

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Epidemiología

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana (EC) es una parasitosis que pertenece al grupo de enfermedades desatendidas u olvidadas. Esta enfermedad debe su nombre al médico brasileño Carlos Chagas^(1,2).

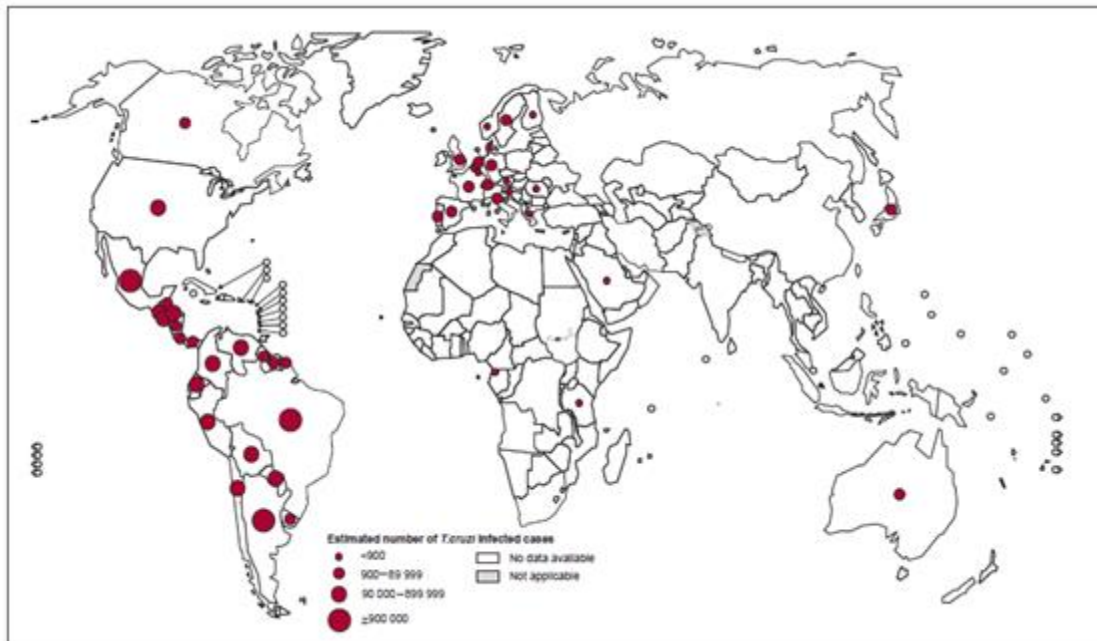


Figura 1. Mapa de distribución de la EC en el mundo (OMS, 2018)⁽⁴⁾.

Originariamente se distribuía principalmente por América Latina (Sudamérica y Centroamérica sobre todo), donde tiene lugar la transmisión vectorial, aunque hoy en día por los fenómenos migratorios se ha extendido a buena parte del mundo⁽¹⁾.

Se estima que solo en el continente americano existe una incidencia anual de 30.000 casos, una prevalencia entre 6-7 millones de personas infectadas y 75 millones en riesgo y, aproximadamente doce mil muertes anuales. Actualmente Bolivia presenta el mayor número de casos confirmados de EC⁽²⁻⁴⁾.

1.2. El Parásito

El parásito es un protozoo que pertenece a la clase Kinetoplástida y a la familia *Trypanosomatidae*⁽⁵⁾.

Trypanosoma cruzi forma parte de un grupo heterogéneo de cepas y estirpes que explican la variedad de manifestaciones clínicas de la EC y las diferencias geográficas de morbimortalidad. Las distintas cepas se distinguen según parámetros epidemiológicos, patogénicos, de respuesta a tratamiento, en bioquímica o en inmunogenicidad^(6,7).

Generalmente se dividen en dos grupos I y II. *T. cruzi* I está ampliamente distribuido en su ciclo selvático, y no se encuentra fácilmente en los países americanos del cono sur, sin embargo, es prácticamente la única cepa causante de la enfermedad en humanos en el norte de la región amazónica además parece presentar menos resistencias a los fármacos tripanocidas. *T. cruzi* II se subdivide en cinco subclases discretas: II-a, II-b, II-c, II-d y II-e. Está ampliamente distribuido Brasil y Argentina y además está asociado al vector *Triatoma infestans*. Este grupo parece haber desarrollado mayor resistencia a la farmacoterapia^(7,8).

Ambos grupos están asociados con las lesiones cardíacas en humanos, sin embargo, parece ser que únicamente *T. cruzi* II se asocia con las lesiones en el tracto digestivo (megaesófago y megacolon)⁽⁷⁾.

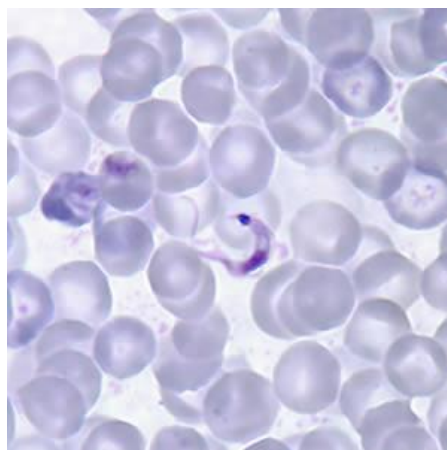


Figura 2. Tripomastigote de *Trypanosoma cruzi* en muestra de sangre con tinción de GIEMSA⁽⁶³⁾.

1.3. Vector

Los vectores de la EC son insectos de la subfamilia *Triatominae* (Familia *Reduviidae*), que son obligatoriamente hematófagos durante todo su ciclo de vida⁽⁹⁾.

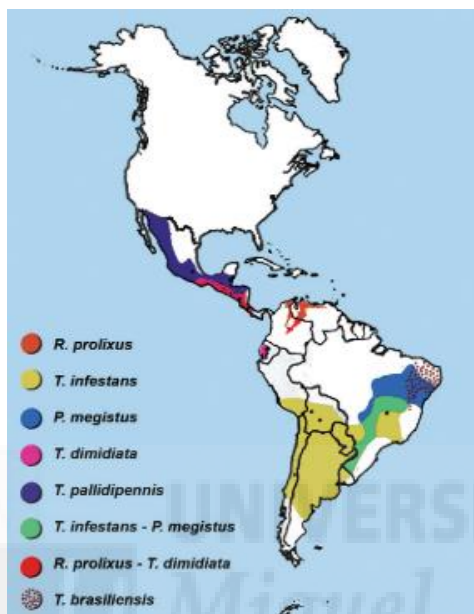


Figura 3. Distribución geográfica de los vectores más importantes en la Enfermedad de Chagas (Dr. R. Salvatella, PAHO, Uruguay)⁽¹¹⁾.

Existen aproximadamente 136 especies capaces de transmitir la EC y éstas se encuentran ampliamente distribuidas por todo el continente americano, aunque la gran mayoría tienen hábitat salvaje y son distintas especies de mamíferos los que se integran en su ciclo. Sin embargo, las especies más significativas en cuanto a la transmisión pertenecen a los géneros *Rhodnius sp.*, *Triatoma sp.* y *Panstrongylus sp.* ya que son los que se observan en entornos domésticos^(10,11).

Debido a la amplia distribución geográfica vectorial, se han distinguido distintos modos de transmisión⁽¹²⁾:

- **Ciclo selvático:** es una importante enzootia, ya que los reservorios son distintas especies de mamíferos que tanto ellos como el vector, se encuentran en zonas no habitadas por el ser humano⁽¹⁰⁾.

- **Ciclo peridoméstico:** a partir del ciclo selvático surgió este, ya que el vector se alimenta de la sangre de animales domésticos en áreas que rodean viviendas⁽¹⁰⁾.

Ciclo doméstico: ciertas especies de triatominos se han adaptado a las viviendas humanas, sobre todo, de ámbito rural. Por esta adaptación, la transmisión de la EC ha evolucionado hacia una antropozoonosis, donde el ser humano se ha convertido en un reservorio del parásito. Estos ciclos se encuentran en equilibrio, y están estrechamente relacionados entre sí⁽¹⁰⁾.

