

Enfermedad de Chagas

Situación actual a más de un siglo de su descubrimiento

La enfermedad de Chagas (EC) ha despertado un reciente interés en el mundo, a pesar de que en Latinoamérica ya han pasado más de 107 años desde su descubrimiento.

También conocida como Tripanosomiasis Americana, es producida por un parásito protozoario homoflagelado llamado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), del cual se han aislado diversas cepas que varían en cuanto a la distribución geográfica, las características biológicas, inmunológicas, bioquímicas, de virulencia, tropismo por los tejidos y de respuesta farmacológica. El ADN del microbio se encontró en momias de 9 mil años, descubiertas en el desierto de Atacama (norte de Chile)¹. Sin embargo, fue el Dr. Carlos Chagas, quien en 1909, identificó al parásito que provoca la enfermedad, describió a los insectos que lo transmiten y detalló una serie de síntomas que causa en los seres humanos, incluyendo alteraciones cardíacas y del sistema nervioso².

Posteriormente, en 1926 desde Argentina, el Dr. Salvador Mazza retomó las investigaciones y consiguió mostrar la gran importancia sanitaria de esta endemia, describió las formas clínicas y difundió sus hallazgos a través de los trabajos desarrollados junto a su equipo en la Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (MEPRA)².

Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por *T. cruzi*. Es causa de más de 7.000 muertes al año, así como también, morbilidad y discapacidad de por vida, sin un tratamiento antiparasitario temprano y exitoso^{3,4}. Más de 25 millones de personas están en riesgo de la infección⁵. Hasta un 30% de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas⁶. Las últimas estimaciones de casos de la Organización Panamericana de la Salud indican que en Argentina hay 1.600.000 personas infectadas y más de 300.000 afectadas por cardiopatías de origen chagásico.

Considerada una zoonosis endémica, afecta a 21 países de América Latina (ver anexo, gráfico 1). Su distribución geográfica en los últimos tiempos se ha modificado, en virtud a

los movimientos migratorios y el cambio climático. Fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 17 enfermedades tropicales desatendidas del mundo. Y se ha convertido al día de hoy, objeto de numerosos desarrollos científico-tecnológicos orientados a distintos aspectos que permanecen desconocidos acerca de la enfermedad.

Se considera que la EC constituye una enfermedad de difícil erradicación debido a la amplia distribución geográfica del vector, un triatomineo responsable de la transmisión del parásito en las zonas endémicas; sin embargo, es posible mediante el desarrollo de diversas medidas, lograr controlar e interrumpir su diseminación. Su presencia en un país constituye una problemática cuyo análisis requiere de diversos enfoques, desde un punto de vista social, cultural, político y científico.

Vías de transmisión

Las vías de transmisión del parásito se pueden clasificar en:

* Vectorial

El vector es un insecto hematófago de la subfamilia *Triatominae*, conocido como vinchuca en algunos países de América del Sur⁷. Se alimenta por la noche de sangre de animales y accidentalmente del hombre, con el hábito de defecar en el mismo momento. Así, la infección se produce por contacto con las heces del insecto infectado que contienen los tripomastigotes metacíclicos (estadio evolutivo del *T. cruzi* que es infectante para los vertebrados).

La tripanosomiasis americana se transmite a los seres humanos, a más de 150 especies de animales domésticos (perros, gatos, cobayos, etc.) y a mamíferos silvestres (roedores, marsupiales y armadillos)⁷. Recientemente en Misiones confirmaron la presencia del parásito en murciélagos vampiros (aunque se desconoce si es posible la transmisión directa de la EC por mordedura de los mismos) y en zarigüeyas (que podrían contaminar alimentos con sus secreciones anales cargadas de *T. cruzi*, lo cual estaría relacionado a brotes orales de EC en Brasil, o incluso ser fuentes de infección humana o animal si se consumiera su carne sin suficiente cocción)⁸.

