

REVIEW

COVID-19: Consecuencias para las personas con la enfermedad de Chagas

Ezequiel José Zaidel^{1,2}, Colin J. Forsyth³, Gabriel Novick^{4,5}, Rachel Marcus⁶, Antonio Luiz P. Ribeiro^{7,8}, María Jesús Pinazo⁹, Carlos A. Morillo¹⁰, Luis Eduardo Echeverría¹¹, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda¹², Pierre Buekens¹³, Pablo Perel^{14,15}, Sheba K. Meymandi¹⁶, Kate Ralston¹⁴, Fausto Pinto^{14,17} and Sergio Sosa-Estani^{3,18}

¹ Sanatorio Güemes, Buenos Aires, AR

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, AR

³ Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas – América Latina, Río de Janeiro, BR

⁴ Swiss Medical Group, Buenos Aires, AR

⁵ Friedman School of Nutrition Science and Policy, Universidad Tufts, Boston, Estados Unidos, US

⁶ Asociación Latinoamericana de Chagas, Washington, DC, Estados Unidos, US

⁷ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, BR

⁸ Hospital de Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, BR

⁹ ISGlobal, Hospital Clínic – Universidad de Barcelona, Barcelona, ES

¹⁰ Libin Cardiovascular Institute, Universidad de Calgary, Calgary, CA

¹¹ Departamento de Cardiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floriblanca, CO

¹² Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, San Pablo, BR

¹³ Facultad de Salud Pública y Medicina Tropical, Universidad de Tulane, Nueva Orleans, Estados Unidos, US

¹⁴ Federación Mundial del Corazón, Ginebra, CH

¹⁵ Departamento de Epidemiología de Enfermedades no Transmisibles, Facultad de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, UK

¹⁶ Centro de Excelencia para la Enfermedad de Chagas del Centro Médico de Olive View-UCLA, Sylmar, US

¹⁷ Departamento de Cardiología, CCUL, Facultad de Medicina de Lisboa, Universidad de Lisboa, PT

¹⁸ Centro de Investigación en Epidemiología y Salud Pública, (CIESP-CONICET), Buenos Aires, AR

Autor correspondiente: Colin J. Forsyth (cforsyth@dndi.org)

A medida que avanza, la pandemia mundial de COVID-19 afecta cada vez más a las poblaciones vulnerables que ya padecen una pesada carga por presentar enfermedades tropicales desatendidas. La enfermedad de Chagas (EC), una infección parasitaria desatendida, preocupa particularmente debido a su potencial de provocar complicaciones cardíacas, gastrointestinales y otras que podrían aumentar la susceptibilidad a la COVID-19. Hay más de un millón de personas en todo el mundo con cardiomiopatía chagásica crónica que necesitan consideraciones especiales debido al potencial impacto de COVID-19 en el corazón, pero la pandemia también afecta el acceso al tratamiento de las personas con EC aguda y crónica indeterminada. En este documento, un seguimiento de la hoja de ruta de la FMC-SIAC sobre la EC, evaluamos las consecuencias de la coinfección con SARS-CoV-2 y *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la EC. Con base en la limitada evidencia disponible, brindamos una orientación preliminar para pruebas diagnósticas, tratamiento y manejo de pacientes afectados por ambas enfermedades, además de destacar los desafíos emergentes de acceso a la salud y las necesidades futuras de investigación.

Palabras clave: COVID-19; La enfermedad de Chagas; Enfermedad tropical desatendida

Introducción

En 2020, el virus SARS-CoV-2, que causa la COVID-19, tomó al mundo por sorpresa. Es posible que tardemos años en entender plenamente las consecuencias biológicas y sociales de esta pandemia mundial. Sin embargo, lo que está cada vez más claro es que, así como otras enfermedades, la COVID-19 afecta desproporcionadamente a quienes viven al margen de la sociedad, siendo también particularmente grave para las personas mayores y las que tienen ciertos problemas de salud subyacentes. Estas dos consideraciones son clave, ya que la COVID-19 cada vez más presenta intersecciones con las enfermedades desatendidas del mundo, entre ellas la enfermedad de Chagas (EC), un trastorno multisistémico causado por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que puede afectar los sistemas cardiovascular, digestivo y nervioso central [1]. La EC es endémica en gran parte de América Latina, que cada vez está sufriendo más lo peor de la pandemia. El primer caso reportado en América Latina es del 26 de febrero de 2020 en Brasil; hasta el 4 de septiembre había más de 7,5 millones de infecciones confirmadas y más de 280.000 muertes en la región [2], y los números siguen aumentando rápidamente mientras se escribe este artículo. Varios aspectos de la EC causan particular preocupación a la luz de lo que se sabe sobre la COVID-19: muchas personas que viven con EC son socioeconómicamente vulnerables y tienen un acceso limitado a servicios de salud, generalmente no están diagnosticadas, presentan edad cada vez mayor, y más de un millón ya han evolucionado a una forma cardíaca de la enfermedad [3, 4]. En este artículo nos centramos en las posibles interacciones entre la EC y la COVID-19 en individuos coinfectados, algo cada vez más importante a medida que la pandemia se propaga rápidamente por los países latinoamericanos donde la EC es endémica.

El 30 de marzo de 2020, la Sociedad Interamericana de Cardiología y la Federación Mundial del Corazón publicaron una hoja de ruta que presenta una extensa visión general de la EC y medidas para mejorar el acceso a la atención médica [5]. También en marzo de 2020, la Coalición Chagas preparó un documento con preguntas y respuestas que brinda información sobre la COVID-19 para personas con EC.¹ En abril de 2020, la Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas de la *Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas* volvió a reunir a algunos miembros del grupo de autores de la hoja de ruta y otros especialistas, entre ellos varios miembros de la Coalición Chagas, para elaborar un documento de seguimiento que sirva como orientación preliminar con base en las limitadas evidencias disponibles sobre el tema. El grupo estuvo conformado por varios especialistas en EC, algunos de los cuales han trabajado en la primera línea durante esta crisis, tratando a pacientes con COVID-19 o investigando nuevos tratamientos. El siguiente documento resume la opinión consensuada de estos especialistas sobre la coinfección por SARS-CoV-2/*T. cruzi*.

Fisiopatología de la infección por COVID-19 en relación con la de EC

La EC se transmite principalmente a través de varias especies de insectos hematófagos, pero también se puede transmitir de forma transplacentaria, a través de transfusiones de sangre o donaciones de órganos infectados, accidentes de laboratorio, agujas compartidas entre usuarios de drogas intravenosas y por vía oral a través de alimentos y bebidas contaminados con triatominos, sus heces, o las secreciones de algunas especies huéspedes. Después de la infección y de un período de incubación de entre 15 y 40 días, la fase aguda de la enfermedad dura en general de uno a dos meses y le sigue una fase indeterminada, en la cual no se observan manifestaciones clínicas. Después de décadas en ese estado silencioso, aproximadamente un tercio de los pacientes desarrolla una forma crónica de la enfermedad, que se caracteriza por daños a los órganos, principalmente en el sistema cardiovascular (CV) y gastrointestinal (GI). Las secuelas más graves de la EC son accidente cerebrovascular apoplejía, muerte súbita por bradiarritmias o taquiarritmias, e insuficiencia cardíaca congestiva [1, 6].