1.4. Transmisión y ciclo biológico

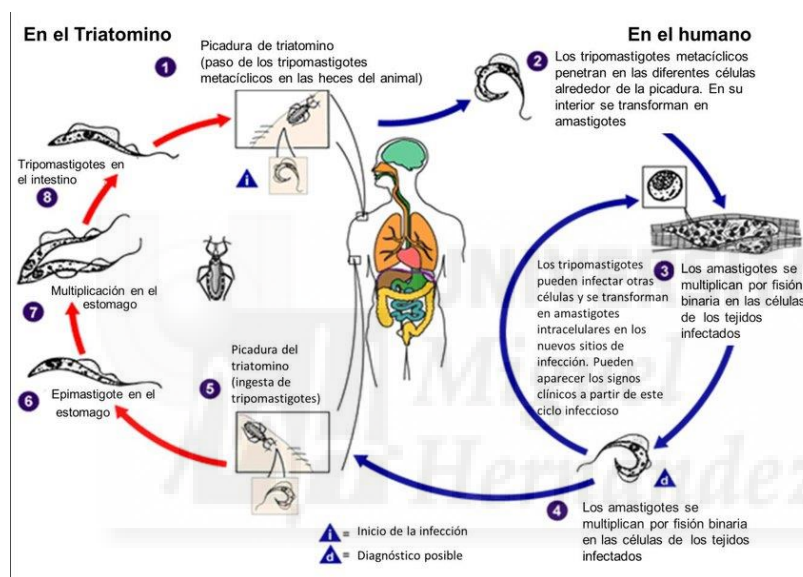


Figura 4. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* (CDC) ⁽⁶⁴⁾.

Se trata de un ciclo diheteroxeno en el que, en primer lugar, el vector pica a un mamífero infectado con tripomastigotes (la forma parasitaria flagelada de reproducción sexual) que se encuentran en el torrente circulatorio. Estos, debido a la capacidad pleomórfica del parásito, adquieren la forma de epimastigote en el tracto gastrointestinal de la vinchuca⁽¹³⁾.

En el intestino del vector ocurre el paso de tripomastigote a epimastigote, pasando por una fase intermedia conocida como esferomastigote. Finalmente, dentro del vector también, se produce el proceso de metaciclogénesis que da lugar a tripomastigotes metacíclicos, que son la forma flagelada, infectiva y de

reproducción sexual. Todo el proceso de diferenciación se lleva a cabo en el intestino, por lo que en el vector ambas formas parasitarias están libres^(13,14).

Un vector infectado procede a picar a un humano sano, lo que produce que la vinchuca se llene de sangre y defeque al lado de la zona de la picadura. Al rascarse, el hospedador provoca la autoinoculación directa de los tripomastigotes metacíclicos en el torrente circulatorio. La forma de tripomastigote se encuentra en sangre periférica de forma libre, sin embargo, en el ser humano va a migrar a distintos tejidos (esófago, colon o miocardio), donde se llevará a cabo la reproducción intracelular del *T. cruzi* en su forma de amastigote (sin flagelo), de forma asexual por fisión binaria. Una vez que se haya multiplicado, vuelve a salir al torrente sanguíneo en forma de tripomastigote^(13,14).

Este es el ciclo biológico de la transmisión vectorial, la cual tradicionalmente ha predominado, sobre todo en personas que habitan en estructuras donde los vectores se han vuelto domiciliarios. Sin embargo aparecen otros modos de transmisión secundarios^(12,14-17):

- Transmisión vertical por vía transplacentaria, a través de madres infectadas.
- Transmisión parenteral: transfusiones de sangre en pacientes no cribados, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y trasplantes de órganos.
- Transmisión oral resultante de ingerir comida o bebida infectada con parásitos.
- Transmisión por accidentes de laboratorio.

1.5. Clínica

La EC en primer lugar presenta una **fase aguda**. Esta puede acontecer en cualquier edad y tiene un curso mayormente asintomático. La fase aguda incluye síntomas como fiebre autolimitada, inflamación en la zona de inoculación (chancro de inoculación o chagoma), edema unilateral palpebral (signo de Romaña), linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. La fase aguda dura de 4-8 semanas y la parasitemia puede detectarse en suero hasta las 8

semanas, aproximadamente. La mortalidad de la fase aguda es del 10% debido a fallo cardiaco, meningitis o encefalitis^(7,18).



Figura 4. Edema unilateral palpebral o signo de Romaña (fuente CDC) ⁽⁶⁵⁾.

A continuación, se evoluciona hacia la **fase crónica** de la enfermedad, ya que los individuos infectados se vuelven reservorios de la enfermedad, aquí disminuye la parasitemia debido a la migración del tripanosoma a los órganos y no hay lesiones significativas en los órganos. Tras esta fase, un tercio de los pacientes no tratados llegan a desarrollar la cardiomiopatía chagásica crónica, en los que el 56% de los pacientes presentarán fallo cardiaco y el 38,5% de estos acaban en muerte. Sin embargo, muchos pacientes son asintomáticos con una serología positiva, lo que se conoce como **fase indeterminada**. Además de las manifestaciones cardíacas de la enfermedad, existen manifestaciones digestivas, tales como megaesófago y megacolon⁽¹⁸⁾.

En pacientes inmunodeprimidos (VIH o en tratamiento con inmunosupresores) que presentan EC crónica se muestran reactivaciones de la enfermedad mostrando un cuadro agudo y pudiendo mostrar fiebre, miocarditis, paniculitis y lesiones cutáneas. Sin embargo, también es posible la manifestación de meningoencefalitis y lesiones en el sistema nervioso central, con un cuadro clínico similar a la toxoplasmosis cerebral, debido a la formación de chagomas en el cerebro⁽⁷⁾.

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la EC es variable dependiendo de la fase de la enfermedad, principalmente se basa en combinar el diagnóstico clínico y epidemiológico con diversas pruebas de laboratorio⁽¹⁹⁾.

El **diagnóstico clínico y epidemiológico** se basa en una correcta anamnesis de los síntomas y signos de la enfermedad. Además se reúnen datos acerca del paciente: procedencia, tipo de vivienda, contacto con triatominos o historial de transfusiones sanguíneas^(20,21).

El **diagnóstico parasitológico** se basa en la visualización directa del parásito en el microscopio a través de una muestra de sangre. Esto presenta una sensibilidad variable dependiendo de la fase de la enfermedad, ya que en la fase aguda existe una alta parasitemia, sin embargo, en la fase crónica, la detección del parásito es más complicada. Este diagnóstico se puede llevar a cabo por distintos métodos⁽¹⁹⁻²²⁾:

- Observación de sangre periférica en fresco: permite visualizar al parásito en movimiento entre las células sanguíneas.
- Extensión de sangre periférica y gota gruesa con tinción de Giemsa: permite observar características morfológicas. En ocasiones se recurre a técnicas de concentración cuando la parasitemia es baja.
- Xenodiagnóstico (XD): consiste en poner en contacto a triatominos no infectados en ayunas con la sangre del paciente, a continuación, se examina las heces u orina del vector en busca de tripomastigotes metacíclicos. Actualmente se ha desarrollado el método de XD artificial con la misma sensibilidad que el método clásico sin exponer al paciente a la picadura del triatomo.
- Hemocultivo: solo disponible en laboratorios especializados.
- Biopsia de bazo o ganglio: permite observar al parásito de forma directa en su migración tisular en la fase crónica.
- Inoculación en ratones: principalmente en investigación.

El **diagnóstico inmunológico** es utilizado en la fase crónica de la enfermedad, ya que la parasitemia es prácticamente indetectable, además en la fase aguda temprana no hay suficiente cantidad de anticuerpos para ser detectada. Este se basa en la detección de anticuerpos anti-*T.cruzi* mediante diversas técnicas^(19,21):

- Métodos convencionales: utilizan como antígeno a todo el parásito ensayo inmunoenzimático (ELISA), hemaglutinación indirecta (HAI) o

inmunofluorescencia indirecta (IFI). Estas pueden dar reacciones cruzadas con *Trypanosoma rangeli* o *Leishmania spp.* Lo cual reduce la especificidad.

