

(Artículo de revisión)

## ENFERMEDAD DE CHAGAS

Ly Nguyen Hoang Bao<sup>1</sup>, Glenys Bravo Pinos<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina

<sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patología, Escuela Latinoamericana de Medicina

### RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la enfermedad de Chagas utilizando los buscadores como Infomed, Pubmed y bases de datos como MEDLINE, SCIELO, utilizando las palabras claves: enfermedad de Chagas, *Tripanosomacruzi*; con el objetivo actualizar los conocimientos esenciales de la enfermedad de Chagas. Principalmente textos completos, en revistas de prestigio: Rev Cubana MedTrop, Ministerio de Salud. Se revisaron 58 referencias bibliográficas, 38 de ellas son actualizadas. Enfermedad de Chagas es una infección causada por *Tripanosoma cruzi* y constituye la tercera enfermedad tropical más ampliamente distribuida a nivel mundial. La patogenia tiene 3 etapas que, se diferencian entre sí por sus cuadros clínicos. Se describieron las características macro y microscopía de miocarditis chagásica aguda y crónica. Por los cambios en la fisiopatología, se establecen los diagnósticos equivalentes para cada etapa. Además, se surgieron algunas medidas preventivas y suvigilancia.

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas, *Tripanosoma cruzi*, miocarditis chagásica.

## CHAGAS DISEASE

### ABSTRACT

A bibliographic review on Chagas disease was carried out using search engines such as Infomed, Pubmed and databases such as MEDLINE, SCIELO, using the keywords: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*; with the aim of updating the essential knowledge of Chagas disease. Mainly full texts, in prestigious journals: Rev Cubana Med Trop, Ministerio de Salud. Fifty-eight bibliographic references were reviewed, 38 of them are updated. Chagas disease is an infection caused by

Trypanosoma cruzi and constitutes the third most widely distributed tropical disease worldwide. The pathogenesis has 3 stages that differ from each other by their clinical pictures. Macro and microscopic features of acute and chronic chagasic myocarditis were described. Due to the changes in the pathophysiology, the equivalent diagnoses for each stage are established. In addition, some preventive measures and their surveillance emerged.

**Keywords:** Chagas disease, Trypanosoma cruzi, chagasic myocarditis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas también se le conoce como Trypanosomiasis Americana, es una zoonosis parasitaria hemática y tisular y su ingreso al mundo de la medicina es relativamente reciente.<sup>(1)</sup> Se describió en el año 1909, por el médico brasileño Carlos Justiniano Chagas Ribeiro, el cual trabajando en el Estado de Minas Gerais en Brasil, descubrió los vectores infectados y el agente que causa la enfermedad, al que llamó Trypanosomacruzi en homenaje a su maestro Oswaldo Cruz.<sup>(2)</sup> Salvador Mazza fue un médico argentino, describió los vectores y reservorios del *T. cruzi* en las Provincias de Jujuy, Salta y Tucumán. También describió casos humanos agudos (cerca de 1.400) y crónicos, realizó necropsias, infecciones experimentales, y probó métodos diagnósticos y procedimientos terapéuticos.

Hasta su muerte, en 1946, Mazza publicó más de 250 trabajos sobre diferentes aspectos del Mal de Chagas-Mazza. Cecilio Romaña describió una señal fundamental en la identificación de los casos agudos en los ojos, el llamado signo de Romaña.<sup>(3)</sup>

La enfermedad de Chagas representa un importante problema de salud pública mundial e integra la lista de infecciones desatendidas. Se estima que en el mundo existen cerca de 7 millones de personas infectadas y que anualmente fallecen unas 10.000 personas por las complicaciones asociadas.<sup>(4)</sup> Es además la tercera parasitosis más común en el mundo, superada solo por la malaria y la esquistosomiasis.<sup>(5)</sup>

La enfermedad de Chagas es un problema de salud pública en el continente americano, donde se reportan entre 7,7 y 10 millones de personas infectadas.<sup>(6)</sup> Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la

presencia de la enfermedad de Chagas se detecta en 21 países de América Latina, casi 6 millones de personas están infectadas por *T. cruzi*.<sup>(7)</sup> (21 países de América Latina son Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guyana francesa, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Suriname, Uruguay y Venezuela). Dentro de estos países, Argentina, Brasil, Bolivia, Venezuela y Chile son los países más afectados. Consideran que la enfermedad de Chagas es la parasitosis más grave en América Latina y la principal causa de enfermedades cardíacas en la región.<sup>(8)</sup>

Esta infección ocurre sólo en el continente americano pero ha sido observada en otros continentes por migraciones humanas, trasplantes de órganos o donaciones de sangre.<sup>(9,10)</sup> Por eso, en día de hoy, la enfermedad de Chagas no es solamente problema de los países de América Latina, sino contribuye problema en nivel mundial.

En realidad el problema es grave porque una vez instaladas las lesiones en el organismo, que son destructivas, ya nunca más se puede alcanzar la restitución integral de la zona

afectada.<sup>(11)</sup> La enfermedad de Chagas constituye un grave problema de salud debido a las complicaciones en la salud causando incapacidad, más o menos grave y muerte de un alto porcentaje de las personas que la padecen, por las consecuencias sociales y laborales para los afectados y por el alto costo que representa para los servicios de salud el manejo de sus complicaciones.<sup>(12,13,14)</sup> Por lo tanto, la enfermedad de Chagas no es exclusivamente un problema sanitario, sino que es básicamente un problema económico, social y cultural.<sup>(12)</sup> Según OMS, clasifica esta enfermedad como una de las 17 enfermedades tropicales desatendidas; esto implica que factores como la pobreza, la mal nutrición y deficiencias sanitarias contribuyen a la propagación de la enfermedad, por lo que se afectan principalmente grupos vulnerables como indígenas, población rural, mujeres, niños y ancianos, especialmente en países de ingresos bajos-moderados.<sup>(15,16)</sup> Así, es fundamental transmitir a las comunidades afectadas la información sobre enfermedades para las cuales aún no existen estrategias eficaces de prevención.

En Cuba, hay reportes de la existencia del vector en 3 provincias: Pinar del Río, Holguín y Las Tunas (Municipio Puerto Padre), las especies de Triatomeneos reportadas son: *Triatoma flavida*, *Triatomabruneri*, *Bolboderas cabrosa*, *Triatomarubrofasciata* y se corre el riesgo de entrada de la enfermedad, por la afluencia de colaboradores internacionalista, becarios extranjeros y turistas que proceden de países endémicos.<sup>(17)</sup>

En ELAM, hay un gran número de estudiantes de Latinoamérica como de Colombia, Belice, entre otros. Esto significa que los estudiantes, los profesores y los trabajadores tienen un riesgo de tener la enfermedad de Chagas.

Como estudiante de segundo año de Medicina y como una parte de la ELAM con alto riesgo de tener enfermedad de Chagas, es necesario de preparar los conocimientos de enfermedad de Chagas con el apoyo de las asignaturas Microbiología y Parasitología Médica y Medicina General Integral.

Además, como un alumno ayudante de Anatomía Patológica, me da interés de estudiar morfología de los pacientes con

enfermedad de Chagas, principalmente miocarditis chagásica aguda y crónica.

**Objetivo general:** Actualizar los conocimientos esenciales de la enfermedad de Chagas.

**Objetivos específicos:** Definir la enfermedad de Chagas. Describir las características del agente etiológico y su ciclo de vida. Identificar las vías de transmisión y los vectores. Explicar la patogenia relacionada con el cuadro clínico. Describir morfología de la miocarditis chagásica aguda y crónica. Orientar las muestras y los métodos para el diagnóstico. Mencionar las medidas de prevención y control.

