%, presentándose el 80% de éstas en el primer año post trasplante (13).

La reactivación post trasplante es causa de mortalidad por rechazo agudo en el 10% de los casos, el pronóstico dependerá de la oportunidad en el diagnóstico y tratamiento, puede ocurrir desde el mismo momento del trasplante con episodios de reactivación sin manifestaciones clínicas durante el primer mes, con signos y síntomas de reactivación clínica en promedio a los 60 días post trasplante (3,4,5,7,8). En Brasil y países no endémicos para la ECh, tales como Estados Unidos y España, debido a la demanda de pacientes que reciben trasplante de corazón y provienen de áreas endémicas, han establecido protocolos para identificar la reactivación de la enfermedad post trasplante, realizando seguimiento a través de métodos parasitológicos directos, biopsia del injerto cardíaco, seguimiento clínico y análisis moleculares (3,4,8); en los casos que se realizó la identificación, detección y tratamiento de la reactivación de la ECh de manera oportuna se observaron desenlaces favorables en la sobrevida del receptor y del injerto (4,12).

Los pacientes trasplantados con antecedente de ECh requieren monitoreo de por vida para detectar tempranamente episodios de reactivación de la enfermedad; el seguimiento clínico en busca de signos y síntomas tales como fiebre, lesiones cutáneas y/o arritmia, encefalitis y la evidencia microscópica de formas de *T. cruzi* en células sanguíneas y biopsia de tejidos (biopsia endomiocárdica y/o biopsia de piel) confirma reactivación; sin embargo, en el contexto de trasplante de corazón, considerando que el ADN del parásito puede estar presente en sangre alrededor de 30 a 60 días antes del inicio clínico de reactivación, el uso de pruebas moleculares como la PCR proporciona suficiente sensibilidad para la identificación temprana de reactivación ante la ausencia de sintomatología, disfunción del órgano trasplantado y pruebas parasitológicas (microscopia) negativas, favoreciendo la instauración temprana del tratamiento y las complicaciones que pueden llevar a disfunción del aloinjerto; el diagnóstico de reactivación se puede apoyar con otros estudios tales como electrocardiograma y ecocardiograma que permitan identificar la aparición de bloqueos de conducción y disfunción ventricular. El uso de pruebas serológicas no tiene ningún papel diagnóstico en el contexto de sospecha de reactivación, por lo que no se recomienda en la evaluación de pacientes con reactivación de *T. cruzi*, así mismo, se debe considerar que los métodos parasitológicos directos y exámenes histológicos presentan baja sensibilidad en pacientes asintomáticos (3,4,5,7,8,9).

En cuanto al tratamiento profiláctico, no está indicado en pacientes con antecedentes de ECh y trasplante cardíaco, teniendo en cuenta que puede ocultar los signos y síntomas de reactivación y adicionalmente por los efectos colaterales y la toxicidad de éstos (9,12); la OPS presenta en su documento Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la ECh, el resumen de

evidencia del uso de fármacos tripanocidas en pacientes inmunosuprimidos en comparación con el uso de placebo para profilaxis secundaria de la ECh, observándose una prevalencia de reactivación (parasitemia) sin profilaxis del 30,89% en trasplante cardíaco vs la prevalencia observada de reactivación con profilaxis 100% (14); el panel de la OPS sugiere No indicar tratamiento tripanocida en pacientes con ECh con daño orgánico específico, sin embargo, se determinó que la fuerza de la recomendación fuese condicional teniendo en cuenta el balance entre beneficios y aspectos negativos, los cuales deberían plantearse en el momento de tomar la decisión, sugiriendo entablar un proceso de toma de decisiones compartidas, informando al paciente de los beneficios y perjuicios potenciales de la intervención (5,14,15,16).

El tratamiento antiparasitario deberá iniciarse inmediatamente se detecta la reactivación (5,9,12); actualmente se dispone, el benznidazol y el nifurtimox, con eficacia probada contra la ECh, y aceptados por las autoridades nacionales para su uso; el benznidazol es el tratamiento de elección por su mejor tolerancia, aunque existen pocos estudios de su interacción con medicamentos inmunosupresores (5,12,14). En Brasil y EE. UU. el fármaco de elección de primera línea es el benznidazol y debe ser obtenido a través del Ministerio de Salud y CDC, respectivamente (5,9). En Colombia, en el año 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social adoptó la Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la ECh (2018), elaborada por la OPS, en la cual se define que el tratamiento etiológico de la ECh se debe realizar con medicamentos con acción tripanosomicida entre los que se encuentra el benznidazol y nifurtimox.