La COVID-19 interactúa con el sistema CV en múltiples niveles. El SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) humana, que se expresa principalmente en los pulmones, el corazón y el endotelio vascular. Si bien el análisis de las consecuencias precisas aún está en las etapas iniciales, esta interacción puede desencadenar una respuesta inflamatoria que a su vez puede conducir a un aumento en la lesión y disfunción del miocardio [7, 8]. No se sabe si la alteración del estado inmunitario característico de la COVID-19 puede ser un potencial desencadenante para la progresión de la EC y cómo esta podría ser influenciada tanto por factores parasitarios (tipo de cepa, carga de parásitos) como por factores relacionados con el huésped (susceptibilidad genética y estado inmunológico, específicamente el eje IFN- γ).

¹ http://www.coalicionchagas.org/en_GB/news-article/-/asset_publisher/hJnt8AyJM2Af/content/preguntas-y-respuestas-sobre-covid-19-y-chagas

Si bien la parasitemia es de bajo nivel y fluctuante en la EC crónica, la inmunosupresión inducida por la enfermedad y los fármacos aumentan el riesgo de su reactivación [9, 10]; por eso existe la preocupación de que la COVID-19 pueda desencadenar la reactivación de la EC, ya sea debido a una enfermedad similar a la linfocitosis hemofagocítica adquirida (tormenta de citoquinas), al propio virus o incluso al uso de algunos tratamientos para la COVID-19, como esteroides, hidroxiquina [5] y otros medicamentos inmunomoduladores (como el tocilizumab u otros inhibidores de la interleuquina), dado que las interleuquinas están relacionadas con el avance de la EC [11, 12]. Esto puede ser influenciado por ciertos factores parasitarios o del huésped.

Consecuencias para la cardiomiopatía chagásica crónica

La patogénesis de la cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) involucra una interacción compleja entre distintos procesos relacionados con el daño tisular debido a persistencia del parásito, inflamación, autoinmunidad, fibrosis, disautonomía y cambios microvasculares [13]. La infección crónica y persistente del miocardio provoca una respuesta inflamatoria que, si bien por un lado es necesaria para controlar la proliferación de parásitos, por el otro produce daños tisulares que conducen a la fibrosis miocárdica y a la remodelación cardíaca [14]. La respuesta proinflamatoria incluye, entre otros mecanismos, la secreción de citoquinas y quimioquinas Th1, eicosanoides y endotelina-1 [14].

De manera semejante al caso de la infección por *T. cruzi*, el SARS-CoV-2 también puede provocar daño directo al tejido cardíaco, ya que se une al receptor ECA-2 para entrar en neumocitos tipo 2, macrófagos, pericitos perivasculares y cardiomiocitos. Esto puede conducir a disfunción y daño del miocardio, disfunción endotelial, disfunción microvascular, inestabilidad de la placa e infarto de miocardio (IM) [15]. Las respuestas inmunitarias e inflamatorias iniciales inducen una grave tormenta de citoquinas [16], incluidas las citoquinas y quimioquinas frecuentemente relacionadas con la respuesta inflamatoria implicada en la patogénesis de la CCC, como la interleucina (IL)-6, TNF-alfa y CXCL10 [17, 18]. En efecto, se han notificado casos de miocarditis relacionados con la COVID-19 que se cree que son una combinación de lesión viral directa y daño cardíaco debido a la respuesta inmunitaria del huésped [19].

Otros mecanismos podrían causar una mayor depresión de la función ventricular provocada por la COVID-19, como el infarto de miocardio y la disfunción microvascular, que también se encuentra en la infección por *T. cruzi* [15]. Además, la arritmia cardíaca está reconocida como una de las posibles manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19, por lo que esta enfermedad podría precipitar, de forma plausible, arritmias en pacientes con sustrato arritmogénico, como la CCC [19].

Finalmente, la COVID-19 puede predisponer a los pacientes a enfermedad trombotica venosa y arterial debido a una excesiva inflamación, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis [20]. Se ha reportado incremento de la actividad procoagulante del plasma en pacientes con EC crónica [21], y las manifestaciones tromboembólicas también son más frecuentes en los pacientes con CCC [22], aunque no está claro si esta interacción tiene relevancia clínica.

Consecuencias para la EC crónica indeterminada

Aunque los pacientes que viven con la forma indeterminada de EC suelen ser pacientes ambulatorios sin síntomas manifiestos, aun así requieren vigilancia y atención continua, lo que se ha vuelto cada vez más difícil debido a la pandemia. Por ejemplo, los pacientes con EC indeterminada crónica necesitan seguimientos anuales para hacer pruebas cardíacas, ya que cada año un 2–5% evoluciona a la enfermedad sintomática crónica y, con el tiempo, un 30–40% desarrolla complicaciones cardíacas o GI [1]. También pueden beneficiarse con el tratamiento antiparasitario que, en el caso de las mujeres en edad fértil, puede interrumpir la transmisión congénita [23, 24]. Sin embargo, el tratamiento de 2 meses de duración requiere monitoreo continuo y pruebas de laboratorio debido a la posibilidad de efectos secundarios. Este servicio de salud esencial para los pacientes con EC crónica indeterminada posiblemente se vea afectado por la pandemia, tanto por el riesgo potencial de infección por SARS-CoV-2 al asistir a los centros de salud para consultas de rutina (o la necesidad de utilizar el transporte público para ir y volver de las consultas) como por los aplazamientos o retrasos en los servicios de rutina, ya que el personal y los recursos sanitarios están centrados en los casos de COVID-19.

Además, si se evalúan con tecnología más sensible, incluyendo ecocardiografía, Holter y resonancia magnética con realce tardío de gadolinio, un pequeño número de pacientes en la fase indeterminada podría ser reclasificado como CCC debido a la presencia de áreas de fibrosis con anomalías en el movimiento de la pared [25–30]. Por lo tanto, una proporción desconocida de individuos clasificados como en la fase indeterminada puede desarrollar arritmias u otras complicaciones cardiovasculares si se enfrentan a una tormenta de citoquinas como la desencadenada por la COVID-19.

Consecuencias para las formas gastrointestinales y neurológicas de EC

Dolor torácico atípico, dolor abdominal y náuseas son síntomas inespecíficos relacionados con los efectos de la EC en el sistema digestivo superior, y estos tres síntomas están asociados con la presentación clínica pulmonar y extrapulmonar de la COVID-19 [31, 32]. Sin embargo, el estreñimiento es el síntoma principal de la afectación del tracto digestivo inferior debido a la infección por *T. cruzi* y es lo opuesto a la diarrea, el principal síntoma GI observado en las formas extrapulmonares de la COVID-19. La presencia de síntomas GI, ampliamente descritos en series de casos de COVID-19 y presentes en el 3–11,6% de los pacientes con COVID-19 [31], está asociada con una alta expresión de ECA-2 en el tracto GI que podría indicar el potencial de mutación del virus con un aumento de la transmisibilidad, disminución de la virulencia e infección de múltiples órganos [31]. Cuando los síntomas GI que se presentan en ambas enfermedades se observan en un individuo en un área de alta transmisión de SARS-CoV-2, se debe considerar etiológicamente el avance de EC o COVID-19, teniendo en cuenta las consecuencias en términos de mutación y transmisibilidad.

Cada vez hay más evidencia de que los coronavirus están asociados con trastornos neurológicos [33]. Los estudios sobre el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) sugieren que los coronavirus son neurotrópicos. Una revisión sistemática de la literatura hasta abril de 2020 asoció múltiples trastornos neurológicos con la COVID-19, incluyendo encefalitis, desmielinización y neuropatía [34]. La COVID-19 podría inducir al desarrollo de la neuropatía chagásica que a veces se observa en la EC crónica.