## **DESARROLLO**

### **La enfermedad de Chagas**

La enfermedad de Chagas es el mejor nombre conocido de Tripanosomiasis americana, es una infección parasitaria sistémica y hemática que se presenta principalmente en Latinoamérica. Es una enfermedad potencialmente letal causada por un parásito llamado *Trypanosoma cruzi* transmitida generalmente por insectos hematofagos.<sup>(18)</sup> La enfermedad lleva el nombre del médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Chagas,

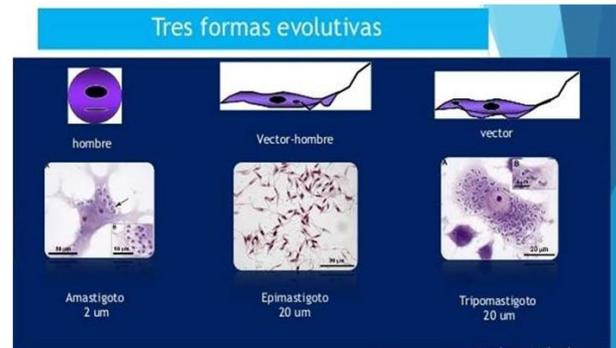
quien la describió por primera vez en 1909.<sup>(2)</sup> Agente etiológico, formas de vida y ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi* un parásito intracelular obligado que forma parte del grupo de microorganismos que causan enfermedades debilitantes en muchas regiones del mundo.<sup>(19)</sup>

*T. cruzi* un protozoo unicelular polimórfico que pertenece al subfilo Mastigophora, orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae, que se caracteriza por la presencia de una organela llamada kinetoplasto que se encuentra en el mitocondrio y tiene una ubicación subterminal en el extremo posterior.<sup>(20)</sup>

*Trypanosoma cruzi* tiene un ciclo de vida más complejo con formas extraeintracelulares; este consta de cuatro fases de desarrollo del parásito que ocurren en el vector y el huésped.<sup>(21)</sup>

Este parásito tiene 3 formas de vida: tripomastigote, amastigote y epimastigote. El parásito se presenta en sangre de los vertebrados en forma de tripomastigote caracterizada por presencia de un flagelo y es móvil. La forma de amastigote se encuentra en los tejidos, principalmente en hígado y eritrocitos, que puede persistir varios años.

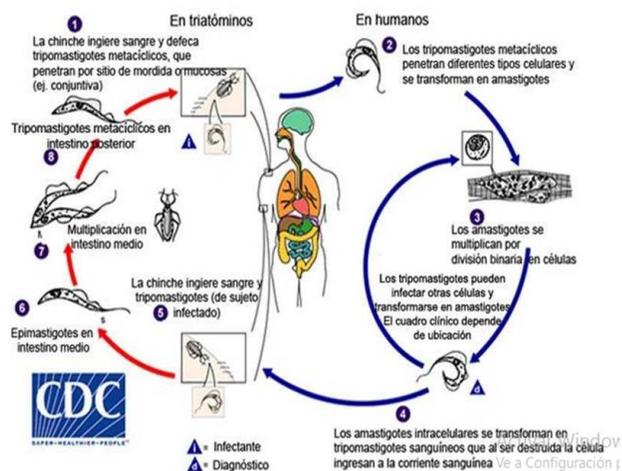
En el insecto se presenta en forma de epimastigote que es parecida con tripomastigote.<sup>(22)</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Las formas de *T. cruzi*

El ciclo de vida del parásito comienza cuando el vector se alimenta de la sangre de un hospedero que se encuentra infectado con tripomastigotes sanguíneos que están circulando en la fase aguda de la enfermedad.<sup>(6)</sup> Estos tripomastigotes superan una serie de diferenciaciones morfológicas y en el intestino medio se transforman en epimastigotes que se replica por medio de división binaria, luego migra al intestino posterior donde se convierten en tripomastigote metacíclico, forma infectante para los vertebrados, y son defecados por el vector.<sup>(23)</sup> Estos últimos penetran a través de una picadura o membrana mucosa de un hospedero, donde invaden múltiples tipos de células nucleadas y se establecen en el

citoplasma, donde se transforman en amastigotes. Durante un periodo de 4 a 5 días se replican y se transforman en tripomastigotes.<sup>(24)</sup> Estos últimos llevan a cabo la ruptura de las células y son escapando a circulación sanguínea y linfática, para seguir invadiendo nuevas células hospederas en donde se repetirá su transformación a amastigotes o invadiendo nuevos vectores. Estos terminan destruyendo la célula y escapando a la circulación sanguínea de nuevo, donde pueden infectar nuevas células y vectores.<sup>(6)</sup> (Figura2)



**Figura2.** Ciclo de vida de *T. cruzi*

### Vías de transmisión y los vectores

La enfermedad de Chagas no es contagiosa entre las personas directamente sino necesita la intervención del insecto hematófago a través de sus materiales fecales que se

depositan sobre piel y el agente infeccioso puede inducirse en el organismo a través de soluciones de continuidad de la piel (heridas, escoriaciones al rascarse, la misma picadura) o por perforación de las mucosas (ocular, nasal, bucal).<sup>(25)</sup>

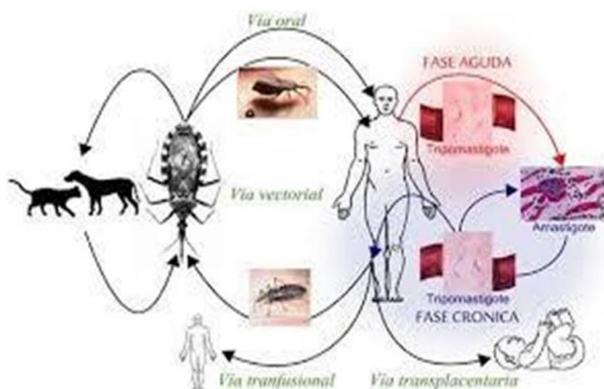
Estos insectos se llaman vectores. Los vectores son artrópodos hematófagos provenientes de la familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae* que se encuentran distribuidos a lo largo de todo el continente americano.<sup>(2)</sup> Todas las especies son capaces de transmitir al parásito; sin embargo, *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma brasiliensis*, *T. barberi* y *Panstrongylus megistus* son los que tienen mayor importancia epidemiológica.<sup>(26)</sup> (Figura3) Estos insectos habitan en las grietas y huecos de edificaciones mal construidas tanto en zonas rurales como urbanas y se alimentan de la sangre de personas mientras duermen.<sup>(27)</sup>

Además de la infección vectorial, puede transmitirse en forma vertical durante el embarazo, por transfusión sanguínea en ausencia de tamizaje, o por ingestión de alimentos contaminados.<sup>(14)</sup>



**Figura 3.** Los vectores de *T. cruzi*

Otras vías de contagio, de menor incidencia son los trasplantes de algunos órganos provenientes de personas con serología positiva para Chagas; o por accidentes de laboratorio en personas que trabajan en salud o en el ámbito científico al manipular vinchucas infectadas, cultivos de *T. cruzi* material proveniente de personas infectadas sin los debidos resguardos.<sup>(28)</sup> (Figura4)



**Figura 4.** Las vías de transmisión de enfermedad de Chagas

### Patogenia y cuadro clínico

La evolución natural de la enfermedad de Chagas se distingue en dos fases clínicas con criterios diagnósticos y terapéuticos

diferentes; por lo tanto, es importante que el médico tenga claridad sobre la etapa en la que se encuentra el paciente.<sup>(29)</sup>

