

ORIGINAL RESEARCH

FMC SIAC: Hoja de ruta de la enfermedad de Chagas

Luis Eduardo Echeverría¹, Rachel Marcus^{2,3}, Gabriel Novick^{4,5}, Sergio Sosa-Estani⁶, Kate Ralston⁷, Ezequiel Jose Zaidel^{8,9}, Colin Forsyth⁶, Antonio Luiz P. Ribeiro^{10,11}, Iván Mendoza¹², Mariano Luis Falconi^{13,14}, Jorge Mitelman^{15,16}, Carlos A. Morillo^{17,18}, Ana Cristina Pereiro¹⁹, María Jesús Pinazo²⁰, Roberto Salvatella²¹, Felipe Martinez^{22,23}, Pablo Perel^{7,24}, Álvaro Sosa Liprandi^{8,25}, Daniel José Piñeiro²⁶ and Gustavo Restrepo Molina²⁷

¹ Department of Cardiology, Cardiovascular Foundation of Colombia, Floridablanca, CO

² LASOCHA, Washington, DC, US

³ Medstar Union Memorial Hospital, Baltimore, MD, US

⁴ Swiss Medical Group, Buenos Aires, AR

⁵ Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, Boston, MA, US

⁶ Drugs for Neglected Diseases initiative-Latin America, Rio de Janeiro, BR

⁷ World Heart Federation, Geneva, CH

⁸ Sanatorio Güemes, Buenos Aires, AR

⁹ Pharmacology Department, School of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁰ Internal Medicine Department, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, BR

¹¹ Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, BR

¹² Central University of Venezuela, Caracas, VE

¹³ Cardiology Division, Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁴ University Institute of the Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁵ Faculty of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

¹⁶ School of Medicine, Barcélo University, Buenos Aires, AR

¹⁷ Department of Cardiac Sciences, Cumming School of Medicine Division of Cardiology, Libin Cardiovascular Institute, University of Calgary, Calgary, CA

¹⁸ Southeastern Alberta Region, Alberta Health Services, Foothills Medical Centre, Calgary, CA

¹⁹ Mundo Sano Foundation, Buenos Aires, AR

²⁰ ISGlobal, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, ES

²¹ PAHO/WHO, Montevideo, UY

²² National University of Cordoba, Cordoba, AR

²³ DAMIC Institute/Ruscalleda Foundation, Cordoba, AR

²⁴ Centre for Global Chronic Conditions, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, GB

²⁵ Medical School of Cardiology, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

²⁶ Faculty of Medicine, University of Buenos Aires, Buenos Aires, AR

²⁷ School of Medicine, CES University, Medellín, CO

Corresponding author: Luis Eduardo Echeverría (luisedo10@gmail.com)

Introducción: La enfermedad de Chagas es una enfermedad tropical descuidada provocada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, cuyas afecciones más graves ocurren a nivel cardiovascular. Es una patología crónica, socialmente estigmatizante, íntimamente relacionada con la pobreza que afecta unos 6 millones de personas a nivel global. Si bien históricamente la enfermedad estaba limitada a áreas endémicas de Latinoamérica, en los últimos años se ha comprobado una distribución global. Además de la morbi-mortalidad relacionada con la enfermedad, el impacto social y económico en los individuos y la sociedad es significativa. Frecuentemente llamado el “asesino silencioso”, la enfermedad de Chagas se caracteriza por una larga fase asintomática. Aproximadamente el 30% de los individuos desarrollan cardiopatía chagásica crónica y otras

complicaciones cardíacas serias como accidente cerebrovascular, trastornos del ritmo e insuficiencia cardíaca.

Métodos: En colaboración con la Federación Mundial del Corazón (FMC) y la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), se convocó un grupo conformado por 20 expertos. El grupo aportó conocimientos actualizados basados en sus áreas de experiencia. Se realizó una extensa revisión de la literatura describiendo los obstáculos para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad junto con potenciales soluciones. Se envió una encuesta a todos los miembros de la FMC, y utilizando un muestreo en bola de nieve para ampliar la consulta, se envió a una variedad de profesionales que trabajan con la enfermedad a nivel global. Los resultados fueron analizados, los comentarios revisados y acordados para ser incorporados al documento, de modo de asegurar una representación consensuada.

Resultados: La hoja de ruta FMC-SIAC en enfermedad de Chagas ofrece un resumen completo del actual conocimiento en prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad. Al proveer un análisis de los obstáculos para el acceso a un cuidado integral de los pacientes con enfermedad de Chagas, el documento sirve como marco de referencia a partir del cual pueden formularse estrategias para implementación, como planes nacionales. Algunas dimensiones son consideradas en el análisis: capacidad del sistema de salud, gobernanza, financiación, conciencia de la comunidad y abogacía.