* No vectorial

- Transplacentaria: depende de la parasitemia y el nivel de inmunidad de la madre. El ratio de transmisión congénita descrito en países latinoamericanos como Brasil, Argentina, Bolivia y Chile varía entre el 0,7% y 28,2%⁷. La incidencia en países no endémicos se desconoce por la carencia de programas de detección obligatoria⁷.

- Por transfusión de sangre o trasplante de órganos.

- Por accidente de laboratorio

- Por vía oral se han sugerido diversos mecanismos posibles de transmisión, tales como la ingesta de triatominos triturados, de frutas o partes aéreas de vegetales contaminadas con las heces del vector, el consumo de carne o sangre de mamíferos infectados y por contaminación de alimentos con la secreción anal u orina de marsupiales infectados. También se ha encontrado el parásito en leche humana de pacientes cursando el estadio agudo de la EC, y hay casos descritos de infección por *T. cruzi* vía oral durante la lactancia materna⁹. Cuando la infección ocurre por transmisión oral, la presentación clínica será la de un cuadro agudo, con el desarrollo de una miocarditis grave, siendo de alta mortalidad y presentando peor pronóstico mientras menor sea la edad del paciente⁹.

Clínica

Luego de ingresar al huésped, se produce la diseminación del parásito por vía sanguínea, dando inicio a la fase aguda de la EC. Posteriormente el parásito muestra predilección por localizarse a nivel del miocardio, músculo estriado, músculo liso y la glía del sistema nervioso central (SNC), con manifestaciones de una fase crónica, lentamente progresiva.

* **Fase aguda:** se caracteriza por la parasitemia elevada y su diagnóstico es posible mediante métodos directos. La duración y la presentación clínica pueden ser variables, dependiendo de la edad del paciente, del estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y la vía de transmisión¹⁰.

Cuando la transmisión es vectorial, el período de incubación es de aproximadamente 3 semanas. En la mayoría de los casos tiene un curso asintomático. También puede presentarse con signos o síntomas inespecíficos, como un síndrome febril prolongado, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, anemia, convulsiones, siendo especialmente grave en esta etapa la miocarditis y la meningoencefalitis. Entre las manifestaciones específicas, se encuentran aquellas que son indicativas de puerta de entrada del parásito al huésped como: el chagoma de inoculación y el complejo oftalmoganglionar o signo de Romaña (edema bipalpebral unilateral con dacrioadenitis, conjuntivitis y adenopatía satélite); y otras lesiones como el chagoma hematógeno (tumores planos, que comprometen dermis y tejido celular subcutáneo, localizadas generalmente en abdomen, nalgas y muslos) y el lipochagoma geniano (cuando el chagoma afecta la bola adiposa de Bichat, que al ser doloroso hace difícil que el bebé pueda amamantar).

Cuando la transmisión es congénita las manifestaciones clínicas de la fase aguda pueden ser de aparición precoz durante el período neonatal, o tardías, después de los 30 días del nacimiento. Aproximadamente el 90% de los niños cursan de forma asintomática. Los casos con manifestaciones clínicas pueden presentar hepatoesplenomegalia, ictericia, prematuridad, bajo peso, anemia, taquicardia persistente. Menos frecuentemente puede observarse hepatitis neonatal, sepsis, miocarditis, meningoencefalitis, edemas, fiebre, exantemas, megaesófago, megavejiga, neumonitis y calcificaciones cerebrales¹⁰.

En el caso de enfermedad postransfusional se presenta con fiebre moderada, adenopatías y esplenomegalia.