La enfermedad se inicia con una fase aguda que se caracteriza por síndrome febril infeccioso y parasitemia con una duración de aproximadamente 8 semanas que, de no ser tratada, la enfermedad progresa a la fase crónica, donde se presentan las complicaciones más graves, que tiene implicaciones físicas, económicas y sociales muy importantes para el paciente y su familia.<sup>(29)</sup> A su vez, la fase crónica tiene varias presentaciones; la forma indeterminada, la forma cardíaca y la forma digestiva.<sup>(30)</sup>

Sin embargo, otros autores se clasifica la fase crónica en dos fases más pequeñas: una fase latente, la cual es crónica, infecciosa, asintomática y con niveles bajos de parasitemia (es forma indeterminada) y una fase crónica sintomática (forma cardíaca y forma digestiva) que se da en un 10 a 30% de todos los pacientes después de varios años de infección.<sup>(31)</sup>

**Fase aguda:** Como dicho en ciclo de vida, en las heces del insecto vector, los tripomastigotes

trigotes metacíclicos penetran a través de piel rota. Así, la lesión de la puerta entrada es la expresión del flujo celular al área lesionada donde se encuentran las células inicialmente parasitadas, sobre todo macrófagos.<sup>(31)</sup> En el citoplasma de macrófagos, los tripomastigotes pasan al amastigotes, se multiplican y rompen los macrófagos, generándose una inflamación local, lo que se llama "chagoma de inoculación". Cuando los tripomastigotes infectan a la mucosa, se produce el complejo oftalmoganglionar o signo de Romaña.<sup>(32)</sup>

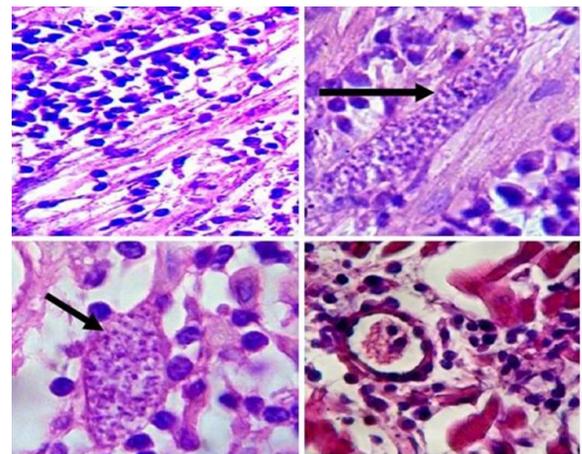
Los parásitos se diseminan por sangre y linfa e invaden diferentes tejidos, donde los amastigotes se reproducen en el interior de las células y las destruyen. Por lo tanto, se produce colonización parasitaria a nivel de todos los órganos y tejidos, la cual es sustituida por reacción inflamatoria.<sup>(31)</sup>

Cuando la respuesta inflamatoria es severa, la enfermedad puede ser letal; en caso contrario, los fenómenos inflamatorios disminuyen de manera progresiva y el paciente se recupera; hay una respuesta inmunitaria específica y disminución de parásitos circulantes e hísticos hasta niveles

prácticamente no detectables en el periodo agudo.<sup>(31)</sup>

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran los signos de puerta de entrada: signo de Mazza Romana y Chagoma de inoculación depende lugar de infección.<sup>(32)</sup>

- Chagoma de inoculación: es una reacción inflamatoria dolorosa producto de la inoculación local. Se caracteriza por una placa eritematosa roja de 1 a 3 cm como una lesión de tipo erisipelatoide con zona central necrótica. (Figura 5)



**Figura 5.** Histopatología de la miocarditis chagásica aguda

- Signo de Romaña o complejo oftalmoganglionar comprende de los siguientes elementos patológicos:
  - ✓ Edema de ambos párpados, unilateral, por inflamación aguda del tejido subcutáneo.
  - ✓ Eritema de origen vascular inflamatorio.

- ✓ Adenopatía satélite preauricular, cervical, submaxilar entre otros por linfadenitis aguda o crónica de los ganglios de la cadena del cuello.
- ✓ Adenopatía grande en cuello que resalta sobre las demás denominado ganglio satélite. (ganglio perfecto de Mazza)
- ✓ Conjuntivitis no supurativa, de variable intensidad
- ✓ Dacrioadenitis o inflamación aguda severa con necrosis de tejido de la glándula lacrimal denominado también, infarto de glándula lagrimal.
- ✓ Dacriosistitis o colección lagrimal serosa causada por inflamación aguda del tejido glandular.
- ✓ Edema inflamatorio de hemicara.
- ✓ Exoftalmo por proceso inflamatorio del tejido celular retroorbitario.

Además hay los síntomas generales: se presenta síndrome febril, mialgias, cefalea, entre otros. También puede asociar a adenopatía, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, anorexia, artralgias, edema e incluso convulsiones.<sup>(12)</sup> En junto, la clínica consiste normalmente en síntomas

leves e inespecíficos que se asemejan a un cuadro gripal (fiebre, malestar general, hepatoesplenomegalia).<sup>(33)</sup>

En la mayor parte de los casos la fase aguda pasa desapercibida. La muerte en la fase aguda es extremadamente rara y ocurre principalmente por miocarditis o meningoencefalitis, siendo más frecuente en pacientes inmunodeprimidos o en etapas tempranas de la vida.

**Fase latente:** Pasada la fase aguda, los pacientes, en su mayoría, pasan a una etapa indeterminada de la que se denomina fase latente y es poco conocido.<sup>(31)</sup> En esta fase, los amastigotes intracelulares permanecen en tejidos infectados especialmente músculo cardíaco y esquelético y parasitemia es baja,<sup>(24)</sup> por lo tanto, los pacientes son generalmente asintomáticos. En zonas endémicas en las que persiste la transmisión vectorial, esas personas sirven de reservorio de la infección por *T. cruzi* y contribuyen al mantenimiento del ciclo vital del parásito.<sup>34</sup> La fase se manifiesta en el mayor porcentaje de la población infectada y tiene una duración aproximada de 10 a 30 años y entre el 30

y el 40% de estos desarrollará síntomas clínicos desde puede de varios años de la exposición inicial.<sup>(32)</sup>

**Fase crónica:** En esta fase, la parasitemia es mínima y se predomina el parasitismo hístico. Los pacientes poseen una forma clínicamente evidente, ya sea con manifestaciones cardíacas, gástricas o mixta (cardiodigestiva) y también hay afecciones del sistema nervioso central.<sup>(24,32)</sup>

#### ❖ Manifestaciones cardíacas

La patogenia de la cardiopatía todavía no está bien esclarecida pero los cambios patológicos en el corazón se pueden explicar por varias teorías:<sup>(31)</sup>

- Teoría mecánica: basada en la invasión de las fibras cardíacas por los parásitos que provocan su destrucción.
- Teoría tóxica: dada por la acción de productos metabólicos tóxicos del parásito o sustancias liberadas, cuando ocurre la desintegración de este.
- Teoría alérgica: sugiere la liberación de toxinas producidas por *T. cruzi* como causante del proceso inflamatorio.
- Teoría vascular: atribuye a un fenómeno isquémico, la reducción del aporte

sanguíneo al tejido miocárdico originado por lesiones vasculares.

- Teoría neurológica: basada en las alteraciones que se producen en el sistema nervioso autónomo del corazón.
- Teoría anóxica: relacionada con la destrucción de las fibras cardíacas por trastornos en la difusión de oxígeno en el espacio intersticial.
- Teoría inmunopatogénica: se asocia a la producción de autoanticuerpos reactivos contra tejidos propios.

