



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas

Laura Murcia^{a,b}, Bartolomé Carrilero^{a,b}, Daniel Saura^c, M. Asunción Iborra^{a,b} y Manuel Segovia^{a,b,d,*}

^aUnidad Regional de Medicina Tropical, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^dDepartamento de Genética y Microbiología, Universidad de Murcia, Murcia, España.

RESUMEN

Palabras clave:
Enfermedad de Chagas
Diagnóstico
Tratamiento

La infección por *Trypanosoma cruzi* o enfermedad de Chagas fue descubierta por Carlos Chagas hace más de 100 años. Está considerada como una enfermedad tropical olvidada, aunque esta infección causa más de 15.000 muertes anuales. Actualmente afecta a 8 millones de personas en 21 países de América Latina. Sin embargo, debido a los movimientos migratorios, esta enfermedad también está presente en zona no endémica. El número de población inmigrante con enfermedad de Chagas crónica ha aumentado en España en los últimos años. Además se han informado varios casos de transmisión congénita. Algunos de los pacientes presentan manifestaciones clínicas graves y requieren tratamiento especializado, como la implantación de marcapasos e incluso trasplante de corazón. Por tanto, esta infección tiene unos impactos clínico, social y económico considerables, principalmente en áreas con una alta tasa de inmigración. Benznidazol y nifurtimox son los únicos medicamentos disponibles para el tratamiento etiológico desde 1960. El tratamiento con ambos fármacos está recomendado en la fase aguda y crónica de la enfermedad; no obstante, es urgente la búsqueda de nuevos fármacos que presenten mayor eficacia y sean mejor tolerados por los pacientes. Recientemente se han desarrollado nuevas estrategias de diagnóstico y control de la cura de la infección en fase crónica, permitiendo analizar la eficacia de los fármacos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of Chagas disease

ABSTRACT

Keywords:
Chagas disease
Diagnosis
Treatment

Trypanosoma cruzi infection, or Chagas disease, was discovered more than 100 years ago by Carlos Chagas. Although the infection kills more than 15,000 people each year, it is still classified as a neglected tropical disease. Today, this disease affects eight million people in 21 Latin American countries and, due to immigration, is also present in non-endemic countries. In recent years, the size of the immigrant population with chronic imported forms of Chagas disease has increased in Spain. In addition, several cases of congenital transmission have been reported. Some patients have severe infection and require specialized treatment such as pacemaker implantation or even heart transplantation, representing a considerable clinical, social and economic burden, particularly in areas with a large immigrant population. Since the 1960s, the only drugs available for the etiological treatment of this infection have been benznidazole and nifurtimox. Although new, more effective and better tolerated compounds are urgently needed, treatment with these trypanocidal drugs is recommended in both the acute and chronic stages of Chagas disease. New strategies for diagnosis and infection control in chronically infected patients have recently been reported, allowing the effectiveness of treatments to be assessed.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msegovia@um.es (M. Segovia).

Introducción

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomiasis americana, está causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, protozoo hemoflagelado perteneciente al orden de los Kinetoplastida. *Trypanosoma cruzi* es transmitido a los animales y a los seres humanos a través de insectos vectores que se encuentran en América del Sur, en los países que se extienden desde el norte de México hasta el sur de Argentina y Chile (especialmente en las zonas rurales, donde la pobreza es generalizada).

La enfermedad de Chagas debe su nombre al médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, quien la descubrió en 1909¹. Es el único caso en la historia de la medicina en el que se descubre, al mismo tiempo y por la misma persona, una enfermedad infecciosa, el microorganismo que la produce y el agente biológico que la transmite.

La infección por *T. cruzi* constituye un problema de salud de relevancia social y económica en muchos países de América Latina². Ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las 13 enfermedades tropicales desatendidas del mundo³.

Ciclo biológico

T. cruzi posee un ciclo de vida complejo, que incluye la infección del hospedador vertebrado y la transmisión por insectos vectores. Este parásito pasa por 3 estadios morfológicos principales: la forma amastigote no flagelada y las formas flageladas epimastigote y tripomastigote⁴. La forma epimastigote prolifera en el insecto vector y eventualmente se diferencia para dar lugar a los tripomastigotes metacíclicos, capaces de infectar al hospedador vertebrado. Tras la picadura, el parásito se libera en las heces del vector. Una vez en el torrente sanguíneo del vertebrado, los tripomastigotes son capaces de penetrar en

una gran variedad de tipos celulares. Dentro de las células, los parásitos se transforman en formas amastigotes, las cuales sufren varios ciclos de división. Seguidamente, los amastigotes se diferencian a tripomastigotes sanguíneos que son liberados por ruptura de la célula anfitriona, iniciando el siguiente ciclo de infección (fig. 1).

Transmisión vectorial

La forma más común de contraer la infección en zona endémica es a través del contacto con las heces del insecto vector infectado que contienen tripomastigotes metacíclicos. La defecación se produce cuando el triatoma se alimenta de la sangre de seres humanos y animales. La tripanosomiasis americana se transmite a los seres humanos, a más de 150 especies de animales domésticos (perros, gatos, cobayas, etc.) y a mamíferos silvestres (roedores, marsupiales y armadillos). El vector es un insecto hematófago de la subfamilia Triatominae, conocido como vinchuca en Bolivia, Argentina y Chile, chipo en Venezuela, chiribico en Colombia o barbeiro en Brasil, entre otros. Existen 3 tipos de ciclos epidemiológicos: doméstico, peridoméstico y selvático⁵.

Triatoma infestans es el principal vector domiciliado en los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay), *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* en los países andinos y centroamericanos, y *Triatoma barberi* en México.

Otras vías de transmisión

El parásito puede transmitirse por transfusión de sangre, trasplante de órganos y de una madre infectada al feto (congénita), siendo las principales formas de infección de seres humanos en zonas urbanas y en países no endémicos^{6,7}.