Casos congénitos

La transmisión materno-fetal de *T. cruzi* ocurre en promedio en un 5% de los embarazos de madres con EC crónica [35]. La carga parasitaria es un determinante clave de la transmisión congénita [36]. La respuesta inmunológica a la COVID-19 es extensa y se desconoce su impacto en la carga parasitaria de *T. cruzi*. Si se constatará que la COVID-19 aumenta la parasitemia en mujeres embarazadas con EC, podría aumentar la probabilidad de transmisión materno-fetal. Sigue siendo crucial hacer un control de los lactantes nacidos de madres infectadas por *T. cruzi*, pero ese control se podría ver afectado por el impacto negativo de la COVID-19 en el acceso a los servicios de salud [37, 38].

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos corren un mayor riesgo de enfermarse gravemente con COVID-19, en especial aquellos con enfermedades subyacentes agresivas, tratamiento inmunosupresor activo o linfopenia. La producción excesiva de citoquinas durante la infección por COVID-19 provoca daños tisulares significativos, particularmente en los pulmones. Este intenso proceso inflamatorio de la COVID-19 en pacientes con EC inmunodeprimidos podría influir en la evolución de la enfermedad y potencialmente desencadenar la reactivación de la EC debido tanto a la interferencia viral de la infección, como la observada en la infección por VIH [39], como a una posible terapia inmunosupresora para la COVID-19 [9, 10], y está asociado con la gravedad de las enfermedades subyacentes. Por otro lado, cualquier enfoque que mejore la respuesta inmune a este nivel es deseable, utilizando agentes antivirales o bloqueadores de citoquinas (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa) [40]. Sin embargo, existe el riesgo de inducir la activación clínica de una enfermedad autoinmune en individuos con COVID-19 asintomática y, en consecuencia, una posible reactivación de la EC [41].

Consideraciones epidemiológicas

La propagación de la pandemia de COVID-19 en los países afectados por la EC plantea preocupaciones por varias razones. La población con infección por *T. cruzi*, que suma más de seis millones de personas en todo el mundo [3, 42], está envejeciendo, en riesgo de desarrollar CCC, tiene una carga significativa de comorbilidades, y es socioeconómicamente vulnerable. Todos estos factores podrían aumentar el impacto de la COVID-19 en esta población, principalmente en un contexto de sistemas de salud debilitados y sobrecargados.

En la mayoría de los países donde se ha controlado o reducido la transmisión de EC, los pacientes con EC envejecen y sufren comorbilidades [43]. Se necesita investigar más para entender a fondo el impacto de las afecciones comórbidas en pacientes con EC, incluyendo el papel del estado de inmunosupresión provocado por la EC o las terapias para la EC. Además de la edad, muchas enfermedades crónicas, como la diabetes, la EPOC y otras enfermedades cardiovasculares, también son factores de riesgo conocidos de mortalidad por COVID-19. Asimismo, los pacientes de edad avanzada con CCC corren mayor riesgo de muerte que los individuos seronegativos de la misma edad [43]. Por lo tanto, es probable que la CCC, en parte debido a su asociación con la edad y otras enfermedades crónicas, además del difícil contexto socioeconómico que afecta a muchas personas con EC, aumente aún más los riesgos de infección grave por COVID-19.

En primer lugar, aunque la incidencia de nuevas infecciones por EC sea de alrededor de 30.000 por año [3], este número ha disminuido en las últimas décadas, lo que significa que una gran proporción de las personas que viven con EC son mayores o están envejeciendo [44]. Mientras que más del 80% de los casos de COVID-19 son leves o asintomáticos, los casos graves son más comunes entre los adultos mayores. En un estudio retrospectivo, el riesgo de mortalidad aumentó un 1,03–1,17% por cada año de aumento de la edad en pacientes de Wuhan [45]. Otro estudio que utilizó datos de varios países estimó una tasa de letalidad del 4,5% en individuos mayores de 60 años, en comparación con 1,4% en los menores de 60 años, siendo las tasas más altas en pacientes con más de 80 años [46]. En los Estados Unidos, el 78,6% de las muertes se han dado en personas mayores de 65 años [47].

Más de un millón de personas en las Américas sufren CCC [3], y las enfermedades cardiovasculares subyacentes son un factor de riesgo relevante para las hospitalizaciones y muerte por COVID-19. Se ha notificado una incidencia del 8% de lesiones cardíacas agudas resultantes de la COVID-19 en pacientes hospitalizados [48], y en un estudio chino fue mucho más frecuente en los fallecidos (59%) que en pacientes recuperados (1%) [49]. También se identificaron enfermedades cardiovasculares en el 30% de las muertes relacionadas con COVID-19 en Italia [50], mientras que la edad >60 y el índice de comorbilidades de Charlson >3 se asociaron con una mayor mortalidad en una cohorte estadounidense de 1305 pacientes hospitalizados [51].

Por último, varios estudios han observado altos niveles de comorbilidades tanto en los pacientes con EC como en aquellos con formas graves de COVID-19. Un estudio brasileño identificó una media de 2,7 comorbilidades crónicas en pacientes con EC [52]. En 168 pacientes con EC en San Pablo, el 51,2% tenía hipertensión y el 23,8% tenía diabetes mellitus [53]. Otro estudio con una muestra de 137 pacientes más jóvenes en Suiza encontró que el 2,9% tenía diabetes y el 17% hipertensión [54]. La hipertensión y la diabetes se asociaron con altas tasas de mortalidad por COVID-19 en China (7,3 y 6,0%, respectivamente) [55] y fueron 2 a 3 veces más prevalentes en hospitalizaciones graves que en las no graves [48]. La diabetes también fue prevalente en un tercio de las muertes en un análisis de datos italianos [56]. Es importante señalar que estas comorbilidades también reflejan la edad más avanzada de las poblaciones que se ven afectadas tanto por la EC como por la COVID-19.

Contexto social y acceso a servicios de salud

A medida que la pandemia avanza desde Europa y Estados Unidos hacia el Sur, está afectando cada vez más a las poblaciones vulnerables. En los Estados Unidos, la COVID-19 ha tenido hasta ahora un mayor impacto en la población negra y latina. Según los CDC, estos grupos tienen una mayor prevalencia de infección y una mayor distribución ponderada de muertes en comparación con lo esperado de su distribución en la población general [57]. También se ha reportado una mayor tasa de muertes entre las personas en Brasil que se identifican como negras [58, 59]. Estas disparidades raciales a su vez se encuentran en un contexto de consideraciones socioeconómicas históricas, que frecuentemente determinan quién es capaz de autoaislarse y evitar la exposición.

Además, la vulnerabilidad social ya se ha documentado hace tiempo en personas con EC [60], y los grupos con altas cargas de EC, entre ellos los pueblos indígenas, los pobres de zonas rurales y los migrantes, pueden tener desafíos particulares en el acceso a servicios de salud. Las personas que viven en la pobreza o al borde de la misma, también son especialmente vulnerables al impacto económico de la pandemia, ya que los especialistas han advertido que están en peligro los años ganados para reducir la pobreza. La ONU predice que, a medida que el PIB mundial se reduce un 3,2% en 2020, 34 millones de personas más llegarán al nivel de la pobreza extrema [61]. El agravamiento de la situación económica amenaza con volver aún más precario el acceso a los servicios de salud para las personas que viven con EC, que a menudo se ven obligadas a decidir entre gastar tiempo y dinero en atención médica o en otras prioridades apremiantes. Muchas trabajan en el sector informal o en empleos que no ofrecen tiempo libre remunerado ni seguro de salud.