No existen datos de la tasa de curación en pacientes inmunosuprimidos, por lo que se recomienda su seguimiento anualmente con pruebas clínicas que permitan evaluar la función cardíaca tales como el electrocardiograma y el ecocardiograma y pruebas moleculares como qPCR para la detección de *T. cruzi* (por lo menos una vez al año (5,9,12,14); es de aclarar que, una prueba parasitológica directa en sangre positiva post tratamiento significaría un fracaso en el tratamiento, mientras que un resultado negativo no es suficiente para confirmar la curación (12).

Algunos estudios apoyan modificaciones en la inmunosupresión para disminuir la probabilidad de reactivación de la ECh en el receptor; se han documentado casos donde el número de reactivaciones fue significativamente menor en los pacientes que recibieron dosis más bajas de ciclosporina; aunque, no existen pruebas suficientes para recomendar inmunosupresores específicos, se recomienda evitar el uso de globulina antitimocito y minimizar el uso de mofetil micofelonato (MMF) (12).

En cuanto al diagnóstico de la ECh en pacientes inmunosuprimidos, de acuerdo con la Guía para la Vigilancia por laboratorio de *Trypanosoma cruzi* y el Protocolo de Vigilancia de Chagas, actualmente en Colombia, los métodos parasitológicos directos están indicados en casos de reactivación por inmunosupresión para confirmar la infección por *T. cruzi*; sin embargo, un resultado negativo de este diagnóstico parasitológico no indica precisamente su ausencia. El parásito puede estar en circulación durante los primeros 30 a 60 días, en ocasiones inclusive hasta los 90 días posterior a la infección o a la aparición de los primeros síntomas, al pasar el tiempo la concentración del parásito va disminuyendo, cada prueba tienen una sensibilidad diferente la cual aumenta significativamente al realizarlas todas en conjunto, razón, por lo cual se recomienda realizar todas las técnicas parasitológicas, especialmente los métodos que concentran los parásitos, así mismo es importante tener presente el realizar todos los métodos de manera seriada (Seriado a lo largo del tiempo 12, 24 u 48 horas, con frecuencia estimada o basada en la clínica del paciente o por lo menos durante una semana, especialmente cuando el paciente tiene reportes de resultados parasitológicos negativos pero persiste con los síntomas).

La detección parasitológica deberá realizarse a partir de sangre y/o secreciones biológicas (líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, pericárdico, entre otros) o examen histopatológico (paniculitis, miocarditis, entre otros) con evidencia de nidos del parásito (amastigotes) con infiltrado inflamatorio; se confirmará reactivación de la enfermedad en pacientes con antecedente confirmado de infección por *T. cruzi* y trasplante y terapia inmunosupresora que presenta clínica de agudización de la ECh y evidencia de la presencia de *T. cruzi*, demostrada por exámenes parasitológicos positivos (7,10).

A continuación, se presentan las recomendaciones para el seguimiento clínico y de laboratorio de la reactivación de la enfermedad de Chagas en trasplante cardíaco, disponibles en la literatura científica:

Tabla 1. Revisión de la literatura, recomendaciones para el seguimiento de la enfermedad de chagas en trasplante.

Recomendaciones disponibles en la literatura		Bibliografía
Seguimiento clínico	Realizar seguimiento clínico al paciente post trasplante en busca de signos y síntomas característicos de reactivación de la ECh (fiebre, mialgia, astenia, anorexia,	3,4,8,9,12