Conclusión: La hoja de ruta FMC-SIAC propone estrategias y soluciones basadas en la evidencia para profesionales de la salud, autoridades sanitarias y gobiernos para ayudar a superar las barreras para el cuidado integral de los pacientes con enfermedad de Chagas. Esta hoja de ruta describe el camino ideal para el cuidado del paciente, explorando los obstáculos en dicho camino, proponiendo potenciales soluciones basadas en investigaciones recientes y ejemplos en la práctica. Representa un llamado a la acción a los decisores y profesionales de la salud para intensificar los esfuerzos para erradicar la enfermedad de Chagas.

Palabras clave: enfermedad de Chagas; cardiomiopatía; enfermedad tropical olvidada; insuficiencia cardíaca

INTRODUCCION

En 2014, la Federación Mundial del Corazón (FMC) lanzó una iniciativa para desarrollar una serie de hojas de ruta. El propósito de éstas es identificar los obstáculos potenciales en la vía de una prevención eficaz, detección y manejo de la enfermedad cardiovascular (ECV) usando soluciones basadas en evidencia para superarlos. Los documentos resultantes funcionan como herramientas que ayudan a convertir intentos estratégicos en planes de acción que integran las evidencias y conocimientos más recientes en planes nacionales para un manejo óptimo de las enfermedades cardíacas.

Las publicaciones de estas hojas de ruta, se han convertido en la piedra angular de las actividades de la FMC y actúan como herramientas para la implementación de iniciativas guiadas a apoyar la salud del corazón a nivel global, trasladando la ciencia a las políticas públicas, agencias con poder de influencia, gobiernos y a legisladores por igual. El propósito de estas hojas de ruta es establecer un marco de trabajo para los países que deseen desarrollar o actualizar sus iniciativas y programas nacionales para tratar enfermedades cardíacas.

A pesar de que ha pasado más de un siglo desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas (EC), ésta todavía persiste como una preocupación importante en la salud pública, con una carga significativa desde el punto de vista social y económico tanto en Latinoamérica como a escala mundial. La enfermedad de Chagas, como cualquier otra enfermedad tropical desatendida (NTD por sus siglas en inglés) es una condición estigmatizada y crónica, asociada estrechamente con la pobreza. A pesar de ser infecciosa desde su origen, las manifestaciones más predominantes y crónicas de esta enfermedad están relacionadas con el sistema cardiovascular. Siguiendo con la misión de la FMC de ofrecer salud cardíaca para todos como un derecho humano fundamental y un elemento crucial de la justicia global en salud, hemos hecho del eliminar esta enfermedad una de nuestras prioridades.

La hoja de ruta de la FMC sobre la enfermedad de Chagas es un documento dirigido a todos los interesados en proporcionar un enfoque integral en el cuidado del paciente (**Figura 1**). Su meta, es presentar un marco para los esfuerzos de prevención y control a nivel nacional, regional y mundial que equilibre la viabilidad, aceptación y disponibilidad de las soluciones presentadas para su implementación local.



Figura 1: Un enfoque integrado del cuidado del paciente.

Esta hoja de ruta arroja luz sobre los obstáculos que los pacientes con enfermedad de Chagas enfrentan para el acceso a los cuidados de salud y propone soluciones prácticas basadas en evidencia, para que los profesionales de la salud, las autoridades y los gobiernos ayuden a vencer estas barreras.

Como parte de la serie de hojas de ruta de la FMC, la presente complementa las ya existentes sobre cardiopatía reumática [1], control de tabaco [2], hipertensión [3], prevención secundaria para enfermedad cardiovascular [4], fibrilación auricular [5], insuficiencia cardíaca y prevención de enfermedad cardiovascular en personas que conviven con la diabetes [6].

Grupo de redactores expertos

En 2019, la FMC y la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) reunieron a un grupo de expertos para participar de manera conjunta en la redacción de guías. Se conformó un diverso equipo de 15 expertos en la enfermedad de Chagas: médicos, profesionales aliados de la salud, expertos en sistemas de salud e investigadores, representando varios de los entes y organizaciones interesadas que trabajan en esta enfermedad. Considerando la enfermedad de Chagas no solo como una enfermedad infecciosa sino también como una enfermedad crónica del corazón que requiere un cuidado y tratamiento integrales para incrementar la esperanza de vida de sus pacientes, esta guía proporciona un marco esencial para todos los involucrados en la planificación, organización, trato del paciente y la implementación de enfoques para la enfermedad de Chagas. Esto incluye un enfoque dirigido a un extenso grupo de interesados incluyendo los profesionales sanitarios, pacientes, instituciones académicas, de investigación y actores políticos. Las recomendaciones se emiten desde el punto de vista de los expertos en la enfermedad de Chagas, así como de aquellos que padecen la enfermedad.