Además, las personas con EC pueden sentirse más reacias a buscar atención en una clínica por temor a la exposición a la COVID-19, postergando los cuidados de las complicaciones relacionadas con la EC. De hecho, se registra una baja utilización de los servicios y un retraso en la consulta para enfermedades crónicas desde que comenzó la pandemia [62, 63]. Por último, la EC puede generar un peso emocional significativo para las personas afectadas, que se preocupan por el avance de la enfermedad, y la pandemia posiblemente dificulte el acceso tanto a los servicios de salud mental como a las redes de apoyo tradicionales como la familia y las amistades. Los pacientes con EC que contraen COVID-19 pueden sentir más preocupación y ansiedad. A medida que la COVID-19 se vuelve parte de la realidad cotidiana, se necesitarán soluciones creativas de grupos de pacientes, asistentes sociales, profesionales de la salud mental y otros, para seguir brindando apoyo a las personas con EC.

Recomendaciones para los profesionales de salud

Pruebas diagnósticas de enfermedad de Chagas durante la pandemia

Si bien las indicaciones para la detección y el diagnóstico de la EC no han cambiado durante la pandemia de COVID-19, el momento de las pruebas depende de cuánto el diagnóstico de la EC afectará el manejo a corto plazo de la persona que se está realizando las pruebas. Sigue siendo recomendable hacer pruebas urgentes en mujeres embarazadas, bebés nacidos de madres seropositivas y cualquier persona a punto de recibir inmunosupresión. El control de las donaciones de sangre también sigue siendo esencial. Los pacientes que presenten síndromes clínicos que sugieren EC también deben hacerse pruebas urgentes para orientar la evaluación y el tratamiento. También se debe examinar a las mujeres embarazadas de países en que la EC es endémica para evaluar la posibilidad de transmisión materno-fetal. Dependiendo de la circulación de SARS-CoV-2 en la comunidad y de las directrices locales, el control generalizado de EC en individuos sin síntomas de países endémicos podría posponerse hasta que se pueda realizar de forma segura; se entiende que, aunque se indique el tratamiento antiparasitario, de un modo general se puede esperar hasta que el paciente pueda ir a realizar pruebas de laboratorio y consultas de seguimiento sin un riesgo significativo de exposición.

Manejo de pacientes coinfectados con enfermedad de Chagas y COVID-19

A continuación se hacen recomendaciones preliminares para pacientes con EC que contraigan COVID-19. Las recomendaciones se dividen según la forma de EC del paciente.

Formas agudas de EC

Los casos agudos de EC después de la transmisión congénita, vectorial u oral, o por transfusión, accidentes de laboratorio y otras vías generalmente justifican el tratamiento antiparasitario tan pronto como sea posible, incluso en el contexto de la pandemia de COVID-19. Si el paciente está infectado con COVID-19 y la forma aguda de EC, es importante hacer el tratamiento antiparasitario de la EC en el momento adecuado, pero los médicos deben tener en cuenta la gravedad de los síntomas de COVID-19.

EC congénita

Los casos de transmisión congénita son casos agudos de EC, y el tratamiento es eficaz con pocos efectos secundarios. En general, la COVID-19 no es grave en lactantes y niños [64]. Si el niño no tiene síntomas de COVID-19, se debe administrar el tratamiento antiparasitario tan pronto como se establezca el diagnóstico de infección por *T. cruzi* [37].

Reactivación

Los pacientes deben ser hospitalizados y recibir tratamiento antiparasitario con benznidazol durante 60 días. Sin embargo, si no es posible realizar un tratamiento completo de 60 días debido a eventos adversos, el tratamiento debe continuar durante cerca de 60 días, de ser posible, utilizando medicamentos anti-histamínicos y/o antiinflamatorios. La reactivación con miocarditis/meningoencefalitis preocupa particularmente debido a la aparición de una afectación vascular, del sistema nervioso o del miocardio por COVID-19, y debe ser monitoreada atentamente en una unidad de cuidados intensivos.

Inmunodepresión sin reactivación

En este caso, el tratamiento antiparasitario podría retrasarse hasta que el paciente pueda asistir a una clínica de forma segura, dependiendo de las orientaciones sobre autoaislamiento y del riesgo de exposición a la COVID-19. Sin embargo, la reactivación de la EC con indicios de daño en los órganos diana debe monitorearse atentamente con seguimientos clínicos, microscopía directa (métodos de concentración) en sangre periférica y/o secreciones [39] y, si es posible, PCR cuantitativa durante la infección por COVID-19 de acuerdo con los protocolos locales.

EC crónica indeterminada

Desde el punto de vista de del manejo de la salud individual, las personas con infección asintomática (en la forma clínica indeterminada de la EC) son aquellas en las que hay evidencia de infección por *T. cruzi* pero no hay evidencia de daño en los órganos (principalmente los cardiovasculares o digestivos), evaluándose a través de (1) síntomas inespecíficos y (2) pruebas de baja sensibilidad para detectar daños tempranos en los órganos, como electrocardiograma, radiografía de tórax e ingesta de bario y enema [65]. Con o sin tratamiento antiparasitario, se recomienda el monitoreo regular para evaluar la situación clínica durante consultas de seguimiento y para detectar rápidamente la falla del tratamiento y/o la progresión clínica.

Como recomendación general y dada la situación epidemiológica actual, es importante sopesar los riesgos y los beneficios de derivar a un paciente a un centro de salud. Es esencial preservar la seguridad del paciente en términos de prevenir nuevos casos de COVID-19. Sin embargo, también es importante desde el punto de vista de la salud pública optimizar los recursos existentes para los servicios de salud. Las consultas ambulatorias, así como los exámenes cardiovasculares y gastrointestinales de rutina, podrían postergarse si los pacientes con EC están estables. Se recomienda fuertemente el uso de herramientas de telemedicina para consultas virtuales, incluyendo el asesoramiento a los pacientes sobre la necesidad de contactar a los centros de salud en caso de que aparezcan síntomas, ya sea de EC o una posible infección por COVID-19.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Se recomienda el tratamiento etiológico (antiparasitario) en pacientes con EC sin evidencia de afectación de órganos para los casos agudos y la mayoría de los casos crónicos en la forma indeterminada o con cardiomiopatía leve [5, 66]. Sin embargo, en el contexto actual de la pandemia, deben tenerse en cuenta dos aspectos principales: 1) las características de los medicamentos y posibles interacciones con el tratamiento actual de COVID-19, y 2) la urgencia de la indicación de medicamentos anti-*T. cruzi*.

Características de los medicamentos

El benznidazol (BZN) y el nifurtimox (NFX) son los dos fármacos aprobados por las agencias regulatorias para el tratamiento antiparasitario de la EC. El BZN (N-bencil-2-nitro-1-imidazol acetamida) es un nitroimidazol que inhibe el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas de *T. cruzi*. El NFX (5-nitrofuran 3-metil-4-(5' nitrofurfurilideneamina) tetrahidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido) es un derivado de los nitrofuranos cuyo mecanismo de acción involucra varias reacciones de reducción y oxidación de su componente nitro, haciendo que las enzimas de los parásitos produzcan varias especies reactivas de oxígeno, que reaccionan con macromoléculas celulares y son letales para el parásito. El NFX también conduce a la inactivación de una enzima tripanosómica crucial, la tripanotiona reductasa [67].

En ambos casos, el mecanismo de acción no está descrito en su totalidad, y deben tenerse en cuenta y explorar más a fondo las posibles interacciones entre el BZN y el NFX con los medicamentos más comunes utilizados en el tratamiento de la COVID-19. Debido al metabolismo hepático del BZN (95%) y el NFX (>99%), es importante monitorear la hepatotoxicidad en combinación con medicamentos anti-COVID-19.