* **Fase crónica:** el diagnóstico se realiza por técnicas serológicas porque la parasitemia en esta etapa, se hace indetectable. La mayoría de los pacientes cursan el resto de sus vidas de manera asintomática. Aproximadamente el 30% de estas personas desarrollarán lesión de órganos (principalmente a nivel cardíaco y/o digestivo) en un plazo de 10 a 20 años, con signos y síntomas de expresión variada. De acuerdo a ello y como se encuentra establecido en la *Guía para la Atención al Paciente Infectado con T. cruzi*, del Ministerio de Salud de la Nación Argentina¹⁰, esta fase se clasifica en dos formas clínicas:

- **Fase crónica, sin patología demostrada:** anteriormente conocida como forma indeterminada. Se caracteriza por serología reactiva en ausencia de lesión orgánica cardíaca o digestiva compatible, clínicamente evidente o detectable por estudios complementarios. Esta etapa puede evolucionar en un término de 10 a 20 años a la siguiente fase.

- **Fase crónica con patología demostrada:** cuando existe compromiso cardíaco o digestivo o hallazgos patológicos en estudios complementarios, compatibles con EC.

Las primeras manifestaciones cardíacas son trastornos del sistema de conducción y alteraciones segmentarias de la motilidad ventricular izquierda. Posteriormente aparece el bloqueo cardíaco de alto grado, la taquicardia ventricular sostenida y no sostenida, disfunción del nódulo sinusal que produce bradicardia intensa, aneurisma apical, fenómenos embólico y miocardiopatía dilatada progresiva con insuficiencia cardíaca congestiva. Estos trastornos se asocian con palpitaciones, síncope y alto riesgo de muerte súbita¹¹.

La afectación digestiva ocurre entre el 15-20% de los pacientes. Se producen dilataciones del tracto digestivo (megaesófago, megacolon) y trastornos motores gastrointestinales como acalasia esofágica, alteración del vaciado gástrico, alteración del tránsito intestinal y estasis biliar¹².

Existen variaciones geográficas en la prevalencia de EC crónica asintomática. La presencia de cardiopatía entre los portadores del parásito es menor en Venezuela, Colombia, Centroamérica y México en comparación a la observada en otros países como Argentina, mientras que el megaesófago y megacolon tiene alta incidencia en Brasil. Aún no se ha determinado si esta variación geográfica de los patrones de afectación clínica se debe a factores del huésped o a cepas diferentes del parásito¹³.

En los inmunodeprimidos, la EC se produce por dos mecanismos posibles: la reactivación de una infección crónica o por una infección aguda. Las manifestaciones clínicas se relacionan con el tipo de inmunosupresión. En los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la reactivación de la EC se relaciona con el recuento de linfocitos T CD₄ inferior a 200 células/mm³ y dentro de las manifestaciones clínicas, predomina el compromiso en SNC (meningoencefalitis y/o granuloma cerebral). En países endémicos para la EC la tasa de coinfección con el VIH es del 1,3 al 7,1%¹⁴, En

pacientes inmunodeprimidos por leucemias y terapias inmunosupresoras destacan los cuadros de miocarditis y de meningoencefalitis. En los pacientes trasplantados son frecuentes los nódulos subcutáneos¹².

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico a implementar para la detección del parásito estará condicionado a la fase evolutiva de la infección.

Durante la fase aguda y de reactivación de la fase crónica, la parasitemia es elevada siendo posible utilizar métodos parasitológicos directos de concentración (gota fresca, microhematocrito, Strout) y moleculares (reacción en cadena de la polimerasa -PCR-) en sangre periférica y en otros fluidos corporales como líquido cefalorraquídeo.

En la fase crónica el diagnóstico se realiza mediante la detección de inmunoglobulina G (IgG), ya que la parasitemia es de baja intensidad e intermitente. De acuerdo con los criterios internacionales, se consideran positivos para EC aquellos sueros que son reactivos mediante 2 técnicas serológicas que utilizan antígenos distintos, y cuando los resultados son discordantes o dudosos es necesario realizar una tercera prueba confirmatoria¹².

La biopsia permite realizar diagnóstico en casos particulares como ocurre con las lesiones cerebrales y dérmicas.

Es importante implementar programas sanitarios que fomenten la detección de EC sobretodo del Chagas congénito.