- Métodos no convencionales: para aumentar la especificidad se utilizan antígenos purificados o péptidos sintéticos.

El **diagnóstico molecular** se lleva a cabo mediante técnicas de biología molecular, amplificando regiones de ADN del parásito mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las dianas de amplificación son principalmente el ADN del minicírculo del kinetoplasto (kADN) y la secuencia de ADN satélite. La sensibilidad depende de la parasitemia del paciente, un resultado positivo confirma la infección, sin embargo, un resultado negativo no la descarta. Además presentan un alto coste y poca disponibilidad en numerosos laboratorios^(19,22).

Debido a la amplia variedad de técnicas diagnósticas, es necesario discernir la fase de la enfermedad que se va a diagnosticar y al tipo de paciente al cual se le va a realizar la prueba. No existe un *Gold Standard*, sin embargo la OMS establece las siguientes recomendaciones⁽²³⁾:

- Para la infección aguda (congénita o reciente) se recomienda realizar pruebas de diagnóstico directo (microhematocrito y observación directa). Y en casos de transmisión congénita, realizar seguimiento serológico posterior.
- Para la fase crónica se recomienda la realización de dos pruebas serológicas convencionales (ELISA, HAI o IFI) con resultados positivos. En caso de discordancia, se ha de realizar una tercera.
- Para el cribado de pacientes donantes de sangre u órganos se recomienda la prueba de ELISA o CMIA.

1.7. Tratamiento

Para el tratamiento de la EC solo existen dos medicamentos comercializados: nifurtimox y BZN.

- El **nifurtimox (NFX)** es un fármaco tripanocida que ya se utilizaba para la Tripanosomosis africana o enfermedad del sueño. Este se comercializó por

Bayer en 1960 con el nombre de Lampit[®] y fue el tratamiento de primera línea de la enfermedad hasta que se comercializó el BZN, con menos efectos adversos. Actualmente se utiliza como tratamiento de segunda línea^(24,25).

Es un nitrofurano cuyo mecanismo de acción es en parte desconocido, aunque se piensa que se debe al activar a las isoenzimas de la enzima nitrorreductasa cuando este se reduce, induciendo la producción de peróxidos y superóxidos, las acciones tripanocidas ocurren tanto intracelular como extracelularmente. Otro mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PD). En la tabla 1 se encuentra su posología^(26,27).

En cuanto a las reacciones adversas más destacables y frecuentes (más de un 10%) son de tipo gastrointestinal: vómitos y dolor abdominal; reacciones del sistema nervioso: dolor de cabeza; reacciones metabólicas: anorexia; y dermatológicas: rash y urticaria⁽²⁴⁾.

El **benznidazol o benzinidazol (BNZ)** se comercializó como tripanocida para la fase aguda de la EC en el año 1972 por Roche con el nombre de Rochagan[®]^(25,28).

Es una molécula derivada de nitroimidazol, aunque el mecanismo de acción exacto es desconocido, se sugiere que inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas dentro del parásito *T. cruzi*. Este es reducido por la nitrorreductasa (NTR) de tipo I produciendo una serie de radicales libres con una baja semivida, que producen daño a diversas moléculas, incluyendo el ADN. Sin embargo, en las células de mamíferos, el BNZ se metaboliza por reducción del grupo nitro (-NO₂) a un grupo amino por la enzima NTR tipo II. En la tabla 1 se observa su posología^(25,28).

En cuanto, a sus reacciones adversas más frecuentes (más de un 10%) son las de tipo dermatológico: rash cutáneo y lesiones en la piel; reacciones endocrinas y metabólicas: pérdida de peso; y de tipo gastrointestinal: pérdida de apetito y dolor abdominal⁽²⁹⁾.

Tabla 1. Posología NFX y BZN según edad⁽³⁰⁾.

Fármaco	Edad	Posología
BZN	Adultos y niños > 12 años.	2,5-3,5 mg/kg 2 veces al día durante 60 días.
	Niños ≤ 12 años.	2,5-3,75 mg/kg 2 veces al día durante 60 días.
NFX	Pacientes ≥ 17 años.	2-2,5 mg/kg 4 veces al día durante 90 días.
	Niños 11-16 años.	3-3,75 mg/kg 4 veces al día durante 90 días
	Niños 1-10 años.	4-5 mg/kg 4 veces al día durante 90 días

1.8. Factores de Riesgo

Un factor de riesgo importante es el lugar de residencia, ya que los triatominos del ciclo doméstico y peridoméstico proliferan tanto en casas de ámbito rural como en zonas suburbanas, debido a la presencia de vectores en la vivienda o en el peridomicilio. Las paredes de agrietadas y los techos de paja pueden albergar vinchucas^(2,31).

Esto lleva a otro factor de riesgo: el nivel socioeconómico. Ya que, por un lado personas con bajos recursos habitan en zonas más precarias y propensas a la transmisión vectorial⁽³²⁾.

Un bajo nivel de estudios y una edad más avanzada son factores de riesgo que afectan al desconocimiento de información básica sobre la enfermedad, mecanismo de transmisión o reconocimiento de las ninfas⁽³¹⁾.

1.9. Prevención y control

Diversos países endémicos han establecido prioridades en el control de la enfermedad, una de las medidas que han implementado es el control de la transmisión vectorial^(7,10).

Al ser una enfermedad relacionada con la pobreza y con el ámbito rural o suburbano, es importante el control de las principales especies de vectores en los ciclos domiciliario y peridomiciliario, mediante la mejora de las viviendas y las zonas que rodean las propiedades^(10,33).

Es de suma importancia, tanto en países endémicos como en los que se trata de una enfermedad importada, prevenir la transmisión por transfusiones de sangre o trasplantes de órganos mediante el cribado serológico de los posibles donantes. El cribado también se debe aplicar a mujeres gestantes para que en caso de ser positivas se pueda administrar tratamiento a los neonatos para tratar la transmisión vertical (Chagas congénito). Por otro lado, para evitar las reactivaciones graves, es importante el cribado y tratamiento a pacientes inmunosuprimidos^(2,10,11,33,34).

Además de todo esto la medida más importante que se puede hacer es establecer un sistema sólido de vigilancia epidemiológica, aplicando programas de prevención primaria, secundaria y terciaria^(7,10,34).

La prevención primaria se aplica mediante estrategias de promoción de la salud, protección específica de la salud y quimioprofilaxis. La prevención secundaria por tanto, se realiza al implantar medidas de diagnóstico precoz de la enfermedad (programas de cribado) y la prevención terciaria se manifiesta restableciendo la salud una vez aparece la enfermedad mediante el control y seguimiento del paciente minimizando los daños de la enfermedad⁽³⁵⁾.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática acerca de la información científica existente sobre la enfermedad de Chagas en fase crónica y su tratamiento.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Identificar los tratamientos disponibles para la fase crónica sintomática y asintomática junto con sus mecanismos de acción.

2.2.2. Identificar regímenes de dosificación e intervalos posológicos.

2.2.3. Describir nuevas terapéuticas y las perspectivas futuras del tratamiento de la enfermedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica acerca del tratamiento existente de la EC en fase crónica desde el año 2000 hasta la actualidad.

3.2. Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se ha planteado el tema del estudio, y una vez hecho esto se ha procedido a realizar la búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos científicas. Las bases utilizadas para este artículo son: Medline (a través de PubMed), *The Cochrane Library*, Embase, Scopus, y *The Web of Science*. Cabe destacar que toda la búsqueda se ha realizado en el mismo día para evitar sesgos en la búsqueda.