Se calcula que alrededor del 40 al 60% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollarán cardiopatía chagásica.<sup>(35)</sup>

La cardiomiopatía por Chagas es la principal manifestación crónica sintomática, la cual es caracterizada por defectos de la conducción eléctrica, tales como hemibloqueo anterior o posterior, bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, extrasístoles ventriculares, bloqueos auriculoventriculares, alteraciones del ST, presencia de ondas Q anómalas, bradicardia, bajo voltaje del QRS, arritmias auriculares. Otras alteraciones eléctricas, aunque menos frecuentes, son mucho más

graves, entre ellas las taquicardias ventriculares (sostenidas y no sostenidas), la fibrilación auricular y la muerte súbita de origencardíaco. Esta asocia una mortalidad de un 4% por año y una mortalidad del 20% al 40% en pacientes con cardiomiopatía avanzada.<sup>(5,18)</sup>

Posteriormente la enfermedad progresa a cardiomiopatía dilatada que desencadenará una insuficiencia cardíaca congestiva, ocurre aproximadamente el 30% de los casos clínicos, que es la causa principal de mortalidad por enfermedad de Chagas.<sup>(35)</sup> Por regla general, la mortalidad de la miocardiopatíadilatada de origen chagásico es mayor que la de la miocardiopatía dilatada de otraetiología.

Aneurismas ventriculares izquierdos son comunes en la enfermedad avanzada, esto asociado a la actividad arritmogénica de la enfermedad, provee un sustrato para eventos tromboembólicos futuros. En los pacientes con enfermedad de Chagas hay un aumento del riesgo de padecer eventos tromboembólicos que ocurre principalmente por la formación de trombos en los pacientes con miocardiopatía dilatada, aneurismas o

fibrilación auricular. En algunas ocasiones el ictus es la primera manifestación de la enfermedad de Chagas, por lo que siempre se tiene que descartar la enfermedad de Chagas en un paciente de zona endémica que padezca un accidente cerebrovascular.<sup>(36)</sup>

### **Manifestaciones digestivas**

La afectación gastrointestinal presenta una incidencia menor comparada con la afección cardíaca. Se presenta con mayor frecuencia en América del Sur, reduciéndose su incidencia conforme se avanza hacia el norte del continente americano.<sup>(24)</sup> A nivel gastrointestinal, la enfermedad de Chagas puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, siendo las localizaciones más afectadas el colon y el esófago.

En estos pacientes desarrollan los megasíndromes del esófago o del colon, esto es el resultado del daño neuronal intramural inicial, producido durante la fase aguda de la enfermedad.<sup>(24)</sup> Se puede explicar por un proceso de denervación del sistema nervioso autónomo, que lleva a una incoordinación motora y alteraciones de las fibras musculares. Se producen alteraciones en la contracción peristáltica que conlleva a

trastornos funcionales de los órganos del tubodigestivo.<sup>(31)</sup>

Se observa clínicamente de dos formas:<sup>(37)</sup>

- En el megaesófago el principal síntoma es la disfagia, que suele aparecer cuando existe una dilatación esofágica evidente. Es lentamente progresiva y se exagera por la ingestión de alimentos. Los pacientes regularmente consultan por regurgitación, dolor esofágico, pirosis, hipo, sialorrea con hipertrofia de las glándulas salivales, tos y desnutrición en el orden citado. En el megacolon el síntoma principal es la constipación, de instalación lenta y progresiva. Otros síntomas son el meteorismo, distensión abdominal, timpanismo y disquesia.

### **Manifestaciones del sistema nervioso central**

La presentación más común reportada es la meningoencefalitis junto con abscesos cerebrales. Esto se explica por una reactivación de la enfermedad en los pacientes inmunosuprimidos.<sup>(24,30)</sup> Revisiones recientes incluyen *T. cruzi* como una infección parasítica oportunística indicativa de SIDA.<sup>(38)</sup>

### **Situaciones especiales**

#### Enfermedad de Chagas e inmunosupresión

En los pacientes con inmunodepresión, la enfermedad de Chagas puede reactivarse durante fase crónica caracterizada por la detección de tripomastigotes en sangre periférica o en otros fluidos corporales. Esta situación suele cursar con una elevada parasitemia y cuadros clínicos graves, como la afectación del sistema nervioso central (en forma de meningoencefalitis o absceso cerebral) o miocarditis, y con menor frecuencia lesiones cutáneas (paniculitis y nódulos subcutáneos), peritonitis o cervicitis.<sup>(39)</sup> Estos cuadros graves se han descrito fundamentalmente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en los receptores de trasplante, tanto hematológico como de órgano sólido.<sup>(40)</sup>

#### Enfermedad de Chagas y embarazo

La transmisión se puede dar en cualquier trimestre de embarazo y la infección de la madre no contraindica la lactancia. Los recién nacidos pueden ser sanos o presentar bajo peso, ser prematuros con hepatoesplenomegalia, fiebre, anemia, hiperbilirrubinemia y otros síntomas

característicos del síndrome de TORCH. Las alteraciones cardiovasculares pueden presentarse con taquicardia como manifestación de una miocarditis aguda o insuficiencia cardíaca.<sup>(29)</sup>

La enfermedad de Chagas congénita es una causa importante de muerte en menores de un año, principalmente por el compromiso del sistema nervioso central y a que puede ocasionar retardo mental, convulsiones y disfunción somática.<sup>(29)</sup>

### **Anatomía patológica<sup>(41)</sup>**

#### **Miocarditis chagásica aguda**

Macroscopía: El corazón puede presentar un peso cardíaco normal o discretamente aumentado debido al edema severo del miocardio. Predomina la dilatación de las cavidades cardíacas con escasas o casi ausentes trombositis parietales. El miocardio está flácido y pálido. El endocardio usualmente es liso y brillante. No hemos observado rasgos diferenciales entre este tipo de miocarditis y los corazones con miocarditis aguda viral o inespecífica. La pericarditis con derrame es un hallazgo frecuente.

Microscopía: Hay lesión inflamatoria aguda de todos los elementos cardíacos siendo en

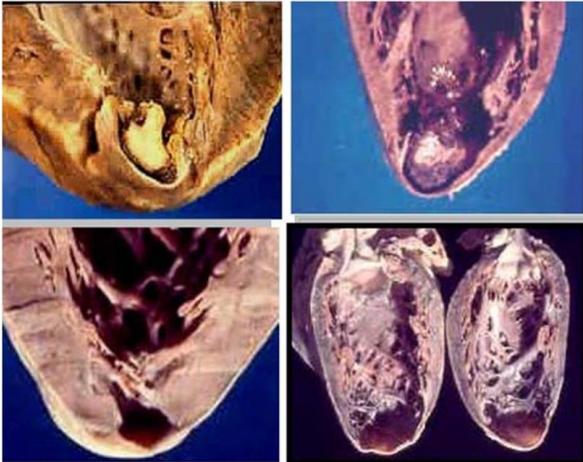
realidad una pancarditis aguda. La miocarditis aguda se caracteriza por: intenso edema intersticial e infiltrado inflamatorio de tipo linfomononuclear predominante con polimorfonucleares, especialmente eosinófilos, abundante parasitismo de las fibras del miocardio, necrosis focal celular y modificación de la microvasculatura intramuralmiocárdica con una remodelación colágena e hipertrofia celular moderada. (Figura 5)

#### **Miocarditis crónica chagásica**

Macroscopía: Los adelgazamientos de las paredes ventriculares

Los adelgazamientos parietales son áreas o zonas de las paredes libres ventriculares que presentan una reducción importante de su espesor, lo que puede alcanzar entre 1 a 4 mm, y 2,5 a 4 cm de extensión. Los adelgazamientos adquieren la forma aneurismática cuando hacen protrusión externa a manera de saco. La localización más frecuente y típica de los adelgazamientos es la zona apical del ventrículo izquierdo, son lesiones circunscritas en forma de "nicho, saca bocado o de geoda"\* cuando están trombosados (60%). Sus bordes están bien

delimitados, aunque pueden ser más extensos, dilatarse y formar verdaderos aneurismas apicales. (Figura6)