Metodología

Para asegurar un enfoque basado en las mejores prácticas y un documento de consenso, se desarrolló la "Hoja de ruta sobre la Enfermedad de Chagas de la FMC SIAC, partiendo de la revisión de las guías y los documentos de investigación publicados sobre el tema. Fue llevada a cabo una revisión extensa de

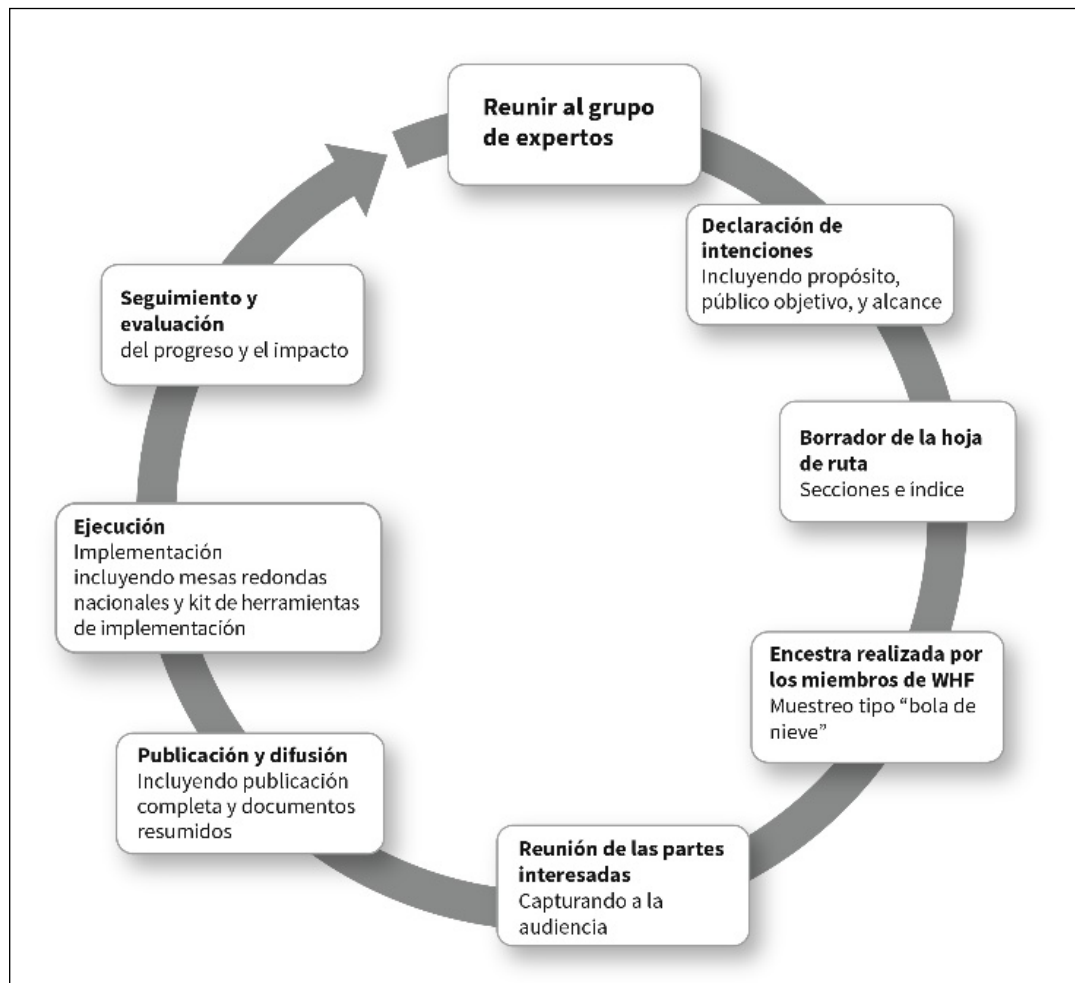


Figura 2: Diseño y metodología de la guía de la FMC.

la literatura que describe los obstáculos sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas junto con las soluciones propuestas. Se envió una encuesta a todos los miembros de la FMC y, utilizando un muestreo de «bola de nieve» para ampliar la consulta, a una variedad de profesionales de la salud que trabajan en la comunidad mundial dedicada a la enfermedad de Chagas. Los resultados fueron analizados, los comentarios públicos fueron revisados, consolidados e incorporados a este documento, garantizando de este modo una representación de consenso.