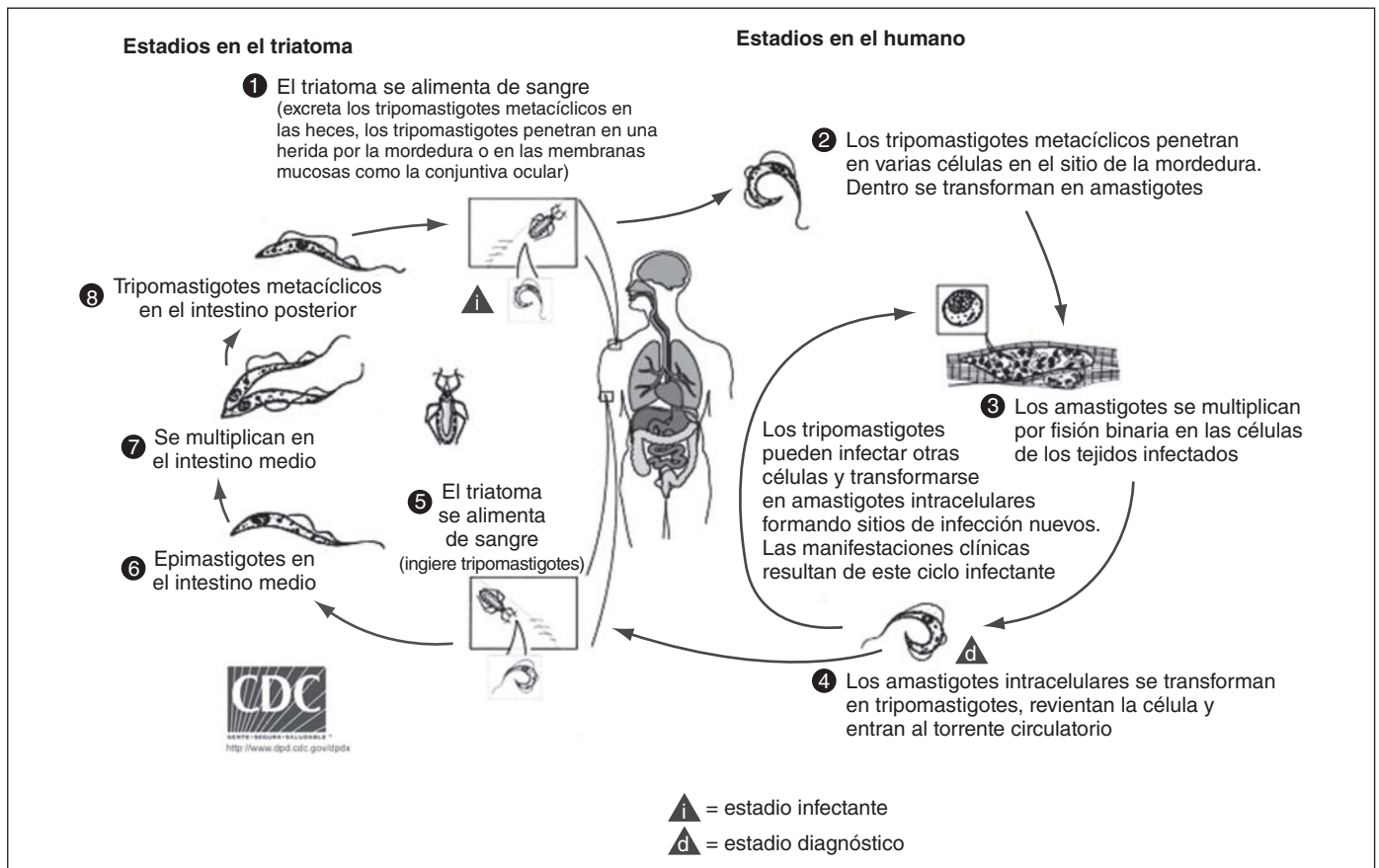


Figura 1. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*.

El ratio de transmisión congénita descrito en países latinoamericanos como Brasil, Argentina, Bolivia y Chile, varía entre el 0,7 y el 18,2%⁸. Estas diferencias pueden ser debidas al área geográfica estudiada, la heterogeneidad de los diferentes genotipos de *T. cruzi*, las diferentes metodologías utilizadas para la detección de los casos congénitos, el estado inmunológico y la fase de la enfermedad en la que se encuentra la madre.

Hasta la fecha han sido informados 10 casos de transmisión vertical en países no endémicos, 4 de los cuales han sido diagnosticados en España⁹. Sin embargo, se desconoce la incidencia real de la transmisión vertical debido a la carencia de un programa obligatorio para la detección de la infección congénita.

En áreas endémicas, la enfermedad de Chagas también puede ser contraída por alimentos o líquidos contaminados con *T. cruzi*¹⁰.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas es necesario considerar los antecedentes epidemiológicos del paciente que indiquen el posible contacto directo o indirecto con el parásito, y las evidencias clínicas, aunque más del 50% de los pacientes en fase crónica son asintomáticos. Finalmente, el diagnóstico de la infección requiere la confirmación de laboratorio mediante la detección del parásito o por serología.

Epidemiología

La enfermedad de Chagas está ampliamente distribuida desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Chile y Argentina, y afecta a 21 países de Latinoamérica. La prevalencia de dicha enfermedad varía según el área geográfica considerada, siendo el país más afectado Bolivia, con una tasa global en población general del 28,8%, y en algunas zonas puede alcanzar hasta el 45%.

En la actualidad, la OMS estima que la enfermedad de Chagas afecta, aproximadamente, entre 8 y 12 millones de personas. De estas, entre un 20 y un 30% desarrollará enfermedad grave¹¹. La enfermedad de Chagas es responsable de 12.000 muertes al año.

A causa de las complicaciones y muertes que ocasiona, la enfermedad de Chagas es la parasitosis más importante que aqueja a los países de América Latina. Sin embargo, la enfermedad de Chagas no solo es un problema de salud en América Latina, sino también en países que reciben inmigrantes infectados⁹. De todos los países europeos, España recibe el mayor número de inmigrantes de origen latinoamericano. La enfermedad de Chagas aguda es rara en España. Se han notificado varios casos de transmisión congénita¹² y de transmisión por transfusión y trasplante de órganos^{13,14}. En 2005 se inició la detección de infección por *T. cruzi* en sangre de donantes¹⁵.

La prevalencia de infecciones crónicas en España ha aumentado considerablemente en los últimos años. Los datos del censo del año 2012 indicaron que en España viven más de 1,5 millones de inmigrantes procedentes de países donde la enfermedad de Chagas es endémica¹⁶. De estos, 184.706 procedían de Bolivia.

Diagnóstico clínico

La enfermedad de Chagas pasa por 2 estadios sucesivos: una fase aguda y otra crónica¹⁷. La fase inicial de la infección dura entre 4-8 semanas y la fase crónica persiste durante toda la vida del hospedador¹⁸.

Enfermedad de Chagas aguda. En el caso de transmisión vectorial, la fase aguda aparece entre los 5 y los 14 días tras la infección. Se caracteriza por presentar parasitemia circulante detectable en sangre periférica y, en aproximadamente el 90% de los casos, ausencia de sintomatología. Si aparecen síntomas generalmente son leves e inespecíficos. Después de la penetración del parásito a través de una la-

ceración de la piel, aparece una zona indurada y eritematosa, denominada «chagoma», acompañada de linfadenopatía local. El signo de Romana, que es la manifestación clásica de la enfermedad de Chagas aguda, se manifiesta por edema indoloro bpalpebral y unilateral. Esto ocurre cuando la vía de entrada es conjuntival. Los primeros signos se acompañan de malestar general, fiebre, anorexia, y edema facial y de extremidades inferiores. También puede cursar con erupción morbiliforme, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. La miocarditis grave, aunque es poco frecuente, causa la mayor parte de las muertes en fase aguda. Los signos neurológicos son raros, pero se han comunicado casos de meningoencefalitis.