Se recomienda en todo recién nacido de madre chagásica, la realización de pruebas directas durante el primer mes de vida para detectar el parásito o el ADN del mismo y reservar las pruebas serológicas a partir de los 9 meses de edad ya que la positividad de éstas últimas podría deberse a las IgG de origen materno.

La elevada sensibilidad y especificidad de la PCR para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi*, que varía entre, el 96 al 100%, la convierte en una excelente técnica para el seguimiento quimioterapéutico del tratamiento en pacientes con enfermedad aguda¹⁵. En casos de infección crónica, su utilidad se encuentra en discusión. Ha demostrado ser más

sensible que los métodos parasitológicos convencionales en infectados chagásico crónicos¹⁶. Por lo tanto podría dar información sobre falla terapéutica con una mayor cobertura y en forma precoz. Por otro lado su negatividad en forma repetida, podría indicar disminución de la parasitemia o probable curación, a confirmar con el seguimiento serológico¹⁶.

Exámenes complementarios

Para poder evaluar el compromiso orgánico de los pacientes con EC son necesarios estudios complementarios, orientados a los signos o síntomas que presenta el paciente. Entre ellos, se sugieren:

- * Radiografía de tórax (posteroanterior): para evaluar la presencia de cardiomegalia, factor predictivo de riesgo de muerte súbita en pacientes con EC crónica.

- * Electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones.

- * Ecocardiograma: para valorar la función ventricular y descartar aneurismas.

- * Estudios contrastados de tubo digestivo, para evaluar megavísceras.

- * Un laboratorio incluyendo hemograma, eritrosedimentación, creatinina o urea, y hepatograma, especialmente útil para el monitoreo del tratamiento farmacológico.

Tratamiento

Las drogas disponibles actualmente para el tratamiento de la EC son el nifurtimox (NFX), introducido a partir de 1965 (dosis en adultos 8-10 mg/kg/día, administrado en 3 o 4 tomas diarias, durante 60 días) y el benznidazol (BZ) (dosis en adultos 5 mg/kg de peso/día, repartidos en 2-3 dosis diarias, durante 60 días). Ambos se administran por vía oral. Aunque se necesitan fármacos tripanocidas más eficaces, el uso de estas drogas es razonablemente seguro y eficaz, y las nuevas recomendaciones incluyen el tratamiento a un amplio rango de pacientes¹⁷.

La tasa de curación durante la fase aguda vectorial se encuentra entre el 65 al 80% y es superior al 95% en los casos congénitos tratados durante el primer año de vida^{10, 14}. Durante la etapa crónica se consiguen tasas de curación entre el 15 y 40%¹⁴.

Las recomendaciones de tratamiento tripanocida basada en guías nacionales se agrupan en cuatro categorías¹⁰ (ver en anexo, tabla I).

El tratamiento debe ser supervisado por el profesional de salud, debido a la presencia de reacciones adversas, cuya frecuencia e intensidad se encuentran en relación a la edad, siendo más habituales en adultos y mejor toleradas en niños. La gravedad de los eventos adversos, lleva a la retirada permanente del tratamiento en el 6 al 40% de los pacientes que reciben NFX y en el 7 al 30% de los que recibieron BZ¹⁴.

Entre los eventos adversos más frecuentes se destacan las reacciones de hipersensibilidad, con erupción cutánea de diverso tipo (asociado al BZ), prurito, adenopatías, las cuales en muchas ocasiones conducen a la retirada del fármaco. Los trastornos digestivos como náuseas, vómitos y epigastralgias están presentes hasta en un 20% de los pacientes; también se ha observado una elevación de los valores de transaminasas con o sin síntomas de hepatitis. Los síntomas generales están presentes hasta en el 30% de los pacientes tratados, como fiebre, artralgias y mialgias. Entre los efectos neurotóxicos periféricos y/o del sistema nervioso central se destacan la cefalea, anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, mareos, convulsiones, síntomas de neuropatía periférica como hipo o hiperestésias, parestesias o dolor neuropático. Los eventos de mayor gravedad, como la neutropenia, plaquetopenia y Síndrome de Stevens-Johnson (BZ), ocurren con menor frecuencia.