Para realizar la búsqueda se han establecido unas palabras clave, que posteriormente se han convertido en los Descriptores de Ciencias de la Salud y a su vez se han obtenido los *Medical Subject Headings* (MESH), que son los que finalmente se han utilizado en la búsqueda. El descriptor ha sido "Chagas disease" junto con el calificador "Drug therapy", además se ha añadido a la búsqueda el término de entrada "American trypanosomiasis" para poder encontrar artículos que no estuvieran bien indizados, o que, debido a su antigüedad, no siguieran el sistema de indización por descriptores. De modo que así ha quedado la ecuación booleana, para la base de datos Medline:

((American trypanosomiasis [Title/Abstract]) OR ("Chagas Disease/drug therapy"[Mesh])) OR ("Trypanosoma cruzi"[Mesh])

3.3. Criterios de selección

3.3.1 Criterios de inclusión

Para la selección de artículos publicados no se ha puesto restricción de idiomas. La población de estudio se ha centrado en humanos únicamente, y se ha limitado la selección a aquellos artículos que estuvieran publicados entre los años 2000-2020, ya que es a partir de la primera década de los años 2000 cuando la comunidad científica se plantea tratar a los pacientes en la fase crónica de la EC, y por tanto es cuando surgen los ensayos clínicos. Por otro lado, solo se han incluido fármacos probados en ensayos clínicos en humanos destinados a curar la enfermedad.

3.3.2 Criterios de exclusión

Los trabajos excluidos han sido aquellos que no fueran ensayos clínicos, que no fueran en humanos y anteriores al año 2000. Además, se han excluido aquellos ensayos y estudios sobre el tratamiento de la EC en fase aguda. También se han descartado aquellos ensayos clínicos que fueran destinados a tratar alguna complicación de la enfermedad (cardiomiopatía chagásica, megacolon o megaesófago) puesto que los objetivos de estos ensayos son distintos a los que se plantean con objetivo de curar la enfermedad.

3.4. Consideraciones éticas

Este trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (10.13140/RG.2.2.27165.82401).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez planteada la ecuación de búsqueda y tras aplicarla a las distintas bases de datos, el esquema quedó de la siguiente forma:

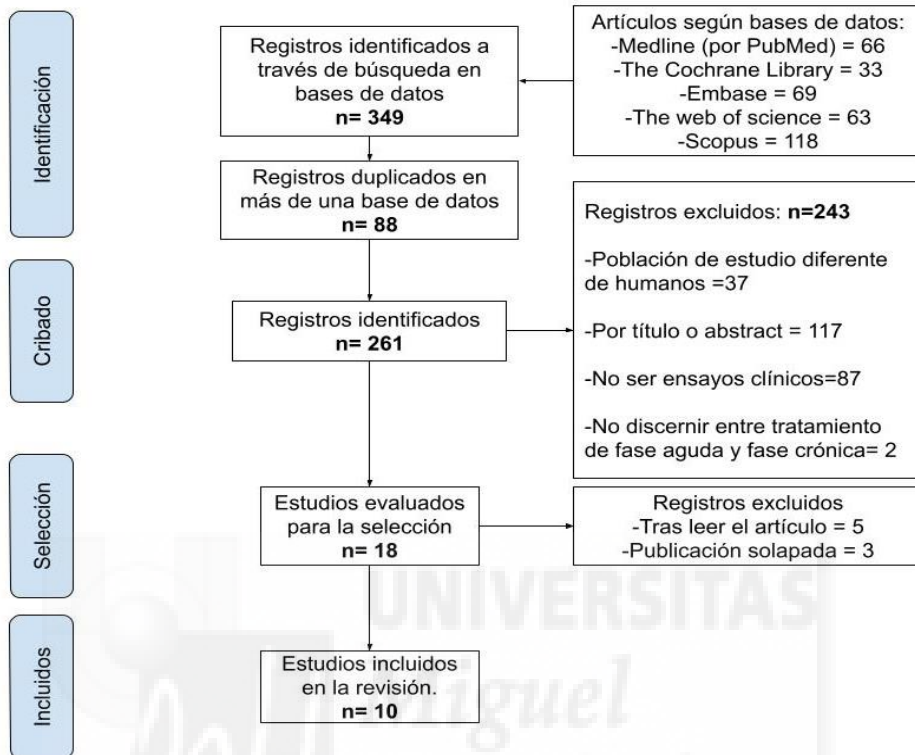


Figura 5. Esquema de los resultados de búsqueda.

Tabla 2. Resultados de la revisión.

Título	Autor, Año	País	Diseño	Población	Fase de la enfermedad	Fármaco	Dosis	Resultados
Short report: benznidazole efficacy among <i>Trypanosoma cruzi</i> -infected adolescents after a six-year follow-up ⁽³⁶⁾ .	Andrade AL y cols., 2004.	Brasil.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n= 129 pacientes de edad 14-19 años.	Fase crónica asintomática.	BZN y placebo.	-BNZ 7.5 mg/kg bid 60 días y 36 meses de seguimiento. -Placebo, a los 72 meses de seguimiento se les administró BNZ (7.5 mg/kg dvd).	BNZ fue efectivo en 64,7% para intención de tratar y 84,7% en el análisis de protocolo midiendo seronegatividad.
Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis ⁽³⁷⁾ .	Sánchez G y cols., 2005.	Chile	Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego.	n= 54 pacientes	Fase crónica asintomática.	ALO e ITZ.	-ALO: 8.5 mg/kg por 60 días en comprimidos de 300 mg. -ITZ: 6 mg/kg/día en cápsulas de 100 mg divididas en dos dosis durante 120 días.	Todos mantuvieron serología positiva (10 años después del tratamiento): 25 pacientes mostraron XD positivo y 29 negativo. En siete pacientes PCR fue negativa y FC-ALTA positiva y 3 PCR positivas y FC-ALTA negativa. No se observan diferencias entre la eficacia de ambos fármacos.
Long-Term Cardiac Outcomes of Treating Chronic Chagas Disease with Benznidazole versus No Treatment ⁽³⁸⁾ .	Viotti y cols., 2006.	Argentina.	Ensayo clínico no aleatorizado y no cegado. El control fue el no tratamiento.	n= 566 pacientes, edad 30-50 años con 3 resultados positivos en test serológicos.	Fase crónica asintomática.	BZN	5 mg/kg/día por 30 días.	El 4% de los pacientes tratados desarrollaron progresión de la enfermedad frente al 14% de los no tratados.

Specific treatment for <i>Trypanosoma cruzi</i> : lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease ⁽³⁹⁾ .	Rassi A y cols., 2007.	Brasil	Doble ciego, aleatorizado. 23 asignados al grupo de intervención y 12 al grupo placebo. Seguimiento: XD mensual y test serológicos cada 3 meses (1er año) y final.	33 individuos (rango de edad, 18-64 años; 19 mujeres).	Fase crónica de Chagas, con serología positiva y parasitemia detectada por dos o más XD positivos recientes.	ALO .	900 mg/d	-17 sujetos tratados tuvieron XD positivo frente a 10 del grupo placebo. ALO no efectivo en esa dosis. -11 efectos adversos en grupo ALO y 1 en grupo placebo. -Terminaron el estudio 17 pacientes en grupo de intervención y 10 en grupo control.
Changes in <i>Trypanosoma cruzi</i> - Specific Immune Responses after Treatment: Surrogate Markers of Treatment Efficacy ⁽⁴⁰⁾ .	Laucella S y cols., 2009.	Argentina.	Ensayo clínico	n= 75 pacientes de los grupos 0-1 en la clasificación de Kuschnir.	Chagas crónico con electrocardiograma y ecocardiograma normal.	BZN.	5 mg/kg/día durante 30 días. El seguimiento duró 3-5 años.	En sólo 6 sujetos la serología resultó negativa. La producción de linfocitos T cesó a los 12 tras el tratamiento permaneciendo indetectable.
Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection: a pilot study ⁽⁴¹⁾ .	Perez-Mazliah DE y cols., 2013.	Argentina	Ensayo clínico controlado.	n= 11 pacientes.	Fase crónica asintomática.	BZN, ALO y Placebo	ALO 600 mg/día durante 3 meses, seguido de BNZ 5 mg/kg/día durante 30 días. El seguimiento fue de 36 meses.	El tratamiento combinado secuencial fue bien tolerado. Se demostró modificaciones en las respuestas de los linfocitos B y linfocitos T, resultando en una reducción de la carga parasitaria.
Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease ⁽⁴²⁾ .	Molina I y cols., 2014.	España.	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado. Controlado con BZN.	n= 78 pacientes	Fase crónica asintomática.	BZN y PCZ.	-PCZ 400 mg/dvd (dosis alta). -PCZ 100 mg/dvd (dosis baja) -BNZ 150 mg/dvd. Todas durante 60 días.	Terminaron el estudio 60 pacientes: 90% de los que recibieron dosis bajas de PCZ y 80% de los que recibieron dosis bajas dieron positivo en un ensayo rtPCR vs al 6% del grupo BNZ. BNZ fue peor tolerado por reacciones adversas cutáneas.

Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy ⁽⁴³⁾ .	Morillo CA y cols., 2015.	Argentina, Brasil, Colombia, Bolivia y El Salvador.	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y aleatorizado	n= 2854 pacientes	Cardiomiopatía chagásica	BZN y placebo	300 mg/día con una duración variable de 40-80 días.	Se evitó el deterioro cardíaco en el 27,5% del grupo BNZ versus el 29,1% del grupo placebo. La parasitemia se redujo en el 66,2% del grupo BNZ frente al 33,5% del grupo placebo.
Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic <i>T. cruzi</i> Carriers: The STOP-CHAGAS Trial ⁽⁴⁴⁾ .	Morillo CA y cols., 2017.	Argentina, Chile, Colombia, Guatemala, México y España.	Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, controlado y aleatorizado.	120 sujetos. Rango de edad ≥ 18 y ≤ 50 años, peso >60 kg.	Fase crónica asintomática, infección confirmada por <i>T. cruzi</i> por 2 o 3 test serológicos y rtPCR.	BZN (BNZ) y PCZ (PCZ).	-PCZ 400 mg/ 2 veces al día (dvd) -BNZ 200 + placebo dvd. -BNZ 200 mg + PCZ 400 dvd -Placebo 10 mg dvd.	Recibieron PCZ el 13,3% y el 10%, de los que recibieron placebo alcanzaron el objetivo primario, permanecer con rtPCR negativa en el día 180. Frente al 80%, que recibieron BNZ + PCZ y el 86,7% que recibieron BNZ en monoterapia.
Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial ⁽⁴⁵⁾ .	Torrío F y cols., 2018.	Bolivia	Prueba de concepto, aleatorizado y controlado con placebo (Solo E1224). Se realizó una estratificación de pacientes en 5 bloques, para medir distintos regímenes de dosificación.	n= 231 pacientes	Fase crónica y asintomática.	BZN, ravuconazol (E1224) y placebo.	-Dosis altas de E1224: en total 4000 mg durante 8 semanas. -Dosis bajas de E1224: 8 semanas, 2000 mg. -Dosis corta de E1224: 4 semanas + 4 semanas placebo, 2400 mg. -BNZ: 60 días, 5 mg/kg/día. -Placebo: según primera pauta de E1224.	-Se observó aclaramiento parasitario con E1224 (no con dosis bajas o cortas). -Dosis altas tuvieron efectividad contra placebo (29% vs 9%). -Efectividad de BNZ fue del 82% en su grupo. -Bajas dosis o cortas de E1224 tuvieron eficacia similar a placebo. - El 3% desarrollaron efectos adversos serios.

ALO: alopurinol; BZN: benznidazol; DVD: dos veces al día; E1224: ravuconazol; ITZ: Itraconazol; rtPCR: reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa; PCZ: posaconazol.

Según los resultados obtenidos, las terapéuticas del tratamiento de la fase crónica de Chagas son las siguientes:

4.1. Fase crónica asintomática

Se han incluido ensayos que han estudiado la eficacia de BZN que es el fármaco que ya estaba aprobado para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad. Además, se ha estudiado la eficacia de otros fármacos como ALO, PCZ, ITZ y E1224.

En cuanto al NFX, es destacable la ausencia de evidencia para su uso en adultos en esta fase, ya que por un lado los estudios de cohortes existentes presentan una amplia heterogeneidad en los resultados, y los ensayos clínicos realizados son en su mayoría en población pediátrica, que posee EC congénita, una manifestación de la fase aguda⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

4.1.1. Benznidazol

Desde que este fármaco se aprobó en el siglo pasado, solo se utilizó para el tratamiento de los casos agudos y no fue hasta 2006 cuando Viotti y cols., lanzaron el primer ensayo clínico que sugería la posibilidad de tratar a los enfermos en la fase crónica. Pese a que este estudio presenta diversos sesgos (no aleatorizado y no cegado), presenta una evidencia para seguir la línea de estudio⁽³⁸⁾.

BZN fue estudiado para la fase crónica asintomática frente a placebo y frente a otros fármacos en distintas dosis y pautas posológicas (tablas 3 y 6).

A la hora de hablar de la eficacia del fármaco, la eficacia más alta de los ensayos que únicamente estudiaron BNZ en se alcanzó al administrar una dosis fija (sin ajustar según peso) de 300 mg/kg al día durante 60-80 días, alcanzando un valor del 66,2% de eficacia⁽⁴³⁾.

Por otro lado, la eficacia más alta que se alcanzó en los ensayos comparados de BNZ con otro fármaco fue de un 86,7% al administrar una dosis fija de 200 mg dos veces al día durante 60 días⁽⁴⁴⁾.

Tabla 3. Comparación de pautas posológicas de BZN en fase crónica sintomática.

Ensayos que estudiaron únicamente BZN:	
Andrade AL y cols., 2004.	7,5 mg/kg 2 veces al día durante 60 días.
Laucella S y cols., 2009.	5 mg/kg/día durante 30 días.
Ensayos que estudiaron BZN comparado con otro fármaco:	
Torrice F y cols., 2018.	5 mg/kg al día durante 60 días.
Morillo CA y cols., 2017.	200 mg dos veces al día durante 60 días.
Molina I y cols., 2014.	150 mg/kg dos veces al día durante 60 días.
Pérez-Mazliah DE y cols., 2012.	BZN 5 mg/kg día durante 30 días.

En cuanto a las reacciones adversas que se presentaron en los estudios en la tabla 3 se compara las distintas dosis utilizadas de BZN, comparado con las reacciones adversas que los sujetos experimentaron.

Tabla 4. Comparativa entre posología y efectos adversos experimentados.

ESTUDIO	POSOLOGÍA	EFFECTOS ADVERSOS
Andrade AL y cols., 2004.	7.5 mg/kg/dvd	No constan.
Viotti R y cols., 2006.	5 mg/kg/día durante 30 días.	Los efectos adversos aparecieron entre los días 10-30 tras el inicio del tratamiento. No se recogieron más datos.
Laucella S y cols., 2009.	5 mg/kg/día durante 30 días.	No constan.
Pérez-Mazliah DE y cols., 2012.	5 mg/kg/día durante 30 días.	63,3% presentaron reacciones adversas que mayormente fueron desde una dermatitis leve a una moderada.
Molina I y cols., 2014.	150 mg/dvd durante 60 días.	Reacciones cutáneas (16%), síntomas GI (7%), disgeusia (2%), malestar general (23%), anormalidades de laboratorio (24%).
Morillo CA y cols., 2015.	300 mg/día durante 40-80 días.	Rash cutáneo (9,6%), síntomas gastrointestinales (7,8%), síntomas del sistema nervioso incluyendo neuropatía periférica (3,6%), leucopenia (0,1%).
Morillo CA y cols., 2017.	400 mg/dvd; 200 mg + placebo dvd; 200 mg +PCZ 400 mg dvd	Reacciones adversas cutáneas (86,7%), desórdenes del sistema nervioso (33,3%) y gastrointestinal (26,7%), cefalea, náuseas y rash. El 33,3% tuvo que abandonar BZN en monoterapia.
Torrice F y cols., 2018.	5 mg/kg día durante 60 días.	Cefalea (38%), náuseas (22%), prurito (20%), neuropatía periférica (11%), hipersensibilidad (22%).