Recomendaciones disponibles en la literatura		Bibliografía
	anemia, nódulos subcutáneos dolorosos, disnea, edema, fatiga, palpitaciones, síncope, arritmia)	
Pruebas de laboratorio directas en sangre	En pacientes con manifestaciones clínicas de reactivación realizar pruebas parasitológicas directas en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Métodos de concentración micrométodo • Método de concentración microhematocrito. • Gota Gruesa • Extendido de Sangre Periférica • Examen Directo en Sangre Fresca 	3,4,8
	Realizar tamizaje en el paciente post trasplante con pruebas parasitológicas directas de rutina en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> , aún en ausencia de síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Métodos de concentración micrométodo • Método de concentración microhematocrito. • Gota Gruesa • Extendido de Sangre Periférica Examen Directo en Sangre Fresca 	9
	Realizar semanalmente en el paciente post trasplante en caso de síndrome febril de etiología desconocida, los métodos parasitológicos directos en busca de formas parasitarias (Tripomastigotes) de <i>T. cruzi</i> .	4,8
Pruebas histológicas	En pacientes con manifestaciones clínicas de reactivación realizar biopsia del injerto cardíaco en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> y cambios patológicos del tejido asociados a reactivación.	4,5,8,9
	Realizar biopsias endomiocárdicas periódicas de rutina, en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> y lesiones del injerto compatibles con reactivación de la ECh.	9
	Realizar biopsias endomiocárdicas dentro de los 6 a 24 meses post trasplante, en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> y lesiones del injerto compatibles con reactivación de la ECh.	12

	Recomendaciones disponibles en la literatura	Bibliografía
	En pacientes con presencia de nódulos subcutáneos realizar biopsia de piel en busca de formas parasitarias de <i>T. cruzi</i> .	3,4,7,8,9
Pruebas moleculares	Realizar pruebas moleculares como qPCR para la detección de <i>T. cruzi</i> en el paciente post trasplante así: <ul style="list-style-type: none"> • Cada 15 días durante los 3 primeros meses post trasplante • 1 vez al mes después del tercer mes post trasplante • 1 vez al año después del primer año post trasplante 	3
	Realizar pruebas moleculares como qPCR para la detección de <i>T. cruzi</i> en el paciente post trasplante así: <ul style="list-style-type: none"> • Cada semana durante el primer y segundo mes post trasplante • Cada 15 días durante el tercer y sexto mes post trasplante • 1 vez al mes durante el 6 y 12 mes post trasplante • Cada 3 meses durante el 13 y 24 mes post trasplante • Cada 6 meses después de 2 años post trasplante 	4
	Realizar pruebas moleculares como qPCR para la detección de <i>T. cruzi</i> en el paciente post trasplante así: <ul style="list-style-type: none"> • Cada semana durante el primer y segundo mes post trasplante • Cada 15 días durante el tercer y cuarto mes post trasplante • 1 vez al mes durante el 5 y 6 mes post trasplante • Después del sexto mes de acuerdo con el escenario clínico. 	11
	Realizar pruebas moleculares seriadas de qPCR para la detección de <i>T. cruzi</i> en el paciente post trasplante; para la interpretación de la prueba se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:	5,8,9,12

Recomendaciones disponibles en la literatura		Bibliografía
	<ul style="list-style-type: none"> • Una PCR positiva en pacientes con PCR previa negativa se considera como signo de reactivación • Un aumento en los títulos de qPCR entre mediciones seriadas se considera signo de reactivación. 	
Pruebas de apoyo diagnóstico	El electrocardiograma no es útil para el diagnóstico de reactivación en pacientes asintomáticos; sin embargo, en pacientes sintomáticos se recomienda realizar electrocardiograma para establecer una línea de base en el seguimiento del paciente post trasplante	4,5,7,8,9
	El ecocardiograma no es útil para el diagnóstico de reactivación en pacientes asintomáticos; en pacientes sintomáticos y con hallazgos anormales al electrocardiograma se recomienda realizar ecocardiograma para establecer una línea de base en el seguimiento del paciente post trasplante.	4,5,7,8,9
Pruebas serológicas	No se recomienda el uso de pruebas serológicas para el diagnóstico de reactivación de la ECh en el paciente post trasplante de corazón	8,9,12
Tratamiento	El tratamiento antiparasitario deberá iniciarse inmediatamente se detecta la reactivación	5,9,12,14

4. LINEAMIENTOS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE CORAZÓN Y ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CHAGÁSICA.

Debido a la posibilidad de reaparición de la parasitemia en pacientes con trasplante de corazón y antecedentes de ECh¹ y con el fin de disminuir las complicaciones e impactar la mortalidad

¹ Los pacientes con enfermedad de chagas que ingresan a lista de espera para trasplante de corazón, previo a su ingreso cuentan con un diagnóstico integral establecido de ECh; es así como, el resultado de la prueba Anticuerpos AntiChagas deberá registrarse al momento del ingreso de la información

asociada a la reactivación de esta, se proponen una serie de recomendaciones que orienten la detección temprana y oportuna en receptores de trasplante de corazón en Colombia.