Según un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en personas con miocardiopatía chagásica establecida, con seguimiento a 5 años, el tratamiento con BZ redujo significativamente la detección del parásito en sangre, sin la reducción significativa del deterioro clínico cardíaco¹⁸. Serán necesarias nuevas evidencias que permitan esclarecer la utilidad del tratamiento en caso de compromiso cardíaco ya establecido.

Nuevos tratamientos

La falta de estudios basados en evidencia que validen el uso de los medicamentos tripanocidas conocidos, asociado al gran espectro de reacciones adversa e intolerancia relacionada a las drogas, han sido los promotores de numerosos ensayos llevados a cabo en búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, ya sean en regímenes combinados o como monoterapia.

El estudio STOP-Chagas, para pacientes con EC crónica asintomática, se trató de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, que evaluó los efectos a corto y largo plazo de cuatro ramas de tratamiento: monoterapia con BZ, con posaconazol y terapia combinada de ambas drogas en comparación con BZ asociado a un placebo, evaluando la eficacia del tratamiento mediante PCR hasta 180 días posteriores a su término. Los resultados demostraron que en la EC asintomática, el posaconazol fue mejor tolerado y tiene efecto anti-tripanosoma pero no es posible la erradicación definitiva del parásito. La monoterapia con BZ es superior a posaconazol con altas tasas de conversión de PCR (>90%) que se mantienen al año de finalizado el tratamiento. La terapia combinada no proporcionó ventajas adicionales de eficacia o seguridad en comparación con la monoterapia con BZ. El BZ presenta gran actividad tripanocida a los 30 días de tratamiento (con respuesta terapéutica > 90%) pero el 32% debieron discontinuar su uso por eventos adversos, lo cual sugiere que deberían ser evaluados tratamientos cortos de 30 días y el uso combinado de agentes tripanocidas nuevos asociado a dosis bajas de BZ¹⁹.

Un estudio realizado en Bolivia por Iniciativa de Medicamento para Enfermedades Olvidadas (Drugs for Neglected Disease initiative - DNDi -), de fase II aleatorizado, doble ciego y controlado, en pacientes adultos con EC crónica, fue realizado para evaluar la seguridad y la eficacia del E1224. Dicho compuesto se trata de un medicamento antifúngico derivado del ravuconazol que ha demostrado una actividad potente contra el *T. cruzi* pero con poca o ninguna eficacia demostrada al año de finalizado el tratamiento cuando fue usado como única medicación, por lo que podría ser una alternativa en tratamientos combinados²⁰. Se aguardan nuevos ensayos sobre su uso.

Hay un derivado nitroheterocíclico, el fexinidazol, que se está valorando casi al mismo tiempo contra la tripanosomiasis africana como contra la enfermedad de Chagas¹⁴. Lamentablemente, la inclusión de pacientes en este último estudio se ha interrumpido por

problemas de seguridad. Sin embargo durante la revisión de seguridad no se identificó la misma frecuencia o gravedad de los efectos adversos para la fexinidazol cuando se usa en otras indicaciones²¹⁻²².

Recientemente se dio a conocer el desarrollo de una vacuna inmunoterapéutica que mejoraría sustancialmente el tratamiento de la infección causada por *T. cruzi*. La investigación está siendo llevada a cabo por miembros del laboratorio de Inmunología de la Universidad Nacional de Luján y de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional de Buenos Aires. Sin embargo aún queda por completar fases en la investigación básica de la vacuna antes de la producción y comercialización de esta nueva posibilidad terapéutica²³.