Se observa como el BNZ tiene una alta tasa de aparición de reacciones adversas, lo que dificulta la adherencia terapéutica y la continuación del tratamiento. Además se ve como las reacciones adversas más frecuentes son las de tipo cutáneo (eritema, prurito, rash, etc.)^(36,42-45).

En tres de los estudios no se incluyeron las reacciones adversas en la publicación, sin embargo, aunque parece observarse una marcada tendencia de dosis-dependencia en cuanto a la aparición de efectos adversos, esto no se corresponde con la evidencia, ya que estudios como el de Pinazo y col, realizados en pacientes no relacionan la concentración de fármaco en sangre con la aparición de efectos adversos^(38,40,41,49).

Los estudios que se han añadido a la revisión usando BNZ como tratamiento de la fase crónica asintomática, muestran una respuesta favorable en lo que a la reducción de la parasitemia se refiere, sin embargo, debido a que los estudios están limitados por no tener establecidos unos criterios claros de curación, y además el seguimiento de los pacientes es corto, no se puede evaluar si la administración de BNZ y la reducción de la parasitemia en una fase crónica temprana puede reducir la progresión de la enfermedad.

4.1.2. Alopurinol

Los ensayos clínicos con este fármaco surgieron debido al largo seguimiento que requieren tanto NFX como BZN, además de sus reacciones adversas y problemas de efectividad en algunos sujetos. Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* (ratones) demostraron la actividad tripanocida del ALO, ya que al metabolizarse se produce HPP-ribonucleósido-monofosfato y aminopurinol que se incorpora al ARN del *T. cruzi* impidiendo su síntesis de proteínas^(39,50,51).

Dentro de la revisión se han incluido tres ensayos clínicos que utilizaron ALO. El primer ensayo clínico fue llevado a cabo por Rassi A y cols., en 2007 utilizando una pauta posológica de 900 mg/día, las reacciones adversas experimentadas fueron principalmente fiebre, reacciones alérgicas cutáneas, pirosis, leucopenia, dolor de estómago, ojos rojos y vértigo, en un 33,3%^(37,39,41).

Por otro lado, se observó que pese a tener cierta actividad tripanocida, el ALO en monoterapia no demostró eficacia alguna frente a placebo (17 XD

positivos frente a los 10 del grupo placebo). Autores como Urbina sostienen que esta falta de eficacia en humanos se debe a unas propiedades farmacocinéticas deficientes del fármaco, es decir, que presenta dificultades en el proceso de absorción, distribución y metabolismo del fármaco. Por otro lado, se propone el fármaco no actúe adecuadamente sobre *T. cruzi* cuando este se encuentre parasitando a un vertebrado, debido a la existencia de diversas cepas. Esto explicaría la variabilidad geográfica de los resultados^(39,52).

El segundo estudio de Perez-Mazliah DE y col, incluyó BZN a dosis de 5 mg/kg durante 30 días, y ALO con una dosis fija diaria de 600 mg. El estudio sugiere que cambios en la respuesta inmune celular y humoral se correlacionaron al tratamiento secuencial con ambos fármacos, y que, además, BNZ fue mejor tolerado en lo que a la aparición de efectos adversos se refiere. Sin embargo, este estudio abre diversas dudas, ya que por un lado el bajo tamaño muestral da pie a la aparición de diversos sesgos que resten validez al estudio. Por otro lado, tampoco está aleatorizado, lo que da lugar a distintos sesgos, tanto de selección como de desgaste⁽⁵³⁾.

Finalmente, se combinó 8,5 mg/kg/día de ALO con ITZ y no se demostró diferencias en la eficacia de ambos fármacos. Por lo que la evidencia científica parece no respaldar el uso de este fármaco para el uso en humanos como tripanocida⁽³⁷⁾.

4.1.3. Posaconazol

Tanto el ensayo clínico STOP CHAGAS⁽⁴⁴⁾ como el ensayo CHAGASAZOL⁽⁴²⁾ realizado en España, justificaron el uso de PCZ en tratamiento combinado con BZN debido a que este ejercía una acción *in vitro* e *in vivo* contra *T. cruzi*, ya que es un inhibidor potente de la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51) inhibiendo la síntesis de ergosterol⁽⁵⁴⁾.

La seroconversión tiene que ver con los criterios de curación de la enfermedad. Esto supone una limitación en todos los estudios puesto que no existe una forma clara de definirlos. Tradicionalmente la reversión serológica o seroconversión se decide mediante la obtención de dos pruebas serológicas convencionales negativas, sin embargo, en la fase crónica esto lleva años. Por

otro lado, tampoco existen marcadores bioquímicos fiables que determinen la progresión o la curación de la enfermedad. En cuanto a las técnicas de PCR, estas tienen una baja sensibilidad para determinar curación y tampoco determinan afectación visceral o resultados clínicos tras el tratamiento. Se considera una buena respuesta al tratamiento cuando la PCR previa al tratamiento era positiva, y tras su administración se vuelve negativa. Si por el contrario, tras el tratamiento la PCR permanece positiva o se positiviza, el paciente no ha respondido bien al tratamiento⁽⁵⁵⁾.

Los resultados en humanos con E1224 no fueron tan prometedores, ya que, del primer estudio, de los tratados PCZ en monoterapia solo un 13,3% alcanzó la seroconversión (10% del grupo placebo) y los mejores resultados fueron de los pacientes tratados únicamente con BZN en monoterapia. En el segundo estudio, aunque el PCZ tuvo un perfil más favorable de efectos adversos, no demostró mayor eficacia ni frente a BZN ni frente a placebo.

Con estos estudios se ha observado que, si bien PCZ no presenta una efectividad alta como tripanocida, sí que presenta actividad tripanostática relacionada de forma directamente proporcional con su concentración en sangre e inversamente proporcional con el número de tripomastigotes en sangre periférica.

El estudio STOP CHAGAS presenta una limitación importante y es que, al durar el seguimiento solo un año no se pudo observar la progresión de la enfermedad.

4.1.4. Itraconazol

El ITZ pertenece a la misma familia de antifúngicos que PCZ y E1224. Se utilizó en combinación con ALO y no se observó diferencias de eficacia. En el estudio no se mencionó la frecuencia o la tasa de aparición de reacciones adversas⁽³⁷⁾.

4.1.5. Ravuconazol

El ensayo clínico de E1224 es bastante reciente, y presenta a ravuconazol, otro antifúngico de la familia de los inhibidores de la síntesis de Ergosterol, como los anteriores vistos (PCZ e ITZ)⁽⁴⁵⁾.

El mecanismo de acción es similar, sin embargo, presenta eficacia de un 29% frente a placebo, lo cual es una eficacia bastante inferior a BZN aunque es mejor tolerado, tal y como se muestra en la tabla 5:

Tabla 5. Diferencia de efectos adversos de ravuconazol frente a BZN.

Fármaco usado	Dosis	Pauta	Cefalea	Náuseas	Prurito	Neuropatía periférica	HS
BZN 5 mg/kg	5 mg/kg	8 sem	38%	22%	20%	11%	22%
Dosis baja E1224 2000mg.	2000 mg	8 sem	27%	4%	4%	2%	--
Pauta corta E1224	2400 mg	4 sem	35%	7%	7%	--	--
Dosis alta E1224	4000 mg	60 días	24%	17%	--	--	2%
Placebo	-	8 sem	17%	9%	2%	2%	4%

E1124: ravuconazol; SEM: semanas; HS: hipersensibilidad.

Sin embargo, aquellos pacientes que fueron tratados con altas dosis de Ravuconazol, tuvieron que ser tratados con más frecuencia con fármacos para hepatotoxicidad y para la diarrea⁽⁴⁵⁾.

Este fármaco es la primera molécula desarrollada para el tratamiento de la EC en 30 años, lo cual supone una novedad en lo que a actualización terapéutica se refiere. Sin embargo, tras todo el seguimiento la respuesta al tratamiento fue parcial o incompleta. Aunque esto no quiere decir que sea un fármaco completamente ineficaz, debido a su buen perfil de tolerabilidad se asienta una base para continuar la línea de investigación a fin de buscar combinaciones con BZN.