Las recomendaciones formuladas a continuación contemplan el seguimiento clínico, por pruebas parasitológicas directas en sangre, pruebas histológicas y adicionalmente, la implementación de pruebas moleculares por su utilidad en esta población.

Recomendación 1. Seguimiento Clínico

Realizar seguimiento clínico al paciente post trasplante en busca de signos y síntomas característicos de reactivación de la ECh (fiebre, mialgia, astenia, anorexia, anemia, nódulos subcutáneos dolorosos, disnea, edema, fatiga, palpitaciones, síncope, arritmia, etc.) o cualquier otro síntoma que se pueda asociar con una probable reactivación de la enfermedad.

Recomendación 2. Pruebas de Laboratorio Directas en Sangre²

- a. En pacientes con manifestaciones clínicas de reactivación realizar pruebas parasitológicas directas en sangre en busca de formas parasitarias de *T. cruzi*. Para aumentar la sensibilidad de las pruebas directas se deberán realizar todas en conjunto y de manera seriada.
- b. En pacientes asintomáticos realizar pruebas parasitológicas directas en sangre en busca de formas parasitarias de *T. cruzi* **semanalmente durante el post trasplante** (hasta los 2 meses). Para aumentar la sensibilidad de las pruebas directas se deberán realizar todas en conjunto y de manera seriada.

del receptor al sistema RedDataINS©. Es de aclarar que, el presente documento no contempla recomendaciones dirigidas a realizar el diagnóstico previo al ingreso a lista de espera, sino que, están dirigidas al seguimiento de la reactivación de la ECh en trasplante de corazón.

² Teniendo en cuenta que el parásito puede estar en circulación los primeros 30 a 60 días, en ocasiones inclusive hasta los 90 días posterior a la infección o a la aparición de los primeros síntomas, al pasar el tiempo la concentración del parásito va disminuyendo, cada prueba tiene una sensibilidad diferente la cual aumenta significativamente al realizarlas todas en conjunto (métodos de concentración micrométodo, método de concentración microhematocrito, Gota Gruesa, Frotis de sangre periférica), razón por la cual es recomendable realizar todas las técnicas parasitológicas, especialmente los métodos que concentran los parásitos, así mismo es importante tener presente el realizar todos los métodos de manera seriada (seriado a lo largo del tiempo 12-24 u 48 horas, con frecuencia estimada por la clínica del paciente o por al menos durante una semana, especialmente cuando el paciente tenga parasitológicos negativos pero persista con los síntomas) Tomado de: Lineamiento para la vigilancia por laboratorio de la enfermedad de chagas en fase aguda. Instituto Nacional de Salud. Colombia.

- c. En pacientes con síndrome febril de etiología desconocida realizar los métodos parasitológicos directos en sangre en busca de formas parasitarias de *T. cruzi*. Para aumentar la sensibilidad de las pruebas directas se deberán realizar todas en conjunto y de manera seriada.

Recomendación 3. Pruebas Moleculares

- a. Se recomienda implementar la prueba qPCR para la detección de *T. cruzi* por parte de las IPS tratantes, en el seguimiento del receptor post trasplante de corazón y antecedentes de ECh, considerando su utilidad en pacientes asintomáticos; la prueba podrá ser realizada a través de laboratorios propios o contratados, siempre y cuando cumplan rigurosamente con los estándares de calidad para este tipo de pruebas.

Para tal fin, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 2774 de 2012, como parte de las competencias del INS en la vigilancia por laboratorio y la vigilancia en salud pública del evento de ECh en Colombia y con el fin de fortalecer las capacidades de los laboratorios clínicos, se propone realizar una ruta de trabajo que permite la implementación de las pruebas moleculares con fines diagnósticos en el País, la cual se describe a continuación:

Ruta de trabajo para la implementación de las pruebas moleculares para la detección de *Trypanosoma cruzi* en Colombia, como estrategia para el monitoreo de la reactivación de la ECh en trasplante cardíaco

1. Realizar transferencia de conocimiento desde la Red Nacional de Laboratorios a través del Laboratorio Nacional de Referencia – Grupo de Parasitología de la Dirección de Redes en Salud Pública del INS a los laboratorios clínicos de las IPS trasplantadoras y/o IPS tratantes, interesados en implementar la prueba de biología molecular Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (qPCR) para la detección del ADN de *T. cruzi*.
2. Para el uso de pruebas moleculares, los laboratorios deben cumplir rigurosamente con los estándares de calidad definidos por el INS y los demás requisitos de habilitación vigentes.