Un trabajo fue llevado a cabo en Córdoba por la Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET, y el Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), en conjunto con el Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), CONICET, y Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC. Se evaluó la actividad in vitro e in vivo de los efectos anti-*T. cruzi* de la clomipramina (CMP) en combinación con BZ en ratones infectados. Estos datos apoyan la noción de que el tratamiento combinado de CMP con dosis bajas de BZ disminuye el daño cardíaco y la inflamación durante la fase crónica de la cardiomiopatía, debido a la acción sinérgica de ambas drogas, lo que permitiría una reducción de la dosis efectiva de BZ y un aumento de la seguridad terapéutica²⁴.

Prevención

La prevalencia de la EC en Latinoamérica se relaciona con la vivienda de tipo rancho, con paredes de adobe y techo de paja, lo cual permite la colonización intra y peridomiliar del vector. Por lo tanto, lograr la erradicación del vector es uno de los ejes principales para poder controlar la diseminación de la enfermedad. Es preciso actuar en el acondicionamiento de las viviendas, el uso de insecticidas con piretroides, u organofosforados, modificar las pautas culturales y la promoción de campañas de difusión. Esto es posible mediante el desarrollo de una educación sanitaria a la población en coordinación con programas implementados tanto desde el nivel nacional como regional.

El diagnóstico, control y seguimiento adecuado durante el embarazo y el niño así como también el control serológico en bancos de sangre y de donantes de órganos son herramientas útiles para disminuir la incidencia de esta enfermedad.

Anexo

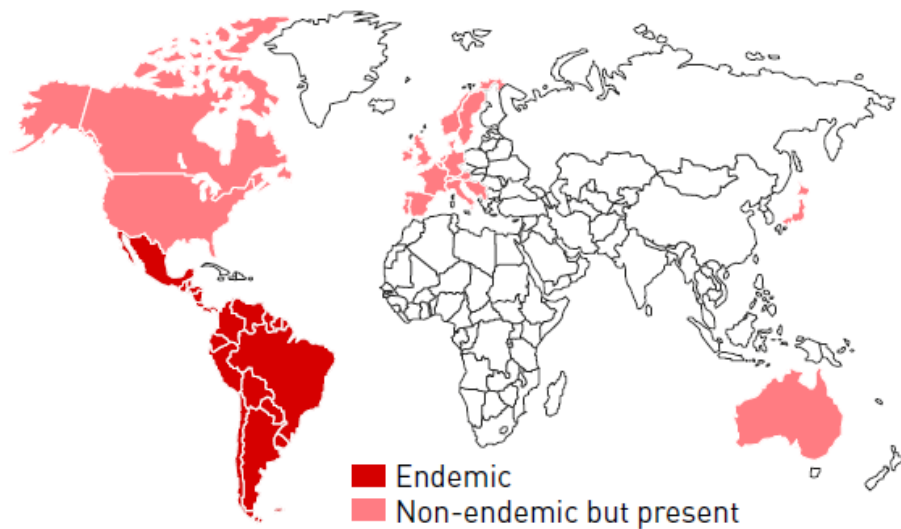


Grafico 1. Países que son zonas endémicas y no endémicas para EC

Tabla I. Recomendaciones generales sobre el uso del tratamiento tripanocida, según categoría de pacientes.

Hacer	<p>Fase aguda de cualquier naturaleza (se incluye la reactivación en inmunocomprometidos).</p> <p>Fase crónica en niños y adolescentes menores a 19 años.</p> <p>Donante vivo reactivo en trasplante de órganos cuando el mismo no es de urgencia.</p> <p>Accidente de laboratorio o quirúrgico con material contaminado con <i>T. cruzi</i>.</p>
Probablemente hacer	<p>Fase crónica, sin patología demostrada en pacientes ≥ 19 años y < 50 años.</p> <p>Fase crónica, con patología demostrada, con hallazgos de cardiopatía incipiente, en pacientes ≥ 19 años y < 50 años.</p> <p>Quimioprofilaxis secundaria luego de una reactivación en paciente inmunocomprometido</p>
Probablemente no hacer	<p>Fase crónica en pacientes ≥ 50 años.</p> <p>Fase crónica con cardiopatía avanzada.</p>
No hacer	<p>Pacientes embarazadas y durante la lactancia.</p> <p>Insuficiencia renal o hepática graves.</p> <p>Trastornos neurológicos graves de base.</p>