La enfermedad de Chagas congénita, aunque es una infección aguda, es frecuentemente asintomática. Los signos y síntomas son inespecíficos, pudiendo manifestarse incluso antes del nacimiento (abortos y muerte fetal), en el momento del nacimiento (bajo peso al nacer, bajo índice de Apgar y prematuridad) o en las horas o días que siguen al alumbramiento (fiebre, hepatoesplenomegalia, síndrome torácico agudo, grave afectación del estado general, etc.)⁸.

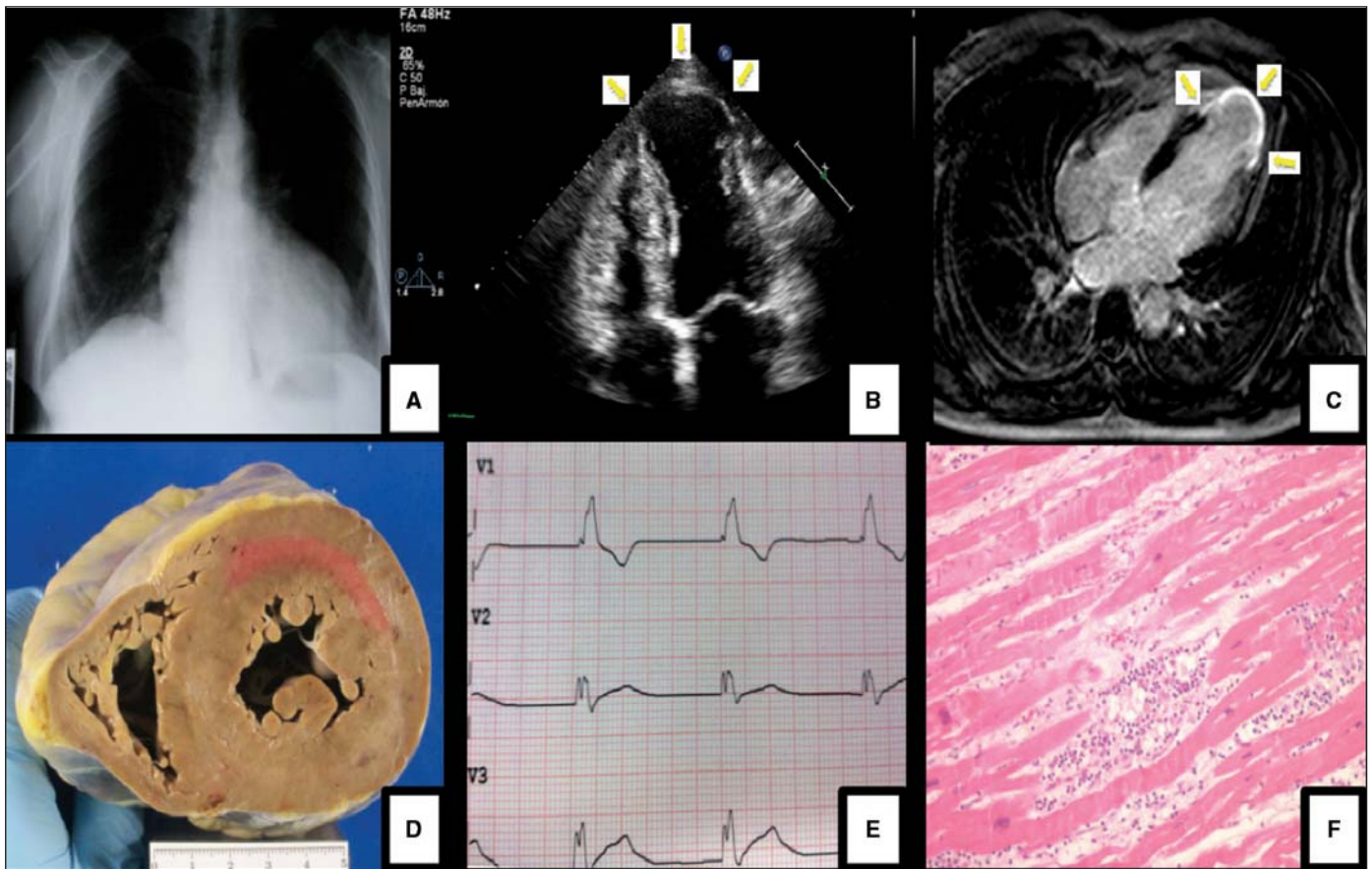
Las manifestaciones agudas de la infección por *T. cruzi* desaparecen de forma espontánea en casi todos los enfermos, dando paso a la fase indeterminada o crónica asintomática. Entre el 30 y el 40% de las personas infectadas evoluciona a formas sintomáticas durante la fase crónica. Las manifestaciones clínicas aparecen generalmente entre 10 y 30 años después de la infección inicial y pueden ser de diferente gravedad, afectando a diferentes órganos, principalmente corazón y sistema digestivo. De forma menos frecuente causa encefalitis, siendo más común en inmunodeprimidos¹⁸.

Enfermedad de Chagas crónica cardíaca. Se trata de la complicación más grave de la fase crónica de esta enfermedad. Su incidencia aumenta con la edad, el 20-30% de los pacientes desarrolla alteraciones cardíacas. Los pacientes en fase indeterminada de enfermedad de Chagas generalmente tienen un pronóstico bueno, pero pueden cambiar a un estadio avanzado con manifestaciones clínicas y letalidad considerables. La miocarditis crónica es lenta y progresiva, y una vez aparece el daño miocárdico, este tiende a empeorar. La cardiopatía chagásica crónica (CCC) se denomina también miocardiopatía dilatada al manifestarse por una cardiomegalia, a menudo visible por medio de una radiografía simple de tórax (fig. 2A). Se define como una miocarditis crónica o un estado de inflamación progresiva, que con el tiempo conduce a un cuadro de fibrosis miocárdica (fig. 2C, E y F) y que puede desencadenar espontáneamente arritmia ventricular. Los síntomas se deben a trastornos del ritmo cardíaco, cardiopatía congestiva y tromboembolias¹⁹.

La primera manifestación de esta enfermedad puede ser la muerte súbita de origen arrítmico. El alto índice de mortalidad asociado con la afectación de miocardio se puede explicar por un número de factores relacionados y no exclusivos, incluyendo la extensión del daño en miocardio, el deterioro de la función cardíaca y la presencia de arritmia ventricular. La alteración observada con mayor frecuencia en el electrocardiograma (ECG) es el bloqueo de rama derecha del haz de His (fig. 2E). Además, en algunos pacientes pueden aparecer extrasístoles ventriculares, alteración primaria de la repolarización ventricular, zonas eléctricamente inactivas, bloqueos auriculoventriculares, taquiarritmias, así como otras alteraciones de la conducción frecuentes pero no exclusivas de la CCC²⁰. La taquicardia ventricular sostenida es la única arritmia predictiva de progresión a cardiopatía maniifiesta²¹.