3. Los laboratorios deben documentar la metodología según el sistema de gestión de calidad propio, así como, la verificación y validación de la metodología de la prueba.
 4. El momento de implementación de la prueba qPCR para la detección de ADN de *T. cruzi* en pacientes con trasplantes cardíaco, será definido una vez los laboratorios cuenten con la aprobación de los Laboratorios de Salud Pública Departamentales o Distrital (LSPD), con el acompañamiento del Laboratorio Nacional de Referencia.
 5. Los laboratorios clínicos que implementen la prueba molecular qPCR para *T. cruzi* con fines diagnósticos, deberán documentar el protocolo y los demás estándares que sean aplicables, esta información deberá ser entregada previamente al LSPD para su verificación, con el fin de gestionar la visita de supervisión de cumplimiento de los estándares de calidad de la prueba con el acompañamiento del Laboratorio Nacional de Referencia.
 6. Los laboratorios Clínicos de las IPS trasplantadoras y/o IPS tratantes que sean habilitados para el diagnóstico molecular qPCR para *T. cruzi* deberán cumplir con el control de calidad definido por el INS.
 7. Los laboratorios clínicos interesados en la implementación de las pruebas moleculares para la detección de *Trypanosoma cruzi* en Colombia, deberán remitir comunicación vía correo electrónico dirigida a la Dra. Martha Stella Ayala Sotelo (mayalas@ins.gov.co), indicando en el asunto “Solicitud de transferencia de conocimiento Biología Molecular Chagas”.
- b. En tanto, se implementa la prueba molecular qPCR para *T. cruzi* en los laboratorios Clínicos de unidades de trasplante y/o laboratorios clínicos de las IPS tratantes, el INS a través del Laboratorio Nacional de Referencia – Grupo de Parasitología de la Dirección de Redes en Salud Pública apoyará el seguimiento molecular del paciente con trasplante cardíaco y antecedentes de ECh, mediante la realización de la prueba PCR *T. cruzi* en los receptores asintomáticos, en dos momentos, el primero, entre la semana 4 a 5 y el segundo, entre la semana 7 a 8 post trasplante; lo anterior, siempre y cuando las pruebas parasitológicas directas en sangre realizadas al receptor se encuentren negativas.

Para tal fin, la IPS tratante deberá remitir la muestra en las condiciones que indica el Manual de procedimientos para la toma, conservación y envío de muestras al Laboratorio Nacional de Referencia, a través del LSPD de su jurisdicción, el cual remitirá la muestra al LNR del INS, previa coordinación para la gestión del envío.

Recomendación 4. Pruebas histológicas.

- a. En pacientes con manifestaciones clínicas de reactivación realizar biopsia del injerto cardiaco en busca de formas parasitarias de *T. cruzi* y cambios patológicos del tejido asociados a reactivación, de acuerdo con los protocolos institucionales de las IPS tratantes.
- b. En pacientes con presencia de nódulos subcutáneos realizar biopsia de piel en busca de formas parasitarias de *T. cruzi*.

Recomendación 5. Otras pruebas de apoyo diagnóstico.

Estas pruebas **NO** deben usarse para el diagnóstico de reactivación de la ECh; sin embargo, son útiles en el seguimiento del paciente post trasplante, las cuales serán realizadas de acuerdo con los protocolos institucionales de las IPS tratantes.

- a. Realizar electrocardiograma para establecer una línea de base en el seguimiento del paciente post trasplante.
- b. En pacientes con hallazgos anormales al electrocardiograma, realizar ecocardiograma para establecer una línea de base en el seguimiento del paciente post trasplante.

Recomendación 6. Tratamiento del paciente con reactivación de la enfermedad de Chagas.

- a. En pacientes con reactivación de la enfermedad de Chagas, se recomienda el tratamiento de elección con Benznidazol, tal y como si se tratará de una infección aguda

por Chagas³ (Programa de enfermedades transmitidas por vectores y zoonosis del MSPS) (5,14,15).