Bibliografía

- 1- Alzogaray RA. La historia interminable, el problema médico y social, los descubridores, el agente, la enfermedad. IntraMed, 21 Oct 2009
- 2- Sanmartino M et al. Hablamos de Chagas: aportes para re-pensar la problemática con una mirada integral. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, (CONICET) 2015, 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- 3- World Health Organization (WHO). Investing To Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. Third Who Report On Neglected Tropical Diseases 2015.

- 4- World Health Organization (WHO WER) Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. 6 February 2015, No. 6, 2015, 90 (pp. 33–44).
- 5- Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi). <http://www.dndi.org/diseases-projects/chagas/#ftn2>.
- 6- Organización Mundial de la Salud (OMS). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>
- 7- Murcia L et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(Supl 1):26-34.
- 8-Reporte Epidemiológico de Córdoba (REC). <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2016/07/REC-1789.pdf>
- 9-Toso A, Vial F y Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev Med Chile* 2011; 139: 258-266.
- 10- Ministerio de Salud de la Nación. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Argentina, agosto del 2012.
- 11- Bern C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2011; 364:2527-2534. June 30, 2011. DOI: 10.1056/NEJMct1014204.
- 12- Roca Saumell C, et al. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en atención primaria de salud de áreas no endémicas. *Aten Primaria*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2015.01.002>
- 13- Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas*. Luis Kirchoff. Género *Trypanosoma* (tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas): biología de los tripanosomas. 2012, cap 277, 3478-3486.
- 14- Molina I, Salvador F y Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):132–138.
- 15- Brusés B, Lucero H, Gorodner J. Utilidad de la técnica de PCR en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2001/3-Medicas/M-027.pdf>
- 16- Lacunza C.. Uso de la reacción en cadena de la polimerasa para el control terapéutico de la infección crónica por *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop* Vol. 44 (1): 21-32. jan-mar 2015. doi:10.5216/rpt.v44i1.34815.

- 17- Rassi AJ, Rassi A, Marin-Neto J. 2010. Chagas disease. Lancet 375:1388 – 1402. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X).
- 18- Morillo CA, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med 373;14. October 1, 2015
- 19- Morillo Carlos. Study of use of Oral Posaconazole on the Treatment of asymptomatic chronic CHAGAS disease-STOP-CHAGAS. American College of cardiology. Apr 2016. <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2016/04/03/15/46/stop-chagas>
- 20- Nuevos tratamientos antichagásicos. Washington, DC – 14 nov 2013. [Internet; consultado el 5 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.dndi.org/2013/media-centre/langues-press-releases/e1224-es/>
- 21- Nuevos tratamientos antichagásicos. México – 12 de agosto 2014. [Internet; consultado el 5 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.dndi.org/2014/media-centre/langues-press-releases/pr-fexi-chagas-es/>
- 22- Fexinidazole (Chagas) [Internet; consultado 5 sep 2016]. Disponible en: <http://www.dndi.org/diseases-projects/portfolio/fexinidazole-chagas.html>.
- 23- Reporte Epidemiológico de Córdoba (REC) N° 1737, 9 de marzo de 2016. http://argentinainvestiga.edu.ar/noticia.php?titulo=enfermedad_de_chagas,_desarrollan_un_a_vacuna_inmunoterapeutica&id=2644#.V9VdquFX_Mw
- 24- García MC, Ponce NE, Sanmarco LM, Manzo RH, Jimenez-Kairuz AF, Aoki MP. Clomipramine and benznidazole act synergistically and ameliorate the outcome of experimental Chagas disease. Antimicrob Agents Chemother, June 2016, 60:3700 –3708. doi:10.1128/AAC.00404-16.