La miocardiopatía es causa de insuficiencia cardíaca, siendo frecuente la aparición de embolias en el cerebro u otras zonas, secundarias a trombos murales ventriculares alojados en zonas con contractilidad deprimida.

Una lesión anatómica característica, aunque relativamente infrecuente, es el desarrollo de un aneurisma en la región apical del ventrículo izquierdo debido a la sustitución del miocardio por tejido fibroso cicatricial (fig. 2B, C y F), que suele conducir a una dilatación



ventricular izquierda con el consiguiente deterioro de la función sistólica.

Para un mejor seguimiento se recomienda clasificar a los pacientes según el grado de afectación cardíaca. En 1985 Kuschnir propuso una clasificación de la cardiopatía chagásica en 4 estadios según su gravedad²². El estadio 0 incluye a pacientes con serología positiva, ECG normal, sin cardiomegalia y asintomáticos. El estadio I, pacientes con serología positiva y ECG patológico, especialmente portadores de alteraciones de conducción intraventricular y/o extrasístole ventricular, sin cardiomegalia ni insuficiencia cardíaca. El estadio II, pacientes que, además de la serología y de las alteraciones ECG, presentan cardiomegalia moderada sin síntomas ni signos de insuficiencia cardíaca. El estadio III, pacientes con insuficiencia cardíaca clínica. En la actualidad, la resonancia magnética (RM) permite la cuantificación del daño miocárdico, y es capaz de localizar con precisión las zonas de fibrosis endomiocárdicas en pacientes con cardiopatía chagásica. La fibrosis puede encontrarse en pacientes en fase indeterminada, y se puede precisar el grado de fibrosis miocárdica, la progresión desde estadios incipientes a estadios más severos de la enfermedad y determinar la correlación inversa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Con RM es posible cuantificar la fibrosis miocárdica en las etapas iniciales, incluso en los casos asintomáticos, pudiendo establecer los factores pronósticos y proporcionando una información única para la clasificación clínica de la enfermedad²³ (fig. 2C).

Enfermedad de Chagas crónica digestiva. Las manifestaciones gastrointestinales crónicas de la enfermedad de Chagas son principalmente una consecuencia de una lesión del sistema nervioso entérico

causada por la infección por *T. cruzi*. Aproximadamente un tercio de los pacientes puede desarrollar una dilatación del tubo digestivo (fig. 3B y C) (megaesófago, megaestómago, megaduodeno, megayeyuno, megaileon, megacolon) y trastornos motrices gastrointestinales, como la acalasia esofágica (fig. 3A), alteraciones del vaciado gástrico, alteración del tránsito intestinal y estasis biliar²⁴. Las complicaciones de las formas digestivas más comunes son: disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación, todas ellas debidas a un megaesófago²⁵.

La manifestación esofágica por excelencia es la acalasia chagásica y su consecuencia el megaesófago, estos son hallazgos comunes en la enfermedad de Chagas. Se trata de un trastorno motor primario del esófago asociado a la pérdida de células ganglionares en el plexo mientérico intramural, y cursa con aperistalsis del esófago y relajación anormal del esfínter esofágico inferior durante la deglución. La posibilidad de progresión de la enfermedad con el envejecimiento debe tenerse en cuenta en personas de edad avanzada. La disfagia es el primer síntoma que evoca una afección esofágica, su aparición debe sugerir una afectación esofágica incipiente.

Las manifestaciones gástricas y la dilatación del intestino delgado no son muy comunes, aunque también han sido descritas²⁶⁻²⁸.

La manifestación más común en el tracto gastrointestinal de la enfermedad de Chagas es el megacolon chagásico. El estreñimiento crónico es el principal síntoma relacionado con megacolon^{29,30}. En caso de megacolon, las manifestaciones son: dolor abdominal y estreñimiento crónico. El megacolon avanzado puede provocar obstrucción debido a la formación de vólvulos, y en caso de complicación, septicemia y muerte. Se habla de megacolon cuando en una radiografía el diámetro del sigma o del colon descendente es mayor de 6,5 cm, el del colon ascendente mayor de 8 cm o el diámetro del

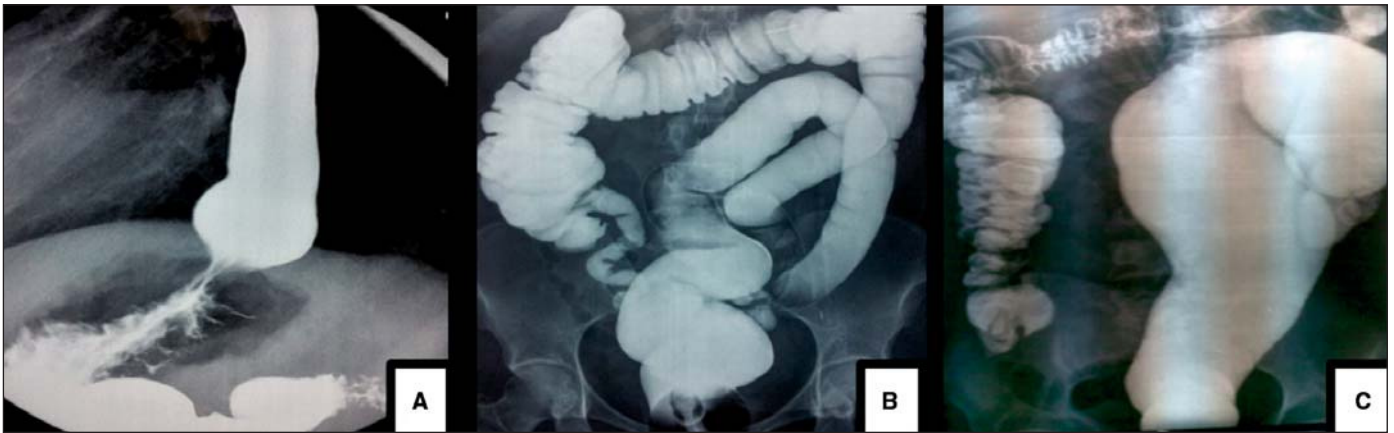


Figura 3. Enfermedad de Chagas digestiva. A) Tránsito esófago-gastrointestinal en paciente con acalasia esofágica. Enema opaco mostrando dolichocolon (B) y megasygmo (C).

ciego superior a los 12 cm. El megacolon se da en el 6,3% de los pacientes con enfermedad de Chagas³¹. Las alteraciones digestivas se dan en menor frecuencia y menor gravedad que las alteraciones cardíacas, aunque suponen un gran sufrimiento para las personas afectadas, con un importante deterioro de su calidad de vida.