Indicaciones de tratamiento y seguimiento de los pacientes en tratamiento

El tratamiento etiológico de la infección por *T. cruzi* se considera una emergencia solamente en circunstancias muy específicas [68]. Aunque las reacciones adversas del BZN y el NFX no sean graves en la mayoría de los casos [69], se recomienda monitorear atentamente a los pacientes que inician un régimen con BZN o NFX para identificar efectos secundarios rápidamente y controlar la función hepática y hematológica [54, 70, 71]. Durante la pandemia, postergar el inicio de los regímenes de tratamiento etiológico para la infección crónica por *T. cruzi* sin afectación de órganos es válido para evitar la exposición innecesaria a la COVID-19 en centros de salud y debido a limitaciones en el seguimiento relacionadas con la reducción de los servicios presenciales. Sin embargo, los pacientes diagnosticados con COVID-19 pueden recibir terapia inmunosupresora, y se recomienda un monitoreo riguroso para diagnosticar tempranamente la reactivación de la EC. En el caso de evidencias clínicas y/o parasitológicas de reactivación, el inicio del tratamiento con BZN o NFX se considera una emergencia [68].

Si un paciente ya está recibiendo BZN o NFX, se debe continuar el tratamiento y se deben adoptar medidas de cuarentena para evitar que contraiga COVID-19. Se recomiendan herramientas de telesalud para acompañar el tratamiento y para minimizar el contacto con los centros de salud, el cual estaría indicado principalmente para las pruebas de laboratorio recomendadas durante el tratamiento para controlar la hepatotoxicidad y las alteraciones en los hemogramas debidas a BZN o NFX o en caso de reacciones secundarias preocupantes. Si un paciente en tratamiento con BZN o NFX desarrolla una infección sintomática por COVID-19, los médicos pueden considerar caso por caso si sería mejor interrumpir el tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas y el tipo de tratamiento necesario. No hay evidencia de interacción farmacológica entre los medicamentos antiparasitarios para la EC y los medicamentos que se están investigando para tratar la COVID-19, y el tratamiento de la EC en su forma indeterminada no es urgente.

En la **Tabla 1** se resumen las orientaciones para brindar tratamiento etiológico para la EC durante la pandemia, considerando la forma de EC y la ocurrencia o no de COVID-19 en el paciente.

En todos los casos, el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas debe estar acompañado de un seguimiento atento y adecuado, incluyendo enzimas hepáticas y los parámetros del recuento sanguíneo. Ver Echeverría *et al* 2020 [68].

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento etiológico para la enfermedad de Chagas en el contexto de coinfección por COVID-19*.

Estado de la enfermedad de Chagas	Estado de la COVID-19	Orientación para el tratamiento etiológico con benznidazol o nifurtimox
Crónica, indeterminada	Negativa	Considerar postergar el tratamiento para reducir el riesgo de exposición a la COVID-19 con base en el contexto epidemiológico local y las normas actuales de distanciamiento físico.
Crónica, indeterminada	Positiva, con o sin síntomas	Considerar postergar el tratamiento hasta que se resuelva completamente la COVID-19 y con base en el contexto epidemiológico local y las normas actuales de distanciamiento físico.
Casos agudos	Negativa o positiva, con o sin síntomas	Iniciar el tratamiento.
Evidencia clínicas y/o parasitológica de reactivación	Negativa o positiva, con o sin síntomas	Iniciar el tratamiento.
Crónica, indeterminada, actualmente en tratamiento etiológico	Positiva, sintomática	Postergar el tratamiento y, si se prescriben medicamentos inmunosupresores como parte del tratamiento de la COVID-19, supervisar atentamente para detectar la reactivación de la infección por <i>T. cruzi</i> a través de microscopía directa en sangre periférica o fluidos y/o PCR cuantitativa (si está disponible). Si la reactivación es evidente, reiniciar el tratamiento con benznidazol/nifurtimox.
Crónica, indeterminada, actualmente en tratamiento etiológico	Positiva, asintomática	Continuar el tratamiento.

Manejo de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y COVID-19

La COVID-19 está asociada con múltiples manifestaciones cardíacas, entre ellas arritmias cardíacas, infarto de miocardio tipo 2 y 1, exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca y miocarditis fulminante aguda [72, 73]. Se pueden esperar posibles interacciones entre COVID-19 y CCC principalmente debido a las vías inmunológicas comunes a estas enfermedades, ya que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) está involucrada en la función cardíaca y el desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus, que son factores de riesgo observados con frecuencia en pacientes con CCC. Los niveles de ECA-2 pueden aumentar con el uso de inhibidores de la ECA y/o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) que se utilizan con frecuencia para el tratamiento de CCC. Hasta el momento, no hay evidencias que respalden la interrupción de los inhibidores de la ECA o los BRA en función del potencial teórico de aumento de la susceptibilidad a infección por COVID-19. La mayoría de las sociedades cardiovasculares, entre ellas ESC, ACC, AHA, CCS y SIAC han indicado que se debe continuar con estos medicamentos independientemente de la presencia de manifestaciones concomitantes con COVID-19. Este también debe ser el caso de los pacientes con CCC.

Pueden producirse otras interacciones en pacientes con CCC que están recibiendo tratamiento para arritmias cardíacas como fibrilación auricular o arritmias ventriculares potencialmente mortales con amiodarona, ya que el potencial aumento del intervalo QT con tratamientos que se han propuesto para la COVID-19, como hidroxiquina y/o azitromicina, puede aumentar el riesgo de *torsade de pointes*.

Los pacientes con CCC deben seguir con los tratamientos habituales durante la pandemia de COVID-19. Las clínicas ambulatorias pueden utilizar recursos de telemedicina, si están disponibles, para no poner en riesgo de infección por SARS-CoV-2 a estos pacientes vulnerables. Siguiendo las medidas adecuadas de higiene y cuidado personal, se pueden retrasar pruebas cardíacas como electrocardiogramas, ecocardiograma, pruebas de esfuerzo o Holter, siempre sopesando los riesgos y beneficios y el nivel de circulación regional del SARS-CoV-2. Si un paciente con CCC desarrolla nuevas arritmias, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca aguda o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica, la hospitalización no debe demorarse. Dado que los hospitales de algunas regiones pueden estar muy sobrecargados por la COVID-19, la atención de estos eventos agudos puede verse comprometida, lo que pone en riesgo a los pacientes con CCC.

En la **Tabla 2** se listan las posibles interacciones entre los medicamentos cardiovasculares utilizados para tratar la CCC y algunos tratamientos propuestos para la COVID-19.

Tabla 2: Posibles interacciones entre los tratamientos para COVID-19 en investigación y los medicamentos para CCC.