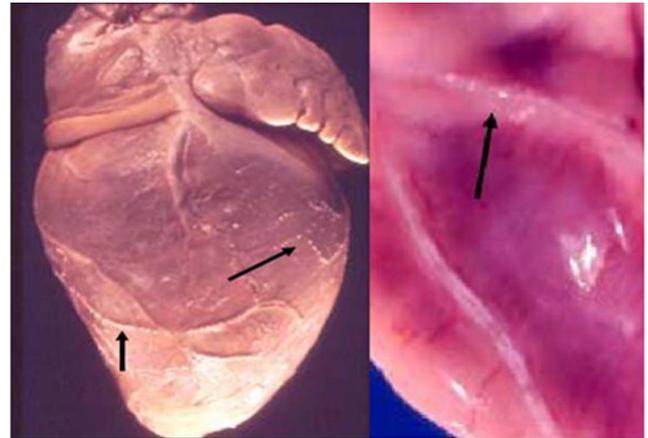
**Figura 6.** Adelgazamientos de paredes ventriculares en miocarditis chagásica crónica

La cardiomegalia: El corazón siempre está aumentado de tamaño por hipertrofia y dilatación de una, dos, tres o de todas las cavidades cardíacas especialmente del ventrículo izquierdo.

Los nodulillos epicárdicos:

Los nodulillosepicárdicos son pequeños nódulos fibróticos de color blanquecino, los cuales miden entre 2 y 4mm, localizados y dispuestos como las "cuentas del rosario", sobre la superficie epicárdica de las coronarias mayores. Se observa casi constantemente en el epicardio de la cara anterior del ventrículo derecho (mancha

lechosa) y de las aurículas. (Figura7)



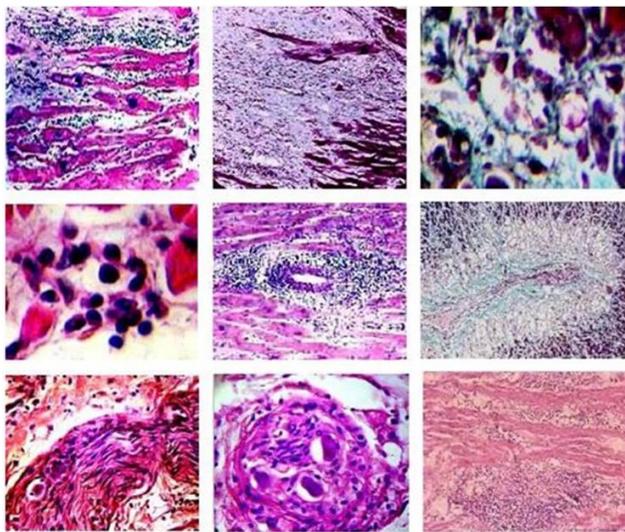
**Figura 7.** Los nodulillosepicárdicos en miocarditis chagásica crónica

Las trombosis intracavitarias y el tromboembolismoperiférico

Las zonas de adelgazamiento parietal, especialmente, los apicales del ventrículo izquierdo, son el asiento frecuente de trombos de un gran potencial trombogénico y por ende, son sustratos de embolias en la fase crónica de la enfermedad. También, son asiento preferencial de trombosis: el endocardio de la aurícula derecha, a nivel de la orejuela, el ventrículo derecho, la aurícula izquierda y es casi constante la presencia de trombosis de los vasos de Tebesio, los cuales se abren directamente a las cavidades ventriculares. No siempre hay relación entre las trombosis intracavitarias y las embolias

sistémicas. Sin embargo, en algunos casos de miocarditis crónica chagásica, se encontraron los casos con infartos renales, infartos pulmonares y esplénicos. En menor frecuencia, hay embolias en cerebro y arterias periféricas.

Microscopía: se observan tanto en el compartimiento no miocítico y/o intersticial especialmente en la matriz colágena y en el miocardio tanto de trabajo como de conducción. (Figura 8)



**Figura 8.** Aspecto histopatológico de la miocarditis chagásica crónica

En compartimiento no miocítico: Infiltrado inflamatorio y remodelación de la matriz colágena extracelular.

Se caracteriza primeramente por la presencia de infiltrado inflamatorio y por la

remodelación de la matriz colágena extracelular especialmente distribuidos en el miocardio del ventrículo izquierdo y en las aurículas. El infiltrado inflamatorio es multifocal en el músculo cardíaco de trabajo y de conducción

y se extiende en las zonas vecinas del pericardio y endocardio en todas las paredes cardíacas.

El predominio de uno de estos cambios sobre el otro, (infiltrado inflamatorio predominante o fibrosis intersticial predominante) depende de la fase evolutiva de la miocarditis chagásica.

El grado de infiltrado inflamatorio tiene una estrecha relación con la presencia de *T. cruzi*. El tipo de infiltrado inflamatorio es mononuclear: linfocitos CD4 y CD8, monocitos, macrófagos, eosinófilos y eventualmente mastocitos. La presencia de eosinófilos activados en los casos más severos de miocarditis, agrava la lesión de los miocitos por acción de la toxina eosinofílica.

La remodelación de la matriz colágena se expresa como fibrosis, la cual constituye la fase final o cicatricial del proceso inflamatorio bajo las formas de fibrosis reactiva

sustitutivos del miocardio degenerado, atrófico, apoptótico o necrótico. La fibrosis es predominantemente subepicárdica o subendocárdica. En las zonas de adelgazamiento parietal, la fibrosis es confluyente y más densa pudiendo no contener fibras cardíacas ni infiltrado inflamatorio.

#### Microvasculatura

Lesiones de la microvasculatura miocárdica estableciendo la semejanza histológica entre la miocarditis crónica chagásica y la cardiopatía isquémica, expresada por la fibrosis miocárdica y la miocitolisis.

Varios patólogos describieron alteraciones de la microvasculatura inespecíficas como: edema intermiofibrillar, dilatación vascular, hemorragia, hinchazón de las células endoteliales así como engrosamientos de las paredes arteriolares con infiltrados inflamatorios.

#### Compartimiento miocítico

Se observan áreas de necrosis coagulativa en focos de infiltrados inflamatorios densos mixtos y zonas de miocitolisis perivascular. Especialmente en el subendocardio y en el miocardio vecino a los focos de infiltrado inflamatorio se presentan degeneración

hidrópica, miofibrillolisis.

La atrofia de fibra es importante en las áreas de fibrosis endomisial y especialmente, en las zonas de fibrosis reparativa, se caracteriza por una importante disminución de grosor de la fibra miocárdica y es más evidente en los cortes transversales con presencia de pigmento de desgaste lisosomal perinuclear y pérdida de la estriación observable en los cortes longitudinales. Los cambios secundarios a la sobrecarga mixta sobre las fibras miocárdicas, son esencialmente: hipertrofia celular con cambios nucleares evidentes (hipercromatismo, polimorfismo, halo perinuclear, vacuolización nuclear y binucleismo).

Parasitismo miocárdico: La presencia del *T. cruzi* en esta fase de la enfermedad es rara.

Lesiones del sistema nervioso autónomo cardíaco y Cardioneuropatía chagásica.

Lesiones del sistema de conducción cardíaco.

Nódulo de Aschoff y haz de His.

Los estudios histológicos y ultraestructurales han demostrado la destrucción de los ganglios autónomos parasimpáticos. Igualmente, ha sido comprobada la presencia de parásitos en los fibroblastos de los ganglios parasimpáticos

subepicárdicos cardíacos, en las células de Schawnn y células satélites así como una reacción inflamatoria (periganglionitis y ganglionitis), siendo el proceso inflamatorio uno de los principales causantes de las lesiones neuronales observadas como cromatolisis, picnosis y cariorrexis. Las lesiones del tejido especializado de conducción son las bases de las arritmias, bloqueos observados en los pacientes chagásicos.