La “Hoja de ruta de la enfermedad de Chagas de la FMC SIAC puede usarse como un plataforma de lanzamiento para poner en marcha una llamada a la acción y dicta pasos cuantificables hacia una meta común de alcance nacional e internacional.

¿Qué es la Enfermedad de Chagas?

La EC es un desorden multisistémico que puede afectar los sistemas cardiovascular, digestivo y nervioso central [7]. La EC es causada por el *Trypanosoma cruzi*, un parásito hemoflagelado que se transmite a través de varias especies de insectos hematófagos (*Triatoma infestans*, llamado chinche besucona, barbeiro, pito, o vinchuca) cuyo hábitat se extiende desde Argentina y Chile hasta la mitad del sur de los Estados Unidos. Este parásito también puede transmitirse por la placenta, así como a través de transfusiones de sangre infectadas o donación de órganos, accidentes de laboratorio, compartiendo agujas contaminadas (usuarios de drogas intravenosas) y de forma oral a través de alimentos y bebidas contaminados con triatomas o sus heces.

La enfermedad de Chagas es endémica en todos los países continentales de Latinoamérica. Los estimados más recientes de la organización mundial de la salud (OMS) (2015) indican una prevalencia en los países endémicos de 5.7 millones, concentrándose principalmente en Argentina (1,505,235 casos, prevalencia 3.6%), Brasil (1,156,821, 0.6%), Méjico (876,458, 0.7%), Bolivia (607,186, con la mayor prevalencia, 6.1%), Colombia (437,960, 0.9%) y Venezuela (310,000, 1.1%) [8].

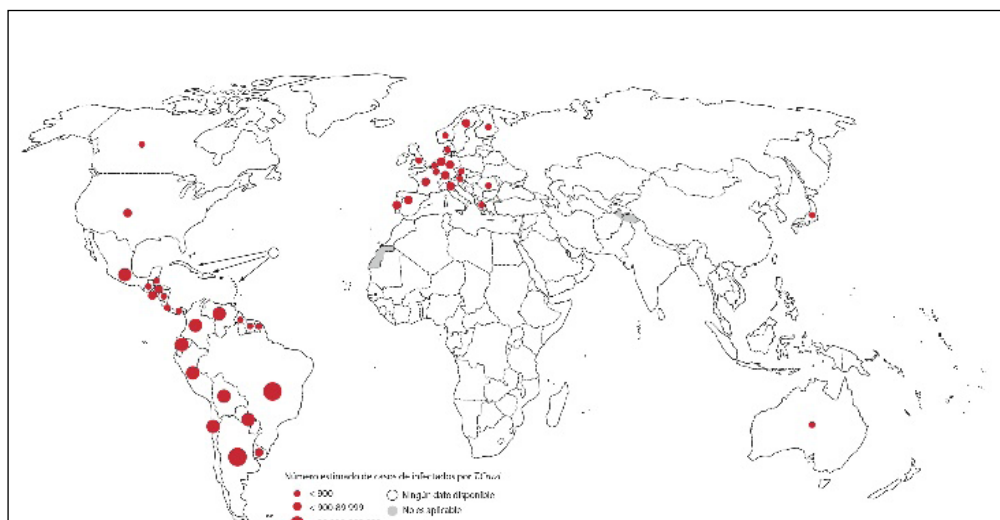


Figura 3: Distribución mundial de los casos de la enfermedad de Chagas, basada en cifras oficiales, 2006–2015 [9].

Un estimado de 10,000 a 14,000 pacientes con Chagas muere cada año y, dado su pobre diagnóstico, la cardiomiopatía Chagásica crónica (CCC) se asocia con una morbilidad sustancial que se correlaciona con una carga económica incrementada para los individuos que la padecen y sus comunidades [9,10]. Ya que la enfermedad de Chagas se manifiesta con frecuencia 15–30 años después de la infección en la infancia [7], el impacto potencial en el ingreso económico para los individuos infectados es alto, lo cual resulta catastrófico para estas personas y sus familias, que usualmente están en una condición de desventaja social debido a que, entre ellos, la enfermedad de Chagas se concentra desproporcionadamente.