Tratamientos para COVID-19 en investigación	Posibles interacciones con medicamentos para CCC
Cloroquina-hidroxicloroquina	Inhiben la CYP2D6 (aumentando la vida media de la mayoría de los betabloqueantes [74] y la amiodarona), e inhiben y reducen la gP-P [75]. No interactúan con nuevos anticoagulantes orales (NACO) ni con antagonistas de la vitamina K (AVK) [76].
Inhibidores de proteasa (lopinavir-ritonavir)	Al inhibir la CYP3A4, aumentan los niveles plasmáticos de la mayoría de los fármacos CV. Pueden reducir el efecto de los AVK por inducción de CYP2C19 y aumentar los niveles plasmáticos de NACO. También pueden aumentar los niveles de amiodarona [77].
Azitromicina	Aumenta los niveles de warfarina/acenocumarol. Estos anticoagulantes deben retirarse durante el tratamiento con azitromicina. Debido a la inhibición de gP-P, puede ser necesario reducir la dosis de los NACO.
Atazanavir	Aumenta los niveles de AVK y NACO (se debe interrumpir). Puede aumentar los niveles y el efecto de amiodarona. Puede aumentar los niveles de digoxina. Aumento leve de los niveles de atenolol (betabloqueante) [77].
Remdesivir	Sin interacciones relevantes.
Favipiravir, Bevacizumab, Ecolizumab, Fingolimod, Pirfenidona, Interferón Metilprednisona	Sin interacciones relevantes.
Tocilizumab	Puede reducir el efecto de los anticoagulantes.
Nitazoxanida	Puede aumentar los niveles de AVK; no utilizar de manera concomitante.
Sarilumab	Es un inductor CYP3A4, pero no se recomiendan modificaciones en la dosis.
Interferón y metilprednisolona	Se recomienda la reducción de los AVK.
Ribavirina	Interfiere con la absorción de AVK, posiblemente aumentando la dosis. El enalapril y otros inhibidores de la ECA- pueden provocar tos seca, así como la ribavirina [78].
Ivermectina	Puede reducir el efecto de la warfarina y el dicumarol. Riesgo de miopatía con captopril [79].
Oseltamivir	No hay interacciones de CYP con medicamentos CV. Sin embargo, los informes y series de casos muestran algún aumento en el efecto de los AVK [75].
Arbidol (Umifenovir)	Puede disminuir el metabolismo del labetalol (betabloqueante) [80].
Canakinumab	No se conocen interacciones farmacológicas, pero el aumento de las enzimas CYP puede modificar aún más la metabolización de fármacos CV [81, 82].
Anakinra	Sin interacciones farmacológicas.
Emapalumab	No se conocen interacciones farmacológicas, pero el aumento de las enzimas CYP puede modificar aún más la metabolización de fármacos CV [83].
Siltuximab	Interacción de AVK a través de la CYP350. Controlar rigurosamente [84].
Ciclosporina A	La ciclosporina puede aumentar los niveles de digoxina. La amiodarona, el losartán y el valsartán aumentan los niveles de ciclosporina; los inhibidores de la ECA aumentan la nefrotoxicidad [85, 86].
Sirolimus	Advertencia seria: puede aumentar el riesgo de angioedema relacionado con el inhibidor de la ECA. Interacciones entre CYP450 y gP-P [87].
Darunavir/cobicistat	Los medicamentos metabolizados por CYP3A4, CYP2D6, o que utilizan los transportadores gP-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 pueden presentar interacciones [88]. Los anticoagulantes, betabloqueantes y digoxina deben utilizarse con precaución.

Necesidades futuras

Nuestra comprensión actual de las posibles interrelaciones entre EC y COVID-19 todavía es limitada; la necesidad de futuras investigaciones es significativa. Las recomendaciones brindadas en este documento deben ser vistas como preliminares y pueden exigir mejoras y ajustes a medida que avanza nuestra comprensión de ambas enfermedades. La **Tabla 3** lista algunas de las brechas más importantes en nuestro conocimiento clínico actual. También será necesaria una investigación de otras disciplinas para comprender mejor la epidemiología de ambas enfermedades, los impactos sociales y psicológicos de la pandemia en las personas con EC, las nuevas barreras al acceso que surgen en el contexto de la pandemia y la disrupción económica que causa, además de los contextos particulares de las poblaciones vulnerables, incluidos los migrantes y las comunidades indígenas.

Conclusión

El alcance de la COVID-19 es mundial y la infección es indiscriminada, pero representa un riesgo particular para las personas con EC. Ambas enfermedades son más frecuentes en las poblaciones marginadas, cuyo acceso a servicios de salud adecuados es limitado y cuya exposición a factores de riesgo es proporcionalmente mayor. La COVID-19 es más letal en individuos con enfermedad cardíaca y otros factores de riesgo cardíacos, como diabetes y obesidad, que también son frecuentes en individuos con EC. Los mecanismos de la enfermedad COVID-19, aunque no se comprendan completamente, teóricamente plantean un riesgo tanto de exacerbación de la disfunción cardíaca por la EC como de reactivación aguda de la EC debido a la inmunomodulación inducida por la enfermedad o a la inmunosupresión terapéutica. El impacto económico de la pandemia se siente con más fuerza en los estratos socioeconómicos más bajos, lo que dificulta aún más la capacidad de muchas personas con EC de obtener el tratamiento que necesitan para cualquiera de las enfermedades. Los esfuerzos para mitigar la propagación de la COVID-19, restringiendo el acceso a los centros médicos a los casos más urgentes, complican los esfuerzos para diagnosticar, tratar y monitorear a los pacientes con EC, lo que puede conducir al deterioro clínico, el aumento de la transmisión materno-fetal y el subdiagnóstico, que ya representaban preocupaciones significativas antes del comienzo de la pandemia.

Recientemente se describieron los obstáculos para acceder a servicios de salud adecuados para la EC en la hoja de ruta para la EC de la FMC-SIAC [5]. Siguiendo un marco parecido, la **Tabla 4** evalúa el efecto potencial de la pandemia en los obstáculos clave para los servicios de salud necesarios para la EC.

El fin de la pandemia en América Latina todavía está muy lejano y su impacto total en el sistema de salud y el acceso a servicios de salud, en particular, es una incógnita. La EC ha sido una enfermedad oculta durante mucho tiempo, con poca concientización entre los profesionales de la salud y las personas en riesgo, y poco

Tabla 3: Comprensión de las interacciones entre COVID-19 y EC: Brechas y necesidades.

Interacción entre las enfermedades	Preguntas clínicas	Necesidades de desarrollo de medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cómo se ve afectada la historia natural de la EC por la COVID-19? • ¿Puede la tormenta de citoquinas desencadenar la reactivación de la parasitemia? • ¿La tormenta de citoquinas desencadena la progresión de la enfermedad? • ¿Las vías de respuesta inmunitaria virales y parasitarias reaccionan en forma cruzada? • ¿El estado inflamatorio crónico de la EC conduce a una situación de COVID-19 más grave? • ¿El estado protrombótico de ambas enfermedades se comporta sinérgicamente? 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué precauciones son necesarias con respecto al tratamiento de la COVID-19 en pacientes con EC? • ¿Cuáles son los riesgos hemodinámicos y arrítmicos de la COVID-19 en pacientes con CCC? • ¿Cuál es el impacto de retrasar los tratamientos para la EC durante la infección por COVID-19? • ¿Cuál es el impacto de los retrasos en el acceso al diagnóstico de EC y a la evaluación cardíaca? • ¿Cuál es el impacto de un posible colapso del sistema de salud en la calidad de la atención brindada a los pacientes con EC sintomática? 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son los efectos antivirales de los medicamentos antiparasitarios para la EC (BZN y NFX)? • ¿Pueden los antiinflamatorios mejorar la respuesta del huésped a la COVID-19 y complementar el tratamiento antiparasitario de la EC? • ¿Puede el alopurinol o la colchicina ayudar a retrasar o evitar complicaciones en ambas enfermedades? • ¿La terapia anticoagulante completa es útil para la COVID-19 [89] y la EC [90]? • ¿Podrían los tratamientos CV para la EC como la amiodarona tratar a la COVID-19?

Tabla 4: Potencial impacto de la COVID-19 en los obstáculos sanitarios relacionados con la EC.