Las manifestaciones en vesícula biliar y conductos biliares en la enfermedad de Chagas son frecuentes. Varios investigadores coinciden en que la incidencia de coledocitis es mayor en pacientes con enfermedad de Chagas^{32,33}. Pinotti et al³⁴ informaron de una incidencia del 8,4% de litiasis biliar en pacientes con megacolon chagásico. La reducción en el número de neuronas en la pared de la vesícula biliar podría estar en el origen del aumento de prevalencia del megacóndoco y megavesícula en esta enfermedad^{33,35}.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas reviste unas características especiales debido a que las técnicas empleadas para determinar la infección varían según la etapa en la que se encuentre el paciente.

La primera fase de la enfermedad, la fase aguda, se caracteriza por una parasitemia elevada, detectable por medios parasitológicos directos. La parasitemia desciende paulatinamente y se instaura la fase crónica (asintomática o sintomática), fase en la cual la parasitemia persiste, pero es difícilmente detectable. En esta fase hay una elevada producción de anticuerpos específicos de tipo IgG (inmunoglobulinas G) que son fácilmente detectables por técnicas serológicas. Estos anticuerpos, en la mayoría de los pacientes, estarán presentes durante toda la vida.

Diagnóstico parasitológico. Durante la fase aguda de la enfermedad hay numerosos parásitos en sangre periférica y es posible detectarlos mediante pruebas parasitológicas directas³⁶.

La observación mediante microscopía directa de sangre periférica en fresco, entre portaobjetos y cubreobjetos, permite distinguir fácilmente la presencia del parásito debido a sus rápidos movimientos entre las células sanguíneas³⁷.

Las extensiones de sangre periférica y la gota gruesa, adecuadamente teñidas, permiten observar las características morfológicas del parásito. Cuando el nivel de parasitemia es bajo, sin embargo, es necesario usar técnicas de concentración, como el método de Strout³⁸ o el microhematocrito³⁹ en los recién nacidos.

Con el examen en fresco se logra detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda. Con los métodos de concentración, ese porcentaje se eleva a más del 95%, siempre que no hayan transcurrido más de 30 días desde el inicio de los síntomas⁴⁰.

El xenodiagnóstico y el hemocultivo (disponibles solo en laboratorios especializados) son métodos clásicos, cuya sensibilidad depende del grado de parasitemia del paciente. En la actualidad se dispone de un xenodiagnóstico artificial, que se puede recomendar en lugar del xenodiagnóstico habitual, ya que la sensibilidad es la misma que con el xenodiagnóstico tradicional y se evita la exposición directa del paciente al triatómino. Ambos métodos, además de su interés diagnóstico, son herramientas de gran utilidad para el aislamiento de cepas de *T. cruzi* y posteriores estudios de genética de poblaciones. Otra opción para la detección de *T. cruzi* es la inoculación en ratones, aunque se emplea fundamentalmente en investigación.

En los últimos años, la detección de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha convertido en una alternativa; aunque su realización requiere un tiempo superior al empleado en la observación directa, es inferior al necesario para detección de la presencia del parásito mediante xenodiagnóstico y hemocultivo. Existen numerosas dianas moleculares que permiten la detección específica de *T. cruzi*. En diagnóstico, las dianas más utilizadas son la región variable del ADN del minicírculo del kinetoplasto y la secuencia repetida de 195 pares de bases del ADN satélite. Como ambas se encuentran representadas en un número de copias muy similar (10^4 copias), las diferencias en el límite de detección dependen de la optimización de cada reacción. Sin embargo, la sensibilidad también depende del grado de parasitemia del paciente. Un resultado positivo mediante PCR confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta, siendo necesario realizar pruebas serológicas^{41,42}.

La PCR cuantitativa en tiempo real todavía no se utiliza mucho en el diagnóstico habitual debido a que la determinación de la carga parasitaria es útil, principalmente, en la etapa aguda y en el seguimiento de infecciones experimentales.

Diagnóstico serológico. El diagnóstico serológico se basa en la determinación de IgG anti-*T. cruzi*. Se denomina convencional cuando se emplea como antígeno todo el parásito (inmunofluorescencia indirecta [IFI]) o una mezcla compleja de antígenos de parásito (hemaglutinación indirecta [HAI], ensayos inmunoenzimáticos [ELISA]). El diagnóstico serológico es no convencional cuando los antígenos son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos³⁶.

Entre los diferentes métodos comerciales disponibles, los más empleados son la HAI, la IFI y los ELISA.

Actualmente, no hay un "patrón de oro" que alcance el 100% de sensibilidad y especificidad, por lo que el diagnóstico serológico de certeza se basa en la concordancia de, al menos, 2 técnicas de distinto principio y antígeno³⁶. Cuando los resultados son discordantes es necesario realizar otras pruebas de confirmación y diagnóstico dife-

rencial con otras enfermedades que pueden producir reacciones falsamente positivas.

Debido al antígeno empleado en estas técnicas convencionales es frecuente encontrar reacciones cruzadas con otros tripanosomátidos, como *Leishmania* spp. o *Trypanosoma rangeli*^{43,44}. Otro de los inconvenientes de la serología convencional es la falta de capacidad para evaluar a los pacientes tras el tratamiento, ya que los anticuerpos detectados son de larga duración y la seroconversión no ocurre hasta pasados varios años después del tratamiento⁴⁵.

Con el fin de aumentar la especificidad del diagnóstico serológico y evitar la reactividad cruzada se emplean, cada vez más, técnicas ELISA que utilizan proteínas recombinadas, antígenos purificados o péptidos sintéticos como antígeno. Recientemente se han descrito péptidos sintéticos que son reconocidos de forma específica por los sueros de los pacientes con enfermedad de Chagas y tendrían utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento a corto plazo⁴⁶. Otros marcadores permiten, además del diagnóstico, el conocimiento del estado del paciente. Así, los títulos de anticuerpos frente al epítipo 3973 son mayores en los pacientes en fase crónica sintomática (alteraciones cardíacas o digestivas) que en fase crónica asintomática⁴⁷.

Cribado y diagnóstico de pacientes en países no endémicos

El procedimiento que seguiremos será diferente en función de la situación ante la que nos encontremos.

Donantes de sangre y/o de órganos y tejidos. Desde septiembre de 2005, la legislación española en el Real Decreto 1088/2005¹⁵ establece la necesidad de realizar un cribado universal en todos los donantes con riesgo de estar infectados por *T. cruzi*, entre los que se incluye a personas nacidas en áreas endémicas, nacidas de madre nativa de zona endémica, y los que han recibido una transfusión o han pasado largos períodos (1 mes o más en áreas rurales, principalmente) en área endémica.