- b. En todo caso, la decisión del inicio del tratamiento será discrecional del equipo médico tratante, quienes deberán valorar la situación clínica y el riesgo beneficio para el receptor, considerando, que el tratamiento oportuno reduce el riesgo de mortalidad asociada a esta complicación.
- c. Con el fin de garantizar la oportunidad en el tratamiento, desde el INS se realizó articulación con el programa de enfermedades transmitidas por vectores y zoonosis del MSPS; como resultado de esta articulación, se logró que, en los Lineamientos para la gestión y operación de los programas de enfermedades transmitidas por vectores y zoonosis y otras consideraciones para la ejecución de transferencias nacionales de funcionamiento del año 2024- 2025, se dejara estipulado dentro del plan de desconcentración de medicamentos, la obligatoriedad de las entidades territoriales (Departamentales y distritales) en la entrega de un stock de medicamento en las IPS con programa de trasplante cardíaco del país.
- d. No se recomienda la realización de prueba PCR para *T. cruzi* durante el tratamiento, puesto que, existe la probabilidad de encontrar restos de DNA del parásito los cuales no indican que el paciente se encuentre frente a una falla terapéutica; es de aclarar que, la huella de DNA del parásito no condiciona la efectividad del tratamiento.
- e. Teniendo en cuenta que, finalizado el tratamiento etiológico aún se puede encontrar DNA residual del parásito en el organismo del huésped, se recomienda realizar seguimiento clínico de estos pacientes para monitorizar la respuesta al tratamiento, por consiguiente, ante la aparición de signos y síntomas se deberán realizar pruebas parasitológicas directas en sangre (Métodos de concentración micrométodo, Método de concentración microhematocrito, Gota Gruesa, Extendido de Sangre Periférica , Examen Directo en Sangre Fresca).
- f. El uso de pruebas PCR para *T. cruzi*, en receptores que recibieron tratamiento para la reactivación de la ECh, se recomienda después de 12 meses de completado el tratamiento.

³ Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la ECh, elaborada por la Organización Panamericana de la Salud OPS, 2018, y adoptada por el Ministerio de Salud y Protección Social en el año 2020.

- g. No se recomienda el tratamiento antitripanosómico profiláctico en el post trasplante para la reactivación de la ECh (5,14,15,16). En todo caso, deberá realizarse un análisis individualizado en cada receptor, teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios, dado el riesgo de toxicidad del tratamiento.

Recomendación 7. Notificación a los sistemas de Vigilancia

- a. Con el fin de realizar seguimiento a las presentes recomendaciones y establecer una línea de base para Colombia con relación a la reactivación de la ECh en pacientes con trasplante cardíaco y antecedentes de ECh, se deberá reportar al sistema de biovigilancia, todo caso de reactivación de la ECh, incluyendo el seguimiento clínico, las pruebas directas y/o moleculares de estos pacientes y los análisis que se deriven de la notificación del caso.
- b. Así mismo, los casos de Chagas agudo por reactivación se deberán notificar de manera inmediata al sistema de vigilancia en salud pública de Colombia Sivigila, de acuerdo con los lineamientos descritos en el Protocolo de Vigilancia de Chagas (<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Paginas/Fichas-y-Protocolos.aspx>). La entidad territorial de notificación deberá garantizar la caracterización inicial del caso. En casos con condición final fallecido, la entidad territorial de notificación deberá garantizar la unidad de análisis y el tablero de problemas de acuerdo con los lineamientos del INS.

5. ANEXOS

Normatividad

NOMBRE	OBJETIVO	ENLACE
Decreto 2774 de 2012	Por el cual se establece la estructura interna del Instituto Nacional de Salud – INS	https://www.ins.gov.co/Documents/DECRETO%202774%20DEL%2028%20DE%20DICIEMBRE%20DE%202012.pdf

<p>Manual de procedimientos para la toma, conservación y envío de muestras al Laboratorio Nacional de Referencia – 2020</p>	<p>Describir los criterios y procesos básicos requeridos para la toma, conservación, almacenamiento y transporte de las muestras para el diagnóstico, confirmación, vigilancia, control de calidad, investigación y determinación de agentes etiológicos, vectores y analitos en el Laboratorio Nacional de Referencia.</p>	<p>https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Manual-toma-envio-muestras-ins.pdf</p>
<p>Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C. – OPS - Noviembre - 2018</p>	<p>Esta guía está enfocada en emitir recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas</p>	<p>https://iris.paho.org/handle/10665.2/49653</p>
<p>Decreto 780 de 2016</p>	<p>Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social</p>	<p>https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-780-unico-modificado-2016.pdf</p>
<p>Resolución 1646 de 2018</p>	<p>Por la cual se especifican y orientan los exámenes de interés en salud pública que deben realizar los laboratorios de salud pública (LSP) departamental y distrital y la interacción en las actividades de referencia y contra referencia con la red de laboratorios, de acuerdo a los lineamientos del Laboratorio Nacional de Referencia"</p>	<p>https://www.ins.gov.co/Noticias/Dengue/1.%20Resoluci%C3%B3n%201646%202018.pdf</p>
<p>Resolución 0995 de 2020</p>	<p>Por la cual se crea el comité nacional de Biovigilancia y se adoptan los lineamientos nacionales de Biovigilancia.</p>	<p>https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/resolucion-0995-2020-comite-nacional-biovigilancia.pdf</p>

6. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Panamericana de la Salud. Decimoctava reunión anual y segunda reunión virtual de la comisión intergubernamental de la iniciativa subregional andina de prevención, control y atención de la enfermedad de chagas. 2022-11-22. Número de documento OPS/CDE/VT/22-0013. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56748>
2. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad de chagas transmitida por trasplante de órganos decálogo para prevenir la transmisión. 2021-02-22. Número de documento OPS/CDE/VT/20-0042. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53300>.
3. Diez M, Favalaro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, Levin MJ, Arnedo A, Nagel C, Schijman AG, Favalaro RR. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1633-40. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x. PMID: 17511688.
4. Kransdorf EP, Zakowski PC, Kobashigawa JA. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Oct;27(5):418-24. doi: 10.1097/QCO.000000000000088. PMID: 25023742.
5. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, Dutra WO, Gascon J, Morillo CA, Oliveira-Filho J, Ribeiro ALP, Marin-Neto JA; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599. PMID: 30354432.
6. Parra-Henao G, Vera MJ. Enfermedad de Chagas, logros y perspectivas en Colombia. *biomedica [Internet]*. 1 de junio de 2022 [citado 7 de junio de 2023];42(2):213-7. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6618>.
7. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Chagas. versión 4. [Internet] 2022. <https://doi.org/10.33610/infoeventos.58>

8. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, de Almeida EA, de la Mata García M, Gascon J, García Rodríguez M, Manito N, Moreno Camacho A, Oppenheimer F, Puente Puente S, Riarte A, Salas Coronas J, Salavert Lletí M, Sanz GF, Torrico F, Torrús Tendero D, Ussetti P, Shikanai-Yasuda MA. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Jul;25(3):91-101. doi: 10.1016/j.trre.2010.12.002. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21530219.
9. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, Colafranceschi AS, Lavagnoli CFR, Gelape CL, Almeida DR, Gaiotto FA, Atik FA, Figueira FAMS, Souza GEC, Rodrigues H, Campos IW, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Gasparetto J, Goldraich LA, Benvenuti LA, Seguro LFBC, Uihôa Júnior MB, Moreira MDCV, Ávila MS, Carneiro R, Mangini S, Ferreira SMA, Strabelli TM. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):230-289. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180153. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2019 Jan;112(1):116. PMID: 30335870.
10. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Lineamiento para la vigilancia por laboratorio de la enfermedad de chagas en fase aguda. [Internet]. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Lineamiento-para-la-vigilancia-por-laboratorio-de-la-enfermedad-de-Chagas-en-fase-aguda.pdf>
11. Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, Whitman J, Hochberg NS, Edwards M, Marcus R, Beatty NL, Castro-Sesquen YE, Coyle C, Stigler Granados P, Hamer D, Maguire JH, Gilman RH, Meymandi S. Recommendations for Screening and Diagnosis of Chagas Disease in the United States. *J Infect Dis*. 2022 ;225(9):1601-1610. doi: 10.1093/infdis/jiab513. PMID: 34623435; PMCID: PMC9071346.
12. Pierrotti LC, Carvalho NB, Amorin JP, Pascual J, Kotton CN, López-Vélez R. Chagas Disease Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018;102(2S Suppl 2):S1-S7. doi: 10.1097/TP.0000000000002019. PMID: 29381572.
13. Medina, R. I. (2021). Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica en la Fundación Cardioinfantil - IC. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/8551>.

14. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C. Noviembre - 2018. ISBN 978-92-75-32043-3. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49653>
15. Almeida EA de, Mendes F de SNS, Ramos Júnior AN, Sousa AS de, Pavan TBS, Mediano MFF, et al. Guidelines for *Trypanosoma cruzi*-HIV Co-infection and other Immunosuppressive Conditions: Diagnosis, Treatment, Monitoring, and Implementation from the International Network of Care and Studies - 2023. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2023;56:e0549–2023. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0549-2023>
16. Martínez-Pérez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Pérez-Molina JA, López-Velez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Mar;12(3):357-73. doi: 10.1586/14787210.2014.880652. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24484076.

7. AUTORES Y REVISORES

Autores:

Yudy Alejandra Patiño Amaya.
Bacterióloga. Esp. Referente Biovigilancia.
Grupo Red de Donación y Trasplantes - INS.

Maria Angelica Salinas Nova.
Enf. Esp. M.Sc.
Coordinadora Grupo Red de Donación y Trasplantes - INS

Yazmin Rocio Arias Murillo.
Bacterióloga. M.Sc. FETP.
Profesional Especializada Grupo Red Donación y Trasplantes - INS

Revisado por:

Dirección Redes en Salud Pública – INS

Tomas Gilberto Prasca Cepeda
Director Técnico.

Rubén Darío Camargo Rubio
Subdirector Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre

Grupo de Parasitología – Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia – INS

Martha Stella Ayala Sotelo
Coordinadora Grupo Parasitología (LNR)

Angela Patricia Guerra Vega
Grupo Parasitología (LNR)

Maryi Lorena Segura Alba
Grupo Parasitología (LNR)

Equipo de Enfermedades Transmitidas por Vectores – Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública

Claudia Yaneth Rincon Acevedo
Referente vigilancia epidemiológica Enfermedad de Chagas y fiebre amarilla

Comité Nacional de Biovigilancia:

Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora. Dirección Medicamentos y otras tecnologías. Ministerio de Salud y Protección Social

Carlos Guzmán
Cirujano vascular y de trasplantes, Hospital Pablo Tobón Uribe
Representante de la Comisión Riñón

Juan Esteban Gómez
Cardiólogo -Jefe Programa de Trasplantes Fundación Valle del Lili
Representante de la Comisión Corazón

Anabel Vanín Aguas
Cirujana de trasplantes - Jefe Unidad de Trasplantes Clínica Imbanaco.
Representante de la Comisión Hígado

Maryuris Mape
Enfermera Coordinadora de Trasplantes - Clínica Centro
Representante de la Comisión Pulmón

Juan Manuel Herrera Parga
Cirujano Oncólogo - Clínica Imbanaco - Grupo Quirón Salud
Representante de las IPS trasplantadoras de Progenitores Hematopoyéticos

Ana María Robledo Chavarriaga
Cirujana Plástica, Estética y Reconstructiva. Clínica Imbanaco
Representante de las IPS trasplantadora de tejido de piel

Ernesto Jose Otero Leóngomez
Oftalmólogo Esp en Segmento Anterior y Cirugía Refractiva - Clínica Barraquer
Representante de las IPS trasplantadoras Trasplante de tejidos oculares

Alejandro Escobar
Cirujano cardiovascular - Heart Team S.A..S
Representante de las IPS trasplantadora de tejidos cardiovasculares

Claudia Cecilia Vélez Rojas
Médico programa de trasplantes - IPS Clínica Foscal - Foscal Internacional.
Representante de las IPS trasplantadoras Trasplante de tejido osteo muscular

Klaus Willy Mieth Alviar
Director General - Banco de Huesos y Tejidos Fundación Cosme y Damián.
Representante de los Bancos de Tejidos y de Médula Ósea

Jhon Bernardo Ortiz Micolta
Médico Coordinador operativo de donación y trasplantes.- Fundación Valle de Lili
Representante de los Coordinadores Operativos de Donación y Trasplante

Asociación Colombiana de infectología

José Millán Oñate Gutiérrez. Infectólogo.
Delegado Asociación Colombiana de Infectología

Ministerio de Salud y Protección Social

Mauricio Javier Vera Soto. Coordinador Gestión Integrada de Enfermedades Endemo-Epidemicas.

Andrea Liliana Sarmiento Ospina. Grupo de Gestión de Enfermedades Endemo- Epidémicas

Drugs for Neglected Diseases initiative DNDi

Rafael A. Herazo Tapia. Chagas Medical Focal Point

María-Jesús Pinazo Delgado. Head of Chagas Disease Program.