### **I. Diagnóstico Faseaguda**

La confirmación de la infección en fase aguda la primera elección es demostrar la presencia del parásito por métodos parasitológicos directos porque durante la fase aguda, la parasitemia es detectable por unas 8 a 12 semanas y la alta parasitemia facilita el diagnóstico, mediante la detección de los trypomastigotes por varios métodos.<sup>(23,24)</sup>

Las técnicas directas más utilizadas son el frotis, la gota gruesa y el examen directo en sangre fresca. Las muestras teñidas son útiles para la observación de la morfología del parásito, en tanto que el examen directo detecta el parásito con mayor facilidad. La sensibilidad se puede incrementar mediante

técnicas de concentración, como son el microhematocrito o el método de Strout, son de bajo costo y son recomendados debido a la disminución de la parasitemia con el paso del tiempo.<sup>(39,42)</sup>(Figura 7).

Examen directo, frotis y gota gruesa: La observación microscópica en fresco permite la detección por observación directa de tripomastigotes de *T. cruzi* (altamente móviles) en una muestra de sangre periférica fresca. Mientras que la gota gruesa permite la concentración de la muestra de sangre (desfibrinada) sin anticoagulante, tinción de Giemsa y observación al microscopio.

Microhematocrito en capilar: Es un método de diagnóstico por concentración con sensibilidad entre 90-100%. Se utiliza ante una fuerte sospecha de caso agudo. Es el primer método de elección en casos de Enfermedad de Chagas por transmisión maternafetal.

Técnica de Strout: Es también un método de diagnóstico por concentración con una sensibilidad de 90-100%, se utiliza en el diagnóstico de casos en los que es posible obtener mayor cantidad de muestra.

Otras técnicas disponibles para diagnóstico, en esta fase son la reacción en cadena de la

polimerasa (PCR), hemocultivos y xenodiagnósticos.<sup>(23)</sup>

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una herramienta sensible para detectar casos de infección temprana en donadores de sangre o por infección accidental.<sup>(24)</sup>

Además, la PCR está siendo cada vez más utilizada para monitorizar la eficacia del tratamiento y para la evaluación de nuevos tratamientos en ensayos clínicos, ya que la positividad de la técnica tras la finalización del tratamiento indicaría un fracaso terapéutico.<sup>(43)</sup>

Xenodiagnóstico: Usa el triatomino como medio de reproducción de los parásitos presentes en la sangre. Luego de que el vector tome sangre del paciente se le examina el intestino en búsqueda de epimastigotas y tripomastigotasmeciclicas.<sup>(43)</sup>

### **Fase latente y Fase crónica**

En la fase crónica la parasitemia es baja, por lo que la detección se basa en la presencia de anticuerpos específicos en contra de *T.cruzi*.<sup>(44)</sup>

El diagnóstico en la fase crónica es serológico y debe ser realizado utilizando dos

técnicas de diferente principio, una prueba con elevada sensibilidad (utilizando antígenos totales o extractos purificados) y otra con elevada especificidad (utilizando antígenos recombinantes o péptidos sintéticos).<sup>(24,42)</sup> Las técnicas más empleadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la hemoaglutinación indirecta (HAI) y el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), siendo esta última la que alcanza valores más óptimos de sensibilidad y especificidad.<sup>(45)</sup>

Sin embargo, dado que ninguna de las pruebas alcanza un 100% de sensibilidad y especificidad, la OMS define el diagnóstico de enfermedad de Chagas en su fase crónica mediante la positividad de dos pruebas serológicas realizadas por métodos diferentes. La solución de discrepancias se puede realizar mediante una tercera técnica.<sup>(39,42)</sup>

Cuando se procesan hasta tres pruebas serológicas con diferente método, se puede hablar de una concordancia del 98%.<sup>46</sup>

### **Diagnóstico de enfermedad de Chagas en embarazadas**

La transmisión de *T. cruzi* al feto puede ocurrir en cualquier momento de la gestación con

mayor posibilidad en el tercer trimestre del embarazo durante las fases aguda o crónica de la enfermedad materna con incremento de la parasitemia, durante el parto con la sangre de la madre infectada y en embarazos sucesivos.

Por lo anterior, se debe realizar el tamizaje serológico en toda mujer embarazada con antecedentes de riesgo y el tamizaje, se debe iniciar en cualquier momento de la gestación, desde su primera visita de control prenatal, durante el parto o hasta el puerperio inmediato. En caso de obtener un resultado positivo, se deberá confirmar por los métodos serológicos descritos previamente.<sup>(47)</sup>

Diagnóstico en recién nacidos de madre con infecciones de Chagas (diagnóstico de enfermedad de Chagas congénita)

De las madres son positivas, será necesario realizar en el recién nacido la búsqueda del parásito en sangre de cordón umbilical o de sangre periférica antes de los siete días post-nacimiento, la técnica de concentración por microhematocrito en capilar, es la de elección.

Además, se repite la técnica en primer mes de vida, de 6 a 10 meses de edad. Si la

prueba es positiva, se confirma un diagnóstico de Chagas congénito. Si es negativo en todas las pruebas, el niño es sano.<sup>(42,48)</sup>

También, se puede utilizar PCR, es un método valioso para detectar la infección aguda en los pacientes recién nacidos con infección transmitida de manera congénita.<sup>(46,48)</sup>

### **Prevención y vigilancia**

Hasta el día de hoy, no ha existido una vacuna preventiva para evitar contraer la enfermedad de Chagas. El control de todas las vías de transmisión es el método más eficaz de prevenir la enfermedad.<sup>(49)</sup>

El Programa de Acción Específico para la Vigilancia Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas (PAE de Chagas 2013-2018) expone dos objetivos fundamentales:

1. Controlar la transmisión vectorial intradomiciliaria mediante la estratificación de riesgo, el mejoramiento de la vivienda y el control químico del vector.<sup>(50)</sup>

2. Eliminar la transmisión de Chagas connatal y transfusional, fortaleciendo la coordinación interinstitucional con las áreas de Equidad de Género y Salud Reproductiva y con el Centro Nacional de la

Transfusión Sanguínea.<sup>(51)</sup>

❖ Control de la transmisión vectorial intradomiciliaria

OMS sugiere una estrategia que consiste en aplicar pruebas diagnósticas a población en riesgo e implementar acciones para el control del vector domiciliado en las localidades con focos positivos y dar seguimiento epidemiológico a casos conocidos, a sus tratamientos, a la respuesta terapéutica, y a casos nuevos.<sup>(52)</sup>

En la "ruta tradicional" se partía de la búsqueda de vectores infectados para ubicar focos de una enfermedad crónica y no del caso confirmado.<sup>(52)</sup>

Las medidas de prevención incluyen el control químico del vector a través de insecticidas en domicilios infestados, la mejora de las viviendas y su peridomicilio para prevenir la infestación del vector, medidas preventivas personales como mosquiteros, e información, educación y comunicación a la comunidad sobre el tema.<sup>(53)</sup>

OPS han sido sistematizados los modos de combatir la enfermedad de Chagas, que establece como prioritaria la necesidad de aumentar la detección y el diagnóstico

tempranos de los casos y descentralizar la atención clínica, asegurar el acceso oportuno y asequible a los medicamentos para todas las personas que los necesitan, y garantizar los recursos humanos adecuados y suficientes; así como reducir el riesgo de transmisión mediante el aumento del acceso a agua segura, saneamiento básico, higiene y mejora de las condiciones de las viviendas.<sup>(54)</sup> Esto también ayuda a reducir el reservorio de los parásitos.