4.2. Fase crónica sintomática

Pese a no ser el objetivo de la revisión tratar sobre la terapéutica de la cardiomiopatía chagásica, se han incluido dos ensayos cuyos objetivos

secundarios abordan la reducción de la parasitemia en fase crónica sintomática con manifestaciones cardíacas. Ambos utilizaron BZN en monoterapia^(38,56).

El primer estudio es el de Viotti R y cols., realizado en 2008. Este fue el primer estudio con un tamaño muestral grande (566 pacientes), utilizando una pauta de BZN 8 mg/kg/día durante 30 días. Evidenció cómo solo un 4% de los pacientes tratados desarrollaron progresión de la enfermedad frente al 14% tratados con placebo. Este estudio presenta una gran cantidad de fallos, puesto que no está aleatorizado, controlado ni cegado lo que da lugar a la aparición de numerosos sesgos y le resta validez y sensibilidad al estudio. Por otro lado, al perderse una parte del seguimiento a los pacientes, los resultados se ven afectados. Pese a todo, generó evidencia para seguir investigando sobre el tratamiento de la EC en la fase crónica sintomática⁽³⁸⁾.

En 2015 el estudio BENEFIT de Morillo y cols., planteó el ensayo clínico con más tamaño muestral hasta la fecha (n= 2854 pacientes) para evaluar seguridad y eficacia del BZN para interrumpir la tripanosomiasis. El objetivo primario del estudio BENEFIT era el estudio de BZN en pacientes con cardiomiopatía chagásica, sin embargo, resultó ineficaz frente al placebo. Es más, aquellos pacientes que recibieron BZN frente a placebo, el 17-18% falleció en un periodo de cinco años por complicaciones cardíacas. Sin embargo, dos tercios de los pacientes (66,2%) tratados experimentaron una conversión en la PCR, significando esto que permanecieron con carga parasitaria indetectable. (43). Este estudio manifestó graves deficiencias en la capacidad de evaluación de nuevos fármacos para la enfermedad de Chagas, cabe destacar que pese a reducir la parasitemia esto no mejoró la afectación cardíaca. Sin embargo, el estudio de Pecoul y cols. (2016), plantea la pregunta de si la curación parasitológica hubiera dado un resultado diferente en pacientes con enfermedad indeterminada⁽⁵⁷⁾.

Por lo tanto, los estudios en esta fase generan una duda importante acerca de si existe o no evidencia a la hora de tratar la enfermedad, porque pese a existir una notable reducción de la parasitemia, Vallejo y cols. (2020), plantea como no se observa que esté ligado con el cese de la progresión de la enfermedad⁽⁵⁸⁾. De todas las fases observadas, es en la fase crónica

asintomática donde el tratamiento es más efectivo a la hora de reducir la parasitemia (96%)(44,58).

En la tabla 6 se esquematizan los estudios realizados según la fase de la enfermedad:

Tabla 6. Comparación entre fármacos utilizados en las distintas fases de la enfermedad.

Andrade AL y col, 2004.	BZN
Sánchez G y col, 2005.	ALO e ITZ
Rassi A y col, 2007.	ALO
Laucella S y col, 2009.	BZN
Perez Mazliah DE y col, 2012.	BZN y ALO
Molina I y col, 2014.	BZN y PCZ
Morillo C y col, 2017.	BZN y PCZ
Torrico F y col, 2018.	BZN y E1224.
Viotti R y col, 2008.	BZN
Morillo CA y col, 2015.	BZN

Al realizar la revisión, la limitación más importante a la hora de evaluar los resultados ha sido el bajo tamaño muestral que en su mayoría presentan. Esto es una gran dificultad ya que la evidencia científica se ve disminuida. Además, ciertos estudios presentan defectos en el diseño del estudio al no aleatorizar pacientes, controlar o cegar el procedimiento.

4.3. Perspectivas futuras del tratamiento de la EC

En cuanto a las perspectivas futuras, los antígenos TSA-1 y Tc24 de *T. cruzi* en estudios en animales parecen ser buenos candidatos para un posible desarrollo de vacunas, además se están realizando estudios computacionales para identificar inhibidores potenciales de dianas del parásito(59). Sin embargo, pese a todo se necesitan ensayos clínicos que avalen las nuevas perspectivas,

lo cual supone una importante inversión tanto en tiempo de realización como en recursos económicos^(25,58-60).

En cuanto a los nuevos fármacos se han realizado estudios con fexinidazol, utilizado también para la enfermedad del sueño, sin embargo se han tenido que detener por problemas de seguridad. También se ha realizado un ensayo con un profármaco del ravuconazol, que muestra su actividad tripanostática, sin embargo, no es eficaz a la hora de eliminar al parásito. Los fármacos que se están estudiando contra nuevas dianas tripanocidas son los inhibidores de la cruzipaina, sin embargo, presentan escasa actividad vía oral y un corto tiempo de vida media en vertebrados^(61,62).

5. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

- 5.1. El tratamiento que mayor eficacia demostró en los ensayos fue BZN. El resto de los fármacos ensayados demostró escasa o nula eficacia.
- 5.2. BZN solo, o en combinación con otros fármacos, se evaluó en dosis fija o ajustada por peso en un régimen de dosificación variable, aunque la más utilizada fue de 5 mg/kg una o dos veces al día durante 30-60 días.
- 5.3. Los resultados en adolescentes sugieren su posibilidad de tratamiento en las mismas dosis que los adultos.
- 5.4. Actualmente se están investigando nuevas dianas tripanocidas y nuevos antígenos para el desarrollo de posibles vacunas, en ensayos computacionales y en ensayos *in vivo* en animales.

6. REFERENCIAS.

1. Enfermedad de Chagas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>
2. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1
3. Chagas disease - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/chagas-disease>
4. World Health Organization. Global distribution of cases of Chagas disease, based on official estimates, 2018 [Internet]. [cited 2020 Jul 14]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/ntds/chagas-disease/chagas-2018-cases.pdf?sfvrsn=f4e94b3b_2
5. Levine ND, Corliss JO, Cox FEG, Deroux G, Grain J, Honiberg BM, et al. A Newly Revised Classification of the Protozoa. *J Protozool.* 1980;27(1):37–58.
6. Jansen AM, Xavier SCC, Roque ALR. Ecological aspects of *Trypanosoma cruzi*: Wild hosts and reservoirs. In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research: Second Edition.* Elsevier Inc.; 2017. p. 243–64.
7. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *The Lancet* 2010.
8. Dorn PL, McClure AG, Gallaspy MD, Waleckx E, Woods AS, Monroy MC, et al. The diversity of the Chagas parasite, *Trypanosoma cruzi*, infecting the main Central American vector, *Triatoma dimidiata*, from Mexico to Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2021 May 23];11(9).
9. Cazorla-Perfetti D. REVISIÓN DE LOS VECTORES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN VENEZUELA (HEMIPTERA-HETEROPTERA, REDUVIIDAE, TRIATOMINAE). *SABER (Cumana)*. 2016 Mar 1 [cited 2021 May 21];28(2016):387–470.
10. Coura JR, Dias JCP. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease - 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 11];104(SUPPL. 1):31–40.
11. Sosa-Estani S, Segura EL. Integrated control of chagas disease for its elimination as public health problem - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(3):289–98.
12. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(2):92–100.
13. Tyler KM, Engman DM. The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int J Parasitol.* 2001;31(5–6):472–81.
14. Kirchhoff L V. Chapter 1 - Epidemiology of American Trypanosomiasis (Chagas Disease). In: Weiss LM, Tanowitz HB, Kirchhoff LVBT-A in P, editors. *Chagas Disease, Part A* [Internet]. Academic Press; 2011. p. 1–18.
15. AUCHTER DE MANERO A. Enfermedad de Chagas congénita. *Rev Med Cordoba.* 1958;46:325–8.
16. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Feb 9 [cited 2021 May 11];148(3):125–31.
17. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and