Área	Potencial impacto de SARS-CoV-2 en los obstáculos
Prevención	<ul style="list-style-type: none"> -Reducción del compromiso de los gobiernos -Desvío de las investigaciones clínicas para la COVID-19 -Recursos de salud pública destinados a la COVID-19 -Menor interés de los medios de comunicación en las enfermedades desatendidas -Limitaciones en ferias de salud, campañas y eventos comunitarios
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de las consultas en centros de salud por miedo al contagio -Recursos para pruebas de laboratorio limitados por la COVID-19
Tratamiento etiológico	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de las consultas en centros de salud por miedo al contagio -Personal sanitario limitado por la COVID-19 -Falta de conocimiento sobre las interacciones farmacológicas con la COVID-19 o los medicamentos para la COVID-19
Diagnóstico y tratamiento de complicaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> -Conocimiento limitado de la interacción entre la COVID-19 y CCC -Potencial impacto de los medicamentos para la COVID-19 en la CCC -Reducción de la capacidad de los centros de salud para atender la CCC
Psicosocial	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento de la pobreza debido al impacto económico de la pandemia -Aislamiento de las redes de apoyo -Miedos sobre la susceptibilidad a COVID-19 debido al diagnóstico de EC

compromiso por parte de los gobiernos. A corto plazo, dado que los recursos de salud pública se centran en mitigar la pandemia, crear conciencia sobre la EC puede ser un desafío aún mayor. Por otra parte, la pandemia puede ser una oportunidad para fortalecer la preocupación pública por entender las enfermedades comórbidas y atender a las necesidades sanitarias de las poblaciones desatendidas. Aun así, la realidad actual exige que replanteemos los enfoques tradicionales de la EC y otras enfermedades desatendidas para que sigamos avanzando hacia su erradicación, incluso delante de nuevos desafíos de salud pública. En última instancia, ni la EC ni la COVID-19 pueden separarse de su contexto socioeconómico, y ganar la lucha contra ambas enfermedades implicará la implementación de programas integrales que se centren en el fortalecimiento del derecho a recibir servicios salud y el acceso de las personas marginadas que se ven más afectadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Marina Certo, coordinadora de plataformas de la DNDi, por su inestimable apoyo al grupo de autores. La DNDi agradece a sus donantes públicos y privados, que le han suministrado fondos desde su creación en 2003. La lista completa de donantes de la DNDi se encuentra en <http://www.dndi.org/donors/donors> MASY agradece el apoyo financiero de FAPESP 2012/50273-0.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

Autora Contribuciones

Todos los autores contribuyeron a la redacción y revisión del manuscrito.

Referencias

1. **Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA.** Chagas disease. *The Lancet*. 2010; 375(9723): 1388–402. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)

2. **Johns Hopkins Coronavirus Resource Center.** COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) 2020 [updated June 30, 2020]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. **World Health Organization.** *Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates Weekly Epidemiological Record.* 2015; 90(6): 33–44.
4. **World Health Organization.** Fourth WHO Report on Neglected Tropical Diseases. Geneva; 2017.
5. **Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, et al.** WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Glob Heart.* 2020; 15(1): 26. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.484>
6. **Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC.** Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology.* 2012; 9(10): 576–89. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.109>
7. **Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al.** SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European journal of clinical investigation.* 2009; 39(7): 618–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
8. **Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C.** The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research.* 2020; 116(6): 1097–100. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
9. **Rassi A, Amato Neto V, de Siqueira AF, Ferriolli Filho F, Amato VS, Rassi Júnior A.** [Protective effect of benznidazole against parasite reactivation in patients chronically infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with corticoids for associated diseases]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1999; 32(5): 475–82. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000500002>
10. **dos Santos-Neto LL, Polcheira MF, Castro C, Lima RA, Simaan CK, Corrêa-Lima FA.** [*Trypanosoma cruzi* high parasitemia in patient with systemic lupus erythematosus]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2003; 36(5): 613–5.
11. **López L, Arai K, Giménez E, Jiménez M, Pascuzo C, Rodríguez-Bonfante C, et al.** [C-reactive protein and interleukin-6 serum levels increase as Chagas disease progresses towards cardiac failure]. *Revista española de cardiología.* 2006; 59(1): 50–6. DOI: <https://doi.org/10.1157/13083649>
12. **Keating SM, Deng X, Fernandes F, Cunha-Neto E, Ribeiro AL, Adesina B, et al.** Inflammatory and cardiac biomarkers are differentially expressed in clinical stages of Chagas disease. *International journal of cardiology.* 2015; 199: 451–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.040>
13. **Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP.** Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. *Cardiology clinics.* 2017; 35(1): 31–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.013>
14. **Tanowitz HB, Machado FS, Spray DC, Friedman JM, Weiss OS, Lora JN, et al.** Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2015; 13(12): 1393–409. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1103648>
15. **Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al.** COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020.
16. **Schett G, Sticherling M, Neurath MF.** COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature reviews Immunology.* 2020; 20(5): 271–2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
17. **de Araújo FF, Lima Torres KC, Viana Peixoto S, Pinho Ribeiro AL, Vaz Melo Mambrini J, Bortolo Rezende V, et al.** CXCL9 and CXCL10 display an age-dependent profile in Chagas patients: a cohort study of aging in Bambuí, Brazil. *Infectious diseases of poverty.* 2020; 9(1): 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00663-w>
18. **Dutra WO, Menezes CA, Magalhães LM, Gollob KJ.** Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite immunology.* 2014; 36(8): 377–87. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12107>
19. **Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al.** Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm;* 2020.
20. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al.** COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>

21. **Pinazo MJ, Posada Ede J, Izquierdo L, Tassies D, Marques AF, de Lazzari E**, et al. Altered Hypercoagulability Factors in Patients with Chronic Chagas Disease: Potential Biomarkers of Therapeutic Response. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016; 10(1): e0004269.
22. **Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE**, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 138(12): e169–e209.
23. **Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL**. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(5): 484–7. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000500002>
24. **Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C**, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014; 8(11): e3312.
25. **Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ**, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *International journal of cardiology*. 2013; 165(1): 107–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.089>
26. **Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C**, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018; 19(4): 459–60n.
27. **Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C**, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015; 17: 97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0200-7>
28. **Barros ML, Ribeiro A, Nunes Mdo C, Rocha MO**. [Association between left ventricular wall motion abnormalities and ventricular arrhythmia in the indeterminate form of Chagas disease]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2011; 44(2): 213–6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000020>
29. **Furtado RG, Frota Ddo C, Silva JB, Romano MM, Almeida Filho OC, Schmidt A**, et al. Right ventricular Doppler echocardiographic study of indeterminate form of chagas disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015; 104(3): 209–17. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20140197>
30. **Ciacciulli TF, Saccheri MC, Papantoniou A, Méndez RJ, Gagliardi JA, Prado NG**, et al. Use of tissue doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2020; 53: e20190457. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0457-2019>
31. **Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM**, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69(6): 1002–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
32. **Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z**, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>
33. **Nath A**. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020; 94(19): 809–10. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>
34. **Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K**. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 194: 105921. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
35. **Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P**. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014; 121(1): 22–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12396>
36. **Kaplinski M, Jois M, Galdos-Cardenas G, Rendell VR, Shah V, Do RQ**, et al. Sustained Domestic Vector Exposure Is Associated With Increased Chagas Cardiomyopathy Risk but Decreased Parasitemia and Congenital Transmission Risk Among Young Women in Bolivia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015; 61(6): 918–26. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/civ446>
37. **Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG**, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns

- and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS neglected tropical diseases*. 2019; 13(10): e0007694. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007694>
38. **Buekens P, Alger J, Bréart G, Cafferata ML, Harville E, Tomasso G.** A call for action for COVID-19 surveillance and research during pregnancy. *The Lancet Global health*. 2020; 8(7): e877-e8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30206-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30206-0)
 39. **Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC, Jr., Gakiya E,** et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2007; 101(1): 31–50. DOI: <https://doi.org/10.1179/136485907X154629>
 40. **Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS.** COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Current oncology reports*. 2020; 22(5): 53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7>
 41. **Zingone F, Savarino EV.** Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020; 5(6): 525. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30085-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30085-6)
 42. **Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ.** Estimating the Burden of Chagas Disease in the United States. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016; 10(11): e0005033. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033>
 43. **Lima-Costa MF, Peixoto SV, Ribeiro ALP.** Chagas disease and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). *International journal of cardiology*. 2010; 145(2): 362–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.036>
 44. **Martins-Melo FR, Ramos AN, Jr., Alencar CH, Heukelbach J.** Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta tropica*. 2014; 130: 167–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.002>
 45. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z,** et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 46. **Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N,** et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2020; 20(6): 669–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
 47. **Centers for Disease Control.** CDC COVID Data Tracker 2020 [updated June 30, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/covid-data-tracker/index.html#demographics>.
 48. **Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L,** et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. 2020; 109(5): 531–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
 49. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J,** et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; 323(11): 1061–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 50. **Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, Miragoli M, Munaron LM, Pagliaro P,** et al. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *GeroScience*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00198-w>
 51. **Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A,** et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of internal medicine*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
 52. **Alves RM, Thomaz RP, Almeida EA, Wanderley Jda S, Guariento ME.** Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(6): 622–8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000600002>
 53. **Oliveira Junior LR, Carvalho TB, da Costa ÉAPN, Marques Pereira PC, Kurokawa CS.** Cardiovascular comorbidities in patients with chronic Chagas disease. *AME Medical Journal*; 2018. DOI: <https://doi.org/10.21037/amj.2018.07.01>
 54. **Jackson Y, Castillo S, Hammond P, Besson M, Brawand-Bron A, Urzola D,** et al. Metabolic, mental health, behavioural and socioeconomic characteristics of migrants with Chagas disease in a non-endemic country. *Tropical medicine & international health: TM & IH*. 2012; 17(5): 595–603. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.02965.x>
 55. **Wu Z, McGoogan JM.** Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

56. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.** Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020; 323(18): 1775–6. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
57. **Centers for Disease Control.** Provisional Death Counts for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Race and Hispanic Origin 2020 [updated June 24, 2020. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#Race_Hispanic.
58. **Batista A AB, Faveret G, Peres I, Marchesi J, Cunha JP, Dantas L, Bastos L, Carrilho L, Aguilari S, Baiao F, Macaira P, Hamacher S, Bozza F.** Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. *Nucleo de Operacoes e Inteligencia em Saude (NOIS)*; 2020 May 27, 2020. Contract No.: Nota Tecnica 11.
59. **Baqui P BI, Marra V, Ercole A, van der Schaar M.** Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet Global Health*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20107094>
60. **Viotti R, Vigliano CA, Alvarez MG, Lococo BE, Petti MA, Bertocchi GL,** et al. The impact of socioeconomic conditions on chronic Chagas disease progression. *Revista espanola de cardiologia*. 2009; 62(11): 1224–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)73074-X](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)73074-X)
61. **United Nations.** World Economic Situation and Prospects as of mid-2020 New York, NY; 2020.
62. **Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arzac C, Laroche C,** et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa046>
63. **Reza N, DeFilippis EM, Jessup M.** Secondary Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2020; 13(5): e007219. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007219>
64. **Mustafa NM, A Selim L.** Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>
65. **Alvar J, Alves F, Bucheton B, Burrows L, Büscher P, Carrillo E,** et al. Implications of asymptomatic infection for the natural history of selected parasitic tropical diseases. *Semin Immunopathol*. 2020; 42(3): 231–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00796-y>
66. **Pan American Health Organization.** Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease Washington, DC; 2019.
67. **Urbina JA.** Ergosterol biosynthesis and drug development for Chagas disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104(Suppl 1): 311–8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900041>
68. **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(18): 2171–81. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.298.18.2171>
69. **Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Hasslocher-Moreno AM, Holanda MTd, Sousa ASd, Sangenis LHC,** et al. Benznidazole treatment safety: the Médecins Sans Frontières experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease—authors' response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(4): 1115–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx505>
70. **Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gállego M, Ayala E,** et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(11): 4896–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00537-10>
71. **Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, Abuhamidah A, Traina MI, Sanchez DR,** et al. Safety Profile of Nifurtimox for Treatment of Chagas Disease in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016; 63(8): 1056–62. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw477>
72. **Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X.** COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(5): 259–60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
73. **Libby P.** The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC: Basic to Translational Science*. 2020; 5(5): 537–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.001>
74. **Shin J, Johnson JA.** Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(6): 874–87. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.27.6.874>
75. **Salaroglio IC, Gazzano E, Abdullrahman A, Mungo E, Castella B, Abd-Elrahman G,** et al. Increasing intratumor C/EBP-β LIP and nitric oxide levels overcome resistance to doxorubicin in triple negative breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2018; 37(1): 286. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0967-0>

76. **Zaidel E WQF, Sosa Liprandi A, Mendoza I, Marquez MF, Nunez E, Barbosa M, Baranchuk A.** Hidroxicloroquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus [Hydroxychloroquine: Cardiology's viewpoint in times of coronavirus pandemic]. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(3): 271–4.
77. **University of California-San Francisco.** Interactions with Amiodarone and Antiretrovirals 2019 [Available from: <http://arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02&post=8¶m=116>].
78. **Milazzo L, Cattaneo D, Cheli S, Ferraris L, Colella E, Clementi E,** et al. ACE inhibitors and ribavirin-associated cough: a common undefined predisposing factor? *European journal of clinical pharmacology*. 2013; 69(3): 743–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1397-0>
79. **DrugBank.** Ivermectin 2020 [updated June 30, 2020. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00602>].
80. **DrugBank.** Umifenovir 2020 [updated June 12, 2020. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13609>].
81. **Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, Lowe PJ, Floch D, Gram H,** et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Canakinumab, a Human Anti-Interleukin-1 β Monoclonal Antibody. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012; 51(6): e1–e18. DOI: <https://doi.org/10.2165/11599820-000000000-00000>
82. **Novartis Pharmaceuticals Corporation.** ILARIS (canakinumab) Full Prescribing Information; 2012.
83. **Pathon Italia.** GAMIFANTM (emapalumab-lzsg) injection, for intravenous use. 2018.
84. **Janssen Biotech.** SYLVANT. Full Prescribing Information 2014.
85. **Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M.** Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 30(2): 141–79. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-199630020-00004>
86. **Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD.** Cyclosporine–drug interactions and the influence of patient age. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000; 57(17): 1579–84. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/57.17.1579>
87. **Pfizer Inc.** RAPAMUNE. 2017.
88. **Janssen Pharmaceutical Companies.** PREZCOBIX (darunavir and cobicistat) tablets, for oral use. 2019.
89. **Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA,** et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(1): 122–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
90. **Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A.** Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008; 91(5): 306–10. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>

How to cite this article: Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, Marcus R, Ribeiro ALP, Pinazo MJ, Morillo CA, Echeverría LE, Shikanai-Yasuda MA, Buekens P, Perel P, Meymandi SK, Ralston K, Pinto F, Sosa-Estani S. COVID-19: Consecuencias para las personas con la enfermedad de Chagas. *Global Heart*. 2020; XX(X): X. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.891>

Submitted: 28 July 2020

Accepted: 16 September 2020

Published: XX Month 2020

Copyright: © 2020 The Author(s). This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. See <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Global Heart is a peer-reviewed open access journal published by Ubiquity Press.