❖ Eliminación de la transmisión vertical y transfusional

Se le llama a una vigilancia alerta por el aumento de los nacidos con Chagas congénita. Durante el año 2016 se reportaron más de 1500 casos notificados de Chagas congénito.<sup>(55)</sup> Por lo tanto, es muy importante de realizar las medidas de prevención por vías vertical.

Se realiza la vigilancia prenatal y el tamizaje de mujeres embarazadas en las localidades serológicamente positivas. Los programas de prevención de la transmisión vertical recaen sobre regulaciones regionales, garantizando un adecuado manejo de los casos en el territorio, como es el caso de Cataluña,

Comunidad Valenciana y Galicia, o sobre iniciativas locales de centros hospitalarios.<sup>(56)</sup>

También, se realiza el control de la infección congénita mediante el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno y la notificación de al menos el 95% de los casos de infección congénita por *T. cruzi* en el recién nacido y el niño hasta el año de edad.<sup>(49)</sup> Además, es importante la evaluación de donantes de sangre y de órganos. Con las acciones del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea en los bancos de sangre y los centros estatales, se contribuye a la eliminación mediante la regulación de la obligatoriedad del tamizaje de los donadores de sangre.<sup>(57)</sup> Por fin, el riesgo de transmisión por transfusión sanguínea ha disminuido debido al tamizaje en todos los bancos de sangre de los países de Latinoamérica.<sup>(58)</sup>

## **CONCLUSIONES**

La enfermedad de Chagas es causada por *Tripanosoma cruzi* y se transmite por los vectores, principalmente los insectos

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Muñoz SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: a disease on its way to becoming a worldwide health problem: epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2012 [citado 25 Abr 2019]; 17:45-

hematófagos de familia *Reduviidae*. También se puede transmitirse por vía vertical, transfusión sanguínea y trasplantes de órganos entre otras. La patogenia pasa tres etapas relacionada con los síntomas equivalentes. También se mencionaron las muestras y los métodos diagnósticos para cada etapa. Específicamente, se explicó el diagnóstico de Chagas en las embarazadas por el riesgo de los nacidos con Chagas congénita. Miocarditis chagásica aguda y crónica son las afectaciones más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Chagas. Se caracterizan por algunas características semejantes con miocarditis aguda y crónica por otras causas, pero también se han identificadas las características propias.

La prevención y control de enfermedad de Chagas se realiza mediante el control de las vías de transmisión. En los últimos años se le llama una alta atención a los nacidos con Chagas congénita por vía vertical.

64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21165698>
2. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Chagas. [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]; 01:1-26. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/PROTOCOLO%20CHAGAS%20mayo%20de%202010.pdf>
  3. Cesar C, Solange H. Chagas. En: Cristina F, Juan M, Gabriel Y, Andrés D, Eduardo V. Curso sobre Enfermedades Vectoriales para Agentes Comunitarios en Ambiente y Salud. Módulo V. 18aed. México: McGraw-Hill; 2012. Pág. 5 -51
  4. WHO. Chagas diseases (American Trypanosomiasis) Factsheet. [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
  5. Carlos A. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 373:1295-1306. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1507574>
  6. Caryn B. Chagas' disease. N Engl J Med [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 373:456-466. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1410150>
  7. OMS. La enfermedad de Chagas (trypanosomiasis americana). [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
  8. Flórez C, Guasmayan L, Cortés L, Caicedo A, Beltrán M. Enfermedad de Chagas y su seroprevalencia en tres departamentos de la Amazonia colombiana. NOVA [Internet]. 2016 Jul [citado 25 Abr 2019]; 13(26):35-43. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=c8839f1e-15c84547-b7ebd001c746731c%40sessionmgr101>
  9. Healy C, Viles JF, Saenz LC, Soto M, Ramirez JD. Arrhythmias in Chagas cardiomyopathy. Card Electrophysiol Clin [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 7:251-268. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002390>

10. Gulin JE, Rocco DM, García F. Quality of Reporting and Adherence to ARRIVE Guidelines in Animal Studies for Chagas Disease Preclinical Drug Research: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 9(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26587586>
11. Torrico F, Rojas E, Caero R, Torrico M, León T. Co infección por *Trypanosoma Cruzi* y VIH: reportedeuncasodemeningoencefalitischagásicaenCochabamba, Bolivia. *Gac Méd Boliviana* [Internet]. 2013 [citado 25 Abr 2019]; 36(2):96-109. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662013000200010](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662013000200010)
12. Roca C, Soriano A, Solsona L. Grupo de consenso Chagas-APS. Documento de consensosobreelabordajedelaefermedaddeChagasenatenciónprimariade saluddeáreasnoendémicas. *Aten Primaria* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 47:308-317. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322015000100002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000100002)
13. Morrot A, Villar SR, González FB, Pérez AR. Evasion and Immuno-Endocrine Regulation in Parasite Infection: Two Sides of the Same Coin in Chagas Disease? *Front Microbiol* [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 7:704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27242726>
14. Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood Transfus* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 13(4):540-550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513769>
15. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Real JP, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Trop* [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 156:1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747009>
16. Houweling AJ, Karim HE, Kulik MC, Stolk WA, Haagsma JA. Socioeconomic Inequalities in Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 10(5). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004546>

17. Suárez PD, Peña GY, Suárez P. Diseño de una metodología educativa para la prevención de la enfermedad de Chagas en el municipio Puerto Padre. Convención Internacional de Salud, Cuba Salud [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/download/1069/467>
18. Albajar P, Dias JC. Advancing the Treatment for Chagas' disease. N Engl J Med [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]; 370:1942-1953. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827039>
19. Machado A, Goncalves P, Grazielle V, Ramos F, Ribeiro SM. How Trypanosoma cruzi deals with oxidative stress: Antioxidant defence and DNA repair pathways. Mutat Res [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 767:8-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27036062>
20. Berthier D, Breniere SF, Bras R, Lemesre JL, Jamonneau V. Tolerance to Trypanosomatids: A Threat, or a Key for Disease Elimination? Trends Parasitol [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 32(2):157-168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643519>
21. Watanabe R, Silveira JF, Bahia D. Interactions between Trypanosoma cruzi Secreted Proteins and Host Cell Signaling Pathways. Front Microbiol [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 7:388. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065960>
22. Cristina FK, Daniel G, Gabriel E, Jaime L, Sergio S. Guías para la atención al paciente con la Enfermedad de Chagas. Ministerio de Salud [Internet]. 2012 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/00000006222cnt-03-guia-para-la-atencion-al-paciente-con-chagas.pdf>
23. Laura IJ, Camilo R, Lina MS, Sebastian V. Enfermedad de Chagas: una mirada alternativa al tratamiento. Revista Cubana de Medicina Tropical [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]; 69(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602017000200009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200009)
24. Ignacio RG. Enfermedad de Chagas. Revista médica de Costa Rica y Centroamericano [Internet].