- Pathogenesis of Chagas Heart Disease [Internet]. Vol. 14, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. Annual Reviews Inc.; 2019 [cited 2021 May 23]. p. 421–47.
18. Teixeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):592–630.
 19. Ferrer E, Lares M, Viettri M, Medina M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(5):277–82.
 20. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:26–34.
 21. Ferrer E. Técnicas moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Saber.* 2015;27(3):359–71.
 22. Flores-Chávez M, de Fuentes I, Gárate T, Cañavate C. Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet].* 2007;25:29–37.
 23. Organización panamericana de la salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas [Internet]. 2019th ed. OPS/OMS, editor. Washington DC; 2018 [cited 2021 May 20].
 24. Nifurtimox Uses, Side Effects & Warnings - Drugs.com [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.drugs.com/mtm/nifurtimox.html#dosage>
 25. Ribeiro V, Dias N, Paiva T, Hagström-Bex L, Nitz N, Pratesi R, et al. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. Vol. 12, *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* Elsevier Ltd; 2020. p. 7–17.
 26. Docampo R, Moreno SNJ, Stoppani AOM, Leon W, Cruz FS, Villalta F, et al. Mechanism of nifurtimox toxicity in different forms of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Pharmacol.* 1981 Jul 15;30(14):1947–51.
 27. Boiani M, Piacenza L, Hernández P, Boiani L, Cerecetto H, González M, et al. Mode of action of Nifurtimox and N-oxide-containing heterocycles against *Trypanosoma cruzi*: Is oxidative stress involved? *Biochem Pharmacol.* 2010 Jun;79(12):1736–45.
 28. Rajão MA, Furtado C, Alves CL, Passos-Silva DG, de Moura MB, Chamber-Reis BL, et al. Unveiling benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in *Trypanosoma cruzi*. *Environ Mol Mutagen.* 2014 May;55(4):309–21.
 29. Benznidazole Monograph for Professionals - Drugs.com [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/benznidazole.html>
 30. Enfermedad de Chagas - Enfermedades infecciosas - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/enfermedad-de-chagas#v1016173_es
 31. Sanmartino M, Crocco L. Conocimientos sobre la enfermedad de Chagas y factores de riesgo en comunidades epidemiológicamente diferentes de Argentina. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2000 Mar;7(3):173–8.
 32. Factores de riesgo asociadas a la enfermedad Chagas en comunidades rurales

- en Lara, Venezuela [Internet]. [cited 2021 May 21].
33. Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2015;4(1).
 34. Dias JCP. Facing chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(3):285–6.
 35. Julio V, Vacarezza DM, Sosa DA. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud Levels of care, prevention and primary health care el objetivo es desarrollar y diferenciar conceptualmente la Atención Prima-ria de la Salud (. Vol. 1, Arch Med Interna 2011-XXXIII. 2011.
 36. Andrade ALSSS, Martelli CMTT, Oliveira RM, Silva SA, Aires AISS, Soussumi LMTT, et al. Short report: benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2004 Nov;71(5):594–7.
 37. Sánchez G, Coronado X, Zulantay I, Apt W, Gajardo M, Solari S, et al. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. *Parasite* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2020 Nov 26];12(4):353–7.
 38. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):724–34.
 39. Rassi AJAGAJ, Luquetti AO, Rassi AJAGAJ, Rassi GG, Rassi SG, DA Silva IG, et al. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi*: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Jan;76(1):58–61.
 40. Laucella SA, Mazliah DP, Bertocchi G, Alvarez MG, Cooley G, Viotti R, et al. Changes in *Trypanosoma cruzi*-specific immune responses after treatment: surrogate markers of treatment efficacy. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Dec;49(11):1675–84.
 41. Perez-Mazliah DE, Alvarez MG, Cooley G, Lococo BE, Bertocchi G, Petti M, et al. Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection: A pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):424–37.
 42. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1899–908.
 43. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi AJ, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1295–306.
 44. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. *Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):939–47.
 45. Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo M-JJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr 1;18(4):419–30.
 46. Rodrigo Fuentes B, Mario Maturana A, Rolando de la Cruz M. Eficacia de nifurtimox para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónica

- [Internet]. Vol. 29, Revista Chilena de Infectología. Sociedad Chilena de Infectología; 2012 [cited 2021 May 25]. p. 82–6.
47. Lascano F, García Bournissen F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease [Internet]. British Journal of Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 May 25].
 48. Garcia-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, Mastrantonio G, Omar Della Védova C, Koren G. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease: Focus on Argentina. In: Pediatric Drugs [Internet]. Springer; 2009 [cited 2021 May 25]. p. 33–7.
 49. Pinazo M-J, Guerrero L, Posada E, Rodríguez E, Soy D, Gascon J. Benznidazole-Related Adverse Drug Reactions and Their Relationship to Serum Drug Concentrations in Patients with Chronic Chagas Disease. 2013;
 50. Berens RL, Marr JJ, Steele da Cruz FS, Nelson DJ. Effect of allopurinol on *Trypanosoma cruzi*: metabolism and biological activity in intracellular and bloodstream forms. Antimicrob Agents Chemother. 1982 Oct;22(4):657–61.
 51. Avila JL, Avila A, Muñoz E. Effect of allopurinol on different strains of *Trypanosoma cruzi*. Am J Trop Med Hyg. 1981 Jul;30(4):769–74.
 52. Urbina JA. Rational Approaches to Specific Chemotherapy of Chagas Disease. In Springer, Boston, MA; 2003 [cited 2021 May 25]. p. 127–35.
 53. Alarcón Palacios M, Carlos Ojeda Gómez R, Lucy Ticse Huaricancha I, Cajachagua Hilario K. Análisis crítico de ensayos clínicos aleatorizados: Riesgo de sesgo. Oct-Dic. 2015;25(4):304–12.
 54. De Nazaré Correia Soeiro M, De Souza EM, Da Silva CF, Da Gama Jaen Batista D, Batista MM, Pavão BP, et al. In vitro and in vivo studies of the antiparasitic activity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) INHIBITOR VNI against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2021 May 10];57(9):4151–63.
 55. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease [Internet]. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2021 May 25]. p. 82–94.
 56. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1295–306.
 57. Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, Ribeiro I, Vilasanjuan R, Gascon J, et al. The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? Vol. 10, PLoS neglected tropical diseases. 2016. p. e0004343.
 58. Vallejo M, Reyes PP, Martinez Garcia M, Gonzalez Garay AG. Trypanocidal drugs for late-stage, symptomatic Chagas disease (*Trypanosoma cruzi* infection). Cochrane database Syst Rev. 2020 Dec;12:CD004102.
 59. Villanueva-Lizama LE, Cruz-Chan J V., Aguilar-Cetina A del C, Herrera-Sanchez LF, Rodriguez-Perez JM, Rosado-Vallado ME, et al. *Trypanosoma cruzi* vaccine candidate antigens Tc24 and TSA-1 recall memory immune response associated with HLA-A and -B supertypes in Chagasic chronic patients from Mexico. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 21];12(1):e0006240.
 60. Melo-Filho CC, Braga RC, Muratov EN, Franco CH, Moraes CB, Freitas-Junior LH, et al. Discovery of new potent hits against intracellular *Trypanosoma cruzi* by QSAR-based virtual screening. Eur J Med Chem. 2019 Feb 1;163:649–59.

61. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Feb 1;34(2):132–8.
62. Viotti RJ, Vigliano CA. NUEVOS Y VIEJOS TRATAMIENTOS PARASITICIDAS, UNA VISIÓN CLÍNICA. 2014.
63. CDC - DPDx - American Trypanosomiasis [Internet]. [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>
64. Ángeles Chimal J, Pineda Garduño C. Empleo de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección de la infección por *Trypanosoma cruzi* en individuos clínicamente sanos. [Cuernavaca]: Universidad Autónoma del estado de Morelos; 2013.
65. CDC - Chagas Disease [Internet]. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/index.html>