Además, el 14 de marzo de 2008 se publicó el Plan Nacional de Sangre de Cordón, donde se recogen las mismas recomendaciones para todo potencial donante.

Para la realización del cribado se recomienda un test con alta sensibilidad (ELISA)³⁶.

Transmisión congénita. Debido a la posibilidad de transmisión vertical, y a que la enfermedad de Chagas congénita es asintomática en más del 90% de los casos, sería recomendable realizar una prueba serológica convencional a las gestantes procedentes de zona endémica y, en caso de resultado positivo, confirmarlo mediante otro método serológico convencional. En los niños de madres seropositivas, las pruebas serológicas convencionales no son útiles para realizar un diagnóstico temprano de Chagas congénito, ya que las IgG anti-*T. cruzi* en el recién nacido durante los primeros 6-9 meses de vida pueden ser de origen materno, y la detección de anticuerpos IgM no ofrece resultados satisfactorios^{48,49}. Por esto, además de la serología, siempre que sea posible se deben realizar pruebas parasitológicas como el microhematocrito o la PCR. La presencia del parásito y/o una PCR positiva para *T. cruzi* en sangre del recién nacido es criterio diagnóstico de Chagas congénito.

Determinadas comunidades autónomas (Comunidad Valenciana y Cataluña) ya realizan el cribado de la enfermedad de Chagas en gestantes procedentes de zona endémica, o están en trámites de modificar los protocolos que regulan dichos controles del embarazo^{50,51}.

Confirmación de sospecha clínica. El diagnóstico de enfermedad de Chagas se realizará con ensayos que posean una alta especificidad para evitar falsos positivos; para ello utilizaremos 2 tests serológicos convencionales. Si el resultado entre ambas técnicas es discordante se realizará un tercer test, convencional o no convencional³⁶.

Manejo terapéutico y seguimiento en pacientes con enfermedad de Chagas

Tratamiento de los síntomas cardíacos

La cardiopatía chagásica comparte las indicaciones terapéuticas de otras miocardiopatías de distinto origen. Los pacientes pueden precisar diuréticos para los síntomas congestivos. Está indicado el bloqueo neurohormonal con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta y antialdosterónicos, en función del grado de afectación y la clase funcional⁵². El trasplante cardíaco es también una opción terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria.

Al ser muy frecuentes los fenómenos trombóticos y embólicos en los pacientes con enfermedad de Chagas, en algunos casos puede ser útil el uso de fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes para la prevención de los accidentes tromboembólicos.

El deterioro del sistema de conducción y las bradiarritmias pueden precisar de la implantación de marcapasos. En pacientes con arritmias ventriculares complejas o disfunción sistólica severa puede considerarse el implante de un dispositivo cardioversor-desfibrilador. En caso de arritmias ventriculares frecuentes, el antiarrítmico de elección es la amiodarona y, asimismo, puede considerarse la ablación por radiofrecuencia del sustrato anatómico⁵³. El dolor anginoide debe ser diferenciado del causado por una cardiopatía isquémica asociada y tratarlo en consecuencia.

A todos estos pacientes se les debe derivar a un especialista en cardiología y a un centro especializado en enfermedades importadas. La derivación del paciente debe estar coordinada por su médico de familia, que es quien valorará inicialmente al paciente.

Tratamiento de los síntomas digestivos

Una vez que la enfermedad ha progresado, no existen fármacos eficaces y el tratamiento tiene como objetivo la reducción de los síntomas. El esófago chagásico puede responder a los nitratos, a la dilatación con balón o, en última instancia, a la miotomía a nivel de la unión gastroesofágica. En ambos casos, el tratamiento es paliativo, con un objetivo de disminuir la presión del esfínter esofágico, mejorar el vaciado esofágico y el alivio de los síntomas, como la disfagia, la odinofagia y el reflujo gastroesofágico^{54,55}. El tratamiento del megacolon chagásico es eminentemente quirúrgico⁵⁶.

Tratamiento antiparasitario

Los fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas son: nifurtimox y benznidazol, cuya actividad anti-*T. cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de 3 décadas⁵⁷. El resto de fármacos, cuya utilidad es discutida para tratar la enfermedad de Chagas aguda, como el alopurinol, el fluconazol o el itraconazol, se han estudiado en animales de laboratorio y, en menor medida, en humanos⁵⁸.

En los países de América Latina se considera al benznidazol como el fármaco más indicado, y es el único autorizado en España. Se trata de un medicamento no disponible en farmacia y debe tramitarse su obtención a través de medicación extranjera.

La dosis oral recomendada para el benznidazol es de 5 a 7 mg/kg/día en 2 o 3 tomas durante 60 días en adultos⁵⁹. En niños de 1 a 10 años se administran 10 mg/kg de peso y día en 2 dosis durante 60 días. En el tratamiento con nifurtimox, la dosis diaria aconsejada para el adulto es de 8 a 10 mg/kg, para los adolescentes es de 12,5 a 15 mg/kg y para los niños de 1 a 10 años es de 15 a 20 mg/kg. El fármaco se administra por vía oral en 4 tomas diarias durante 90 a 120 días⁵⁹.

Una de las limitaciones del tratamiento de la enfermedad de Chagas es la alta tasa de efectos adversos asociada a estos fármacos.

Las reacciones adversas son una causa frecuente de suspensión del tratamiento, pudiendo presentarse hasta en el 40% de los pacientes tratados con benznidazol⁶⁰ y el 61% de los tratados con nifurtimox⁶¹.

Algunos efectos adversos del benznidazol son: neuropatía periférica, reacciones cutáneas más o menos severas y granulocitopenia. Los efectos secundarios habituales del nifurtimox son: dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito y pérdida de peso. Las posibles reacciones neurológicas son: inquietud, desorientación, pérdida de memoria, insomnio, espasmos, parestesias, polineuritis y convulsiones, que desaparecen al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

El tratamiento temprano de la enfermedad de Chagas congénita presenta una buena repuesta terapéutica, con índices de curación cercanos al 100%. Ambos fármacos son activos en la fase aguda, y ayudan a controlar la enfermedad y disminuyen la probabilidad de paso a la cronicidad⁶²⁻⁶⁴. En la actualidad se desconoce la eficacia del tratamiento durante la fase crónica de la infección. El criterio de "cura" es la negativización de las pruebas serológicas⁶⁵. Sin embargo, la negativización de los títulos de anticuerpos en los pacientes crónicos no ocurre antes de 8 o 10 años después del tratamiento y en una proporción de pacientes no superior al 15%⁴⁵. Por tanto, es necesario el estudio de nuevos marcadores que permitan determinar la disminución de la carga parasitaria o la eliminación completa del parásito después del tratamiento.