2016 [citado 25 Abr 2019]; LXXIII (619): 297 – 301. Disponible en:

<http://revistamedicacr.com/index.php/rmcr/article/view/134/0>

25. Delgado La O' JP. Diagnóstico de tripanosomiasis americana en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. Rev Cubana MedMil [Internet]. 2016 Jun [citado 25 Abr 2019]; 45(2):119-130. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572016000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000200001)
26. Curtis R, Lewis BC, Hamer SA. High Trypanosomacruzi infection prevalence associated with minimal cardiac pathology among wild carnivores in central Texas. Int J Parasitol Parasites Wildl [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]; 5(2):117-123. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330982>
27. Vásquez C, Robledo S, Calle J, Triana O. Identificación de nuevos escenarios epidemiológicos para la enfermedad de Chagas en la región momposina, norte de Colombia. Biomédica [Internet]. 2013 [citado 25 Abr 2019]; 33:526-537. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/836/2322>
28. WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). [Internet]. 2018 [citado 25 Abril 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
29. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, OPS/OMS. Guía para la Atención Clínica Integral del paciente con enfermedad de Chagas. [Internet]. 2010 [citado 25 Abr 2019]; 1-81. Disponible en: <https://edimeco.com/component/phocadownload/category/1-publico?download=28:guia-para-la-atencion-clinica-integral-del-paciente-con-enfermedad-de-chagas>
30. Alberto F, Marcia S, María IJ, Jeannette D, Andrés S, Sergio Q. Enfermedad de Chagas del sistema nervioso central en un paciente con SIDA demostrada por métodos cuantitativos moleculares. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]; 34 (1):

69-76. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000100011](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000100011)

31. Esteban A. Trypanosomaspp. En: Alina H, Margarita V, Jorge S. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo III. 18aed. La Habana: Edictorial Ciencias Médicas; 2001. Pág. 49 –67.
32. Carabarin A, González MC, Rodríguez O, Baylón L, Rosales JL. Chagas disease(American trypanosomiasis) in Mexico: Anupdate. Acta Trop [Internet]. 2013 [citado 25 Abr 2019]; 127(2):126-135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643518>
33. Pérez JA, Perez AM, Norman FF, Monge B, López R. Old and new challenges in Chagasdisease.LancetInfectDis[Internet].2015[citado25Abr2019];15:1347– 1356. Disponibleen: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231478>
34. MinisteriodeSaluddelaNación.Guíasparalaatenciónalpacienteinfectadocon Trypanosomacruzi (Enfermedad de Chagas). [Internet]. 2012 [citado 17 de abril de 2019]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia\\_Nacional\\_Chagas\\_version\\_27092012.pdf](http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia_Nacional_Chagas_version_27092012.pdf)
35. González JC, Pérez IA, Badell CC, Rodríguez D. Enfermedad de Chagas crónica e insuficiencia cardíaca congestiva en un adulto joven. Medisan [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]; 18(6):862-905. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192014000600017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192014000600017)
36. Nunes P, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS. Prevalence and riskfactors of embolic cerebrovascular eventsassociatedwith Chagas heartdisease. GlobHeart [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 10:151–157. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407510>
37. Haberland A, Munoz SG, Wallukat G, Ziebig R, Schimke I. Chronic Chagas disease: frombasicstolaboratory Medicine. ClinChemLabMed [Internet]. 2013 [citado 25 Abr 2019]; 51(2): 271–294. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045386>
38. Calletano A, Estefanía MR, José GF. Enfermedad de Chagas y sida, una coinfección a considerar. Medicina Clínica [Internet]. 2005 [citado 25 Abr 2019]; 125(17):679-679. Disponibleen:

<http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-2-articulo-enfermedad-chagas-sida-una-coinfeccion-13081381>

39. Israel M, Fernando S, Adrián SM. Actualización en enfermedad de Chagas. *EnfermInfeccMicrobiolClin* [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019];34(2):132–138. Disponible en: <http://www.elsevier.es/index.php%3Fp%3Drevista%26prevista%3Dpdf-simple%29pii%3DS0213005X16000045%26>
40. Salvador F, Sánchez A, Valerio L, Serre N, Roure S. Immunosuppression and Chagas disease: Experience from a non-endemic country. *ClinMicrobiolInfect* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 21:854–860. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055418>
41. Suárez C. Bases morfológicas de la miocarditis chagásica con especial referencia a los estudios en autopsias y biopsias realizados en Venezuela. *Rev científica de la sociedad Venezolana de cardiología* [Internet]. 2001 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?va13016>
42. María S, Margarita D, Martha I, Ingeborg B. Manual de procedimientos para la enfermedad de Chagas en México. Estados Unidos Méxicos. Secretaría de Salud [Internet]. 2019 [citado 25 Abril 2019]. Disponible en: [http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/447946/Manual\\_de\\_Procedimientos\\_para\\_la\\_Enfermedad\\_de\\_Chagas\\_en\\_Mexico.pdf](http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/447946/Manual_de_Procedimientos_para_la_Enfermedad_de_Chagas_en_Mexico.pdf)
43. Morillo CA, Marin JA, Avezum A, Sosa S, Rassi A. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 373:1295–1306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323937>
44. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. *J BiomolScreen* [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 20(1):22-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245987>
45. Flores M, Cruz I, Rodríguez M, Nieto J, Franco E. Comparison of conventional and non-conventional serological tests for the diagnosis of imported Chagas disease in Spain.

EnfermInfeccMicrobiolClin [Internet]. 2010 [citado 25 Abr 2019]; 28:284–293. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962790>

46. Jorge D, Lisette R, Karina C, Viviana R. Enfermedad de chagas: realidad de una patología frecuente en Santander, Colombia. Méd. UIS [Internet]. 2015 [citado 25 Abr 2019]; 28(1):81-90. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v28n1/v28n1a08.pdf>
47. Besuschio SA, Murcia L, Benatar AF. Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of Trypanosoma cruzi DNA in human blood samples. Diagnostic Microbiol Infect Dis [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727723>
48. Rivero R, Bisio M, Velázquez EB. Rapid detection of Trypanosoma cruzi by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. Diagnostic Microbiol Infect Dis [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]; 89(1):2014-2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28684052>
49. Instituto de salud colectiva. Chagas. Una problemática vigente, una deuda pendiente. [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <https://acij.org.ar/wp-content/uploads/2018/05/CHAGAS-FINAL.pdf>
50. Julieta R, Cuitláhuac RM, María S, Jesús GR. Enfermedad de Chagas en México. Gac Med Mex [Internet]. 2018 [citado 25 Abr 2019]; 154:605-612. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407465>
51. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores. [Internet]. México: Secretaría de Salud/Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud/Dirección General Adjunta de Epidemiología. 2017 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en:  
<https://docplayer.es/9891577-Enfermedades-transmitidas-por-vectores-manual-de-procedimientos-estandarizados-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-la.html>
52. OPS. Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas: historia de éxito e innovación para

llegar a los más necesitados. EE. UU.: OPS [Internet]. 2016 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31399>

53. OPS. Información general: Enfermedad de Chagas. [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5856&Itemid=41506&language=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856&Itemid=41506&language=es)

54. OPS. Estrategia y Plan de Acción para la Prevención, el Control y la Atención de la Enfermedad de Chagas. OPS [Internet]. 2010 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/CD50.R17-s.pdf>

55. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. [Internet]. 2017 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin\\_integrado\\_Vigilancia\\_37\\_6.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_Vigilancia_37_6.pdf)

56. Requena A, Albajar P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J. Health policies to control Chagas disease transmission in European countries. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2014 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003245>

57. Silveira AC. Programa regional para el control de la enfermedad de Chagas en América Latina. Comisión Nacional Honoraria de Zoonosis/ Organización Panamericana de la Salud/Banco Interamericano del Desarrollo [Internet]. 2004 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=chagas-998&alias=260-programa-regional-para-control-enfermedad-chagas-america-latina-iniciativa-bienes-publicos-regionales-0&Itemid=1031](https://www.paho.org/per/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=chagas-998&alias=260-programa-regional-para-control-enfermedad-chagas-america-latina-iniciativa-bienes-publicos-regionales-0&Itemid=1031)

58. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de Chagas por laboratorio. [Internet]. México: Secretaría de Salud/Dirección General de Epidemiología/Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. 2015 [citado 25 Abr 2019]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/159071/Lineamientos\\_para\\_la\\_vigilancia\\_epidemiologica\\_de\\_la\\_enfermedad\\_de\\_chagas.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/159071/Lineamientos_para_la_vigilancia_epidemiologica_de_la_enfermedad_de_chagas.pdf)