Recientemente, estudios realizados en zona no endémica han puesto de manifiesto la utilidad de la PCR para estudiar la respuesta al tratamiento en pacientes crónicos así como la detección temprana de fallos terapéuticos. Se ha observado una rápida reducción de la parasitemia, determinada mediante PCR, tras 1 año de seguimiento en los pacientes crónicos tratados con benznidazol, a pesar de que no se apreciaron cambios significativos en el título de anticuerpos. En dicho estudio, el 6,9% de los pacientes tratados volvió a presentar un resultado de PCR positivo después de la farmacoterapia, indicando que los parásitos no habían sido eliminados por completo⁶⁶. Igualmente, los antígenos recombinantes de *T. cruzi*, KMP11, PFR2, Tgp63 y HSP70, reconocidos de forma específica por los sueros de los pacientes con enfermedad de Chagas, han sido propuestos para monitorizar la respuesta al tratamiento con benznidazol. Y se ha observado una rápida disminución en la reactividad de los sueros frente a dichos antígenos después del tratamiento⁴⁶.

El consenso actual es tratar con benznidazol o nifurtimox a toda persona infectada con *T. cruzi* hasta los 18 años de edad. El tratamiento debe ofrecerse a los adultos de 19-50 años que no presenten cardiopatía chagásica avanzada y es opcional en los pacientes mayores de 50 años, debido a que el beneficio del tratamiento no ha sido demostrado en esta población (tabla 1)⁶⁷.

El tratamiento de las mujeres en edad fértil parece ser una vía eficaz para la prevención de la transmisión congénita. Recientes estudios ponen de manifiesto que entre la descendencia de las madres que, tras haber sido tratadas, presentan un resultado de PCR negativo durante el embarazo no ocurre transmisión vertical⁶⁸.

Prevención

Debido a la escasa eficacia del tratamiento farmacológico y a la inexistencia de una vacuna, el control de la transmisión por *T. cruzi* en países endémicos depende necesariamente de la disminución de la población domiciliar del vector a través de los programas de fumigación con insecticidas, mejoras de las condiciones de la vivienda y sensibilización de las personas vulnerables. Estas medidas y el cribado serológico de donantes de sangre han disminuido de manera notable la transmisión del parásito en muchos países endémicos. Es aconsejable que los turistas y cooperantes en zonas rurales de países endémicos no duerman en casas con condiciones de riesgo. Las mosquiteras y los repelentes de insectos son útiles para impedir la transmisión de la enfermedad.

Tabla 1

Recomendaciones para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas según la edad del paciente, la fase y la forma clínica de la enfermedad

Siempre se debe ofrecer tratamiento
Infección aguda por <i>Trypanosoma cruzi</i>
Infección congénita inicial por <i>T. cruzi</i>
Los niños ≤ 12 años con infección crónica por <i>T. cruzi</i>
Los niños de 13-18 años con infección crónica por <i>T. cruzi</i>
Reactivación de <i>T. cruzi</i> en pacientes VIH/sida u otra inmunosupresión
Por lo general se debe ofrecer tratamiento
Mujeres en edad fértil
Adultos de 19-50 años con forma indeterminada o con cardiopatía leve a moderada (Kuschnir grados 0, I o II)
Tratamiento inminente con inmunosupresores
Tratamiento opcional
Los adultos de edad > 50 años y sin cardiomiopatía avanzada (Kuschnir grados 0, I o II)
Los pacientes con enfermedad de Chagas gastrointestinal, pero sin avanzada miocardiopatía
En general no se debe ofrecer tratamiento
Miocardiopatía chagásica avanzada con insuficiencia cardíaca congestiva (Kuschnir grado III)
Megaesófago con un deterioro significativo de la deglución
Nunca se les debe ofrecer tratamiento
Durante el embarazo
Insuficiencia renal grave o hepática

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Bern et al⁶⁷.

A causa del aumento en Europa de la inmigración procedente de zonas endémicas, especialmente en España, esta enfermedad se ha convertido en los últimos años en una enfermedad emergente y cobra importancia por el potencial problema de salud pública que representa. Debido al poco conocimiento que existe acerca de esta enfermedad es muy importante para los técnicos de salud disponer de información práctica sobre ella, conocer su distribución mundial. La identificación de las personas infectadas permitiría hacer un seguimiento electrocardiográfico periódico con el fin de identificar perturbaciones de mal pronóstico del ritmo cardíaco y derivar dichos pacientes a un especialista.

Otra motivación del cribado es la posibilidad de transmisión congénita. La transmisión congénita puede ocurrir de una generación a otra, lo cual permite la propagación incontrolada de la enfermedad de Chagas en área no endémica. De este modo resulta fundamental el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres en edad fértil como medida de prevención de la transmisión vertical del parásito a sus descendientes, así como la identificación de factores de riesgo en gestantes chagásicas y factores inmunológicos de diagnóstico precoz y pronóstico de la enfermedad de Chagas en recién nacidos de madres infectadas. La prevención y la detección temprana de la principal vía de transmisión de *T. cruzi* en áreas no endémicas probablemente contribuirá a la erradicación de la enfermedad de Chagas.

Agradecimientos

A la Dra. Carmen Torres, del Instituto de Medicina Legal de Murcia, por las imágenes proporcionadas.

Financiación

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa de Centros de Enfermedades Tropicales (RICET) ref: RD06/0021/1007.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. Bull Soc Pathol Exot. 1996;2:304-7.
- Mathers CD, Ezzati M, López AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. PLoS Negl Trop Dis. 2007;1:e114.
- Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med. 2007;357:1018-27.
- Brener Z. Biology of *Trypanosoma cruzi*. Annu rev Microbiol. 1973;27:347-82.
- Deane LM. Animal reservoirs of *Trypanosoma cruzi* in Brazil. Rev Bras Malariol Doencas Trop. 1964;16:27-48.
- Schmunis GA. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94 Suppl 1:93-101.
- Torrío F, Alonso-Vega C, Suárez E, Rodríguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. Am J Trop Med Hyg. 2004;70:201-9.
- Carlier Y, Truysens C. Maternal-Fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*, one hundred years of research. En: Telleria J, Tibayrenc M, editors. American trypanosomiasis Chagas disease. UK, USA: Elsevier; 2010. p. 539-81.
- Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Trop. 2010;115:22-7.
- Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. J Infect Dis. 2010;201:1308-15.
- Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. TDR/GTC/09. Buenos Aires: Organización Mundial de la Salud; 2005.
- Carrilero B, Quesada JJ, Alfayate S, Segovia M. Congenital Chagas disease in a newborn of a Bolivian mother. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:486-7.
- Pérez de Pedro I, Martín Rico P, Santamaría Fernández S. Enfermedad de Chagas transfusional. Enfermedades Emergentes. 2008;10:42.
- Villalba R, Fornés G, Álvarez MA, Román J, Rubio V, Fernández M, et al. Acute Chagas disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. Clin Infect Dis. 1992;14:594-5.
- Real decreto 1088/2005 por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE. 2005;31288-304.
- INE: Instituto Nacional de Estadística [consultado 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np710.pdf>
- Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001;1:92-100.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375:1388-402.
- Salomone O. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa. Rev Esp Cardiol. 2003;56:333-4.
- Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. Rev Esp Cardiol. 2007;60:285-93.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progresión. Rev Esp Cardiol. 2005;58:1037-44.
- Kuschnir E, Sgammmini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. Arq Bras Cardiol. 1985;45:249-56.
- Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1553-8.
- Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas disease. Am J Gastroenterol. 1998;93:884-9.
- Rezende J. Diagnóstico de las manifestaciones digestivas de la enfermedad de Chagas. Enfermedades Emergentes. 2007;9:22-7.
- Lopasso FP, Pinto PE Jr, Gama-Rodrigues JJ. Estudo do esvaziamento gástrico de partículas sólidas digeríveis na gastropatia chagásica crônica. GED. 1985;4:72-8.
- Troncon LE, Aprile LR, Oliveira RB, Iazigi N. Abnormally rapid gastric emptying of an isosmotic liquid meal in patients with megaduodenum. Dig Dis Sci. 2000;45:2145-50.
- Aprile LR, Troncon LE, Meneghelli UG, Oliveira RB. Small bowel bacterial overgrowth syndrome in chagasic megajejunum: Report of 2 cases. Arq Gastroenterol. 1995;32:71-8.
- Meneghelli UG. Chagas disease: A model of denervation in the study of digestive tract motility. Braz J Med Biol Res. 1985;18:255-64.
- Lopes ER, Rocha A, Meneses AC, Lopes MA, Fatureto MC, Lopes GP, et al. Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triângulo Mineiro from 1954 to 1988. Rev Soc Bras Med Trop. 1989;22:211-5.
- Castro C, Hernández EB, Rezende J, Prata A. Radiological study on megacolon cases in an endemic area for Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2010;43:562-6.
- Oliveira LC, Nascimento RS, Rocha A, Gonçalves EG, Silva JM, Oliveira VA, et al. Cholelithiasis in chronic Chagas disease patients. Arq Gastroenterol. 1997;34:222-6.
- Palmero HA, Caero TF, Iosa DJ, Bas J. Increased prevalence of cholelithiasis in chronic Chagas disease. Medicina (Buenos Aires). 1982;42:47-50.
- Pinotti HW, Raia A, Bettarello A, Conte VP. Ocorrência de coleditiase em portadores de megaesôfago chagásico. Estudo comparativo com não chagásicos. Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1980;35:21-4.
- Rocha A, Almeida H, Teixeira VPA, Silva AM. Prevalência da coleditiase em chagásicos crônicos necropsiados no Triângulo Mineiro – correlação com o megaesôfago, o megacôlon e a insuficiência cardíaca. Arquivos de Gastroenterologia. 1985;22:3-6.
- Organización Mundial de la Salud, Technical Reports Series 905. Ginebra: Suiza; 2002. p. 1-109.
- Vega Chirinos S, Náquira Velarde C. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la trypanosomiasis americana (enfermedad de Chagas). Madrid: Ministerio de Salud; 2006.
- Strout RG. A method for concentrating hemoflagellates. J Parasitol. 1962;48:100.
- Freilij H, Muller L, González-Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease. J Clin Microbiol. 1983;18:327-30.
- Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. En: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M, editores. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 344-78.
- Britto C, Cardoso MA, Wincker P, Morel CM. A simple protocol for the physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1993;88:171-2.
- Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:122-35.
- Frank FM, Fernández MM, Taranto NJ, Cajal SP, Margni RA, Castro E, et al. Characterization of human infection by *Leishmania* spp. in the Northwest of Argentina: immune response, double infection with *Trypanosoma cruzi* and species of *Leishmania* involved. Parasitology. 2003;126:31-9.
- Ramírez LE, Lages-Silva E, Alvarenga-Franco F, Matos A, Vargas N, Fernandes O, et al. High prevalence of *Trypanosoma rangeli* and *Trypanosoma cruzi* in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil. Acta Trop. 2002;84:189-98.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, et al. A long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. Ann Intern Med. 2006;144:724-34.
- Fernández-Villegas A, Pinazo MJ, Marañón C, Thomas MC, Posada E, Carrilero B, et al. Short-term follow-up of chagasic patients after benznidazole treatment using multiple serological markers. BMC Infect Dis. 2011;11:206.
- Thomas MC, Fernández-Villegas A, Carrilero B, Marañón C, Saura D, Noya O, et al. Characterization of an immunodominant antigenic epitope from *Trypanosoma cruzi* as a biomarker of chronic Chagas disease pathology. Clin Vaccine Immunol. 2012;19:167-73.
- Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects. Clin Infect Dis. 1995;21:551-5.
- Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. Trop Med Int Health. 2000;5:293-301.
- Barona-Vilar C, Giménez-Martí MJ, Fraile T, González-Steinbauer C, Parada C, Gil-Brusola A, et al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain). Epidemiol Infect. 2011;1:1-8.
- Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A. The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. Euro Surveill. 2011;16.
- Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lázzari JO, et al. Efficacy of amiodarone during long term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. Am Heart J. 1984;107:656-65.
- Sosa E, Scalabrini A, Rati M. Successful catheter ablation of the «origin» of recurrent ventricular tachycardia in chronic chagasic heart disease. J Electrophysiol. 1987;1:58-61.
- Ahmed A. Achalasia: What is the best treatment? Ann Afr Med. 2008;7:141-8.
- Campos GM, Vittinghoff E, Rabi C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2009;249:45-57.
- Sousa AG, Esper FE. Tratamento cirúrgico do megacolo adquirido. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia. 1985;12:13-7.
- Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102 Suppl 1:95-7.
- Muñoz MJ, Murcia L, Segovia M. The urgent need to develop new drugs and tools for the treatment of Chagas disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:5-7.
- Abramowicz M, editor. Drugs for Parasitic Infections. New Rochelle (NY): The Medical Letter; 2004.
- Carrilero B, Murcia L, Martínez-Lage L, Segovia M. Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country. Rev Esp Quimioter. 2011;24:123-26.
- Murcia L, Carrilero B, Viñas PA, Segovia M. Nifurtimox chemotherapy: collateral effects in treated *Trypanosoma cruzi* infected patients. Rev Esp Quimioter. 2012;25:1-3.
- De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet. 1996;348:1407-13.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg. 1998;59:526-9.
- Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. A etiologic treatment of congenital Chagas disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. J Antimicrob Chemother. 2003;52:441-9.

65. Cançado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl 1:331-5.
66. Murcia L, Carrilero B, Muñoz MJ, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas disease: a prospective study in a non-disease-endemic country. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1759-64.
67. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:2171-81.
68. Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Dávila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a non-endemic country. *Clinical Infectious Diseases* 2012; doi:10.1093/cid/cis910.