Los estimados de la prevalencia de la EC han disminuido notablemente en las últimas décadas, pasando de 17 millones en 1980 a menos de 6 millones en 2010, lo cual ha sido atribuido a los programas coordinados dirigidos a interrumpir la transmisión de la EC [11]. De hecho, se ha detenido la transmisión por vector y por transfusiones de sangre en varios países (Uruguay, Chile, Brasil, Paraguay, Honduras, Nicaragua, Belice y algunos estados de Argentina, Bolivia, Perú, Colombia, El Salvador, Guatemala, Panamá, Costa Rica), reduciéndose abruptamente el número de casos nuevos [12]. Sin embargo, existen todavía algunas áreas donde la transmisión por vectores sigue ocurriendo, posiblemente relacionada con la existencia de una alta densidad de infestación de vectores y un retraso en la implementación de las intervenciones para controlarlos. Muchos de estos nuevos casos de transmisión por vectores han sido reportados en Bolivia y la región del Gran Chaco, así como en países de Centroamérica como Guatemala y El Salvador [8].

En paralelo a esta tendencia de disminución en la incidencia, varios fenómenos adicionales han impactado en el cambio del perfil epidemiológico de la enfermedad de Chagas durante las últimas dos décadas:

Globalización: Debido a presiones políticas y económicas, un gran número de personas infectadas han migrado de los países endémicos a áreas no endémicas, incluyendo Europa, Japón, Australia y los Estados Unidos. La EC se ha convertido en una preocupación de salud mundial. Se estima que más de 300,000 personas con EC viven en los Estados Unidos [13] y otros 42,000 residen en España [14]. En estos países, los médicos por lo general no tienen presente la enfermedad y, por lo tanto, no la reconocen, no le dan tratamiento y las respuestas para el cuidado de las personas infectadas son lentamente materializadas. Adicionalmente, las frecuentemente precarias condiciones sociales y económicas de los migrantes complican el acceso a la atención médica.

Envejecimiento: En la mayoría de los lugares donde la transmisión por vector ha sido interrumpida, gran parte de las personas con enfermedad de Chagas ahora son adultos o personas mayores y la CCC con frecuencia coexiste con otros factores de riesgo cardiovasculares o condiciones clínicas como la diabetes, la enfermedad arterial coronaria y la cardiomiopatía hipertensiva [15]. En Brasil, la carga de morbilidad y mortalidad de la EC es más alta entre varones, ancianos y en aquellos estados brasileños que tuvieron importantes áreas endémicas para la transmisión vectorial en el pasado [16]. La historia natural de la EC en los ancianos no ha sido descrita por completo, aunque sabemos que la cardiomiopatía chagásica permanece como un predictor muy fuerte de alto riesgo de mortalidad [15].

Transmisión congénita: Mientras que otras rutas de transmisión han disminuido en importancia debido a las intervenciones exitosas para la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional, la transmisión congénita se ha vuelto proporcionalmente más relevante. Actualmente representa cerca de un tercio de las nuevas infecciones [8], constituyéndose en la vía principal de transmisión en áreas no endémicas.

Transmisión oral: La transmisión oral es ahora reconocida de forma más frecuente, especialmente en la región del Amazonas y en los Andes subtropicales (Venezuela, Colombia y Ecuador) [17]. Actualmente es el mecanismo primario de casos agudos en la Amazonía Brasileña y en Venezuela [18, 19] y se caracteriza por una mortalidad mayor durante la fase aguda comparada con la enfermedad aguda vectorial [20].

Subregistro: La mayoría de los cálculos sobre la carga de la enfermedad de Chagas se basan en estimados oficiales de mortalidad. Sin embargo, dado que la EC es una afección desatendida que con frecuencia no reconocen los médicos, no es incluida como la causa de muerte en muchos casos [21], llevando a un marcado subregistro de la carga de la enfermedad [22].

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La mayoría de los pacientes con EC permanecen asintomáticos durante el transcurso de su vida. Aproximadamente el 30% progresan hacia las formas clínicas de la enfermedad y a menudo después de una fase silenciosa de varios años, y pueden desarrollar complicaciones clínicas serias, principalmente cardiovasculares, que pueden llevar a una incapacidad y a la muerte [23].

Tras un período de incubación que varía de siete a quince días, para la transmisión vectorial y alrededor de 30 a 40 días en el caso de transmisión relacionada con una transfusión, la infección pasa por dos fases distintas. La fase aguda inicial se caracteriza por altos niveles de parasitemia, en la cual el parásito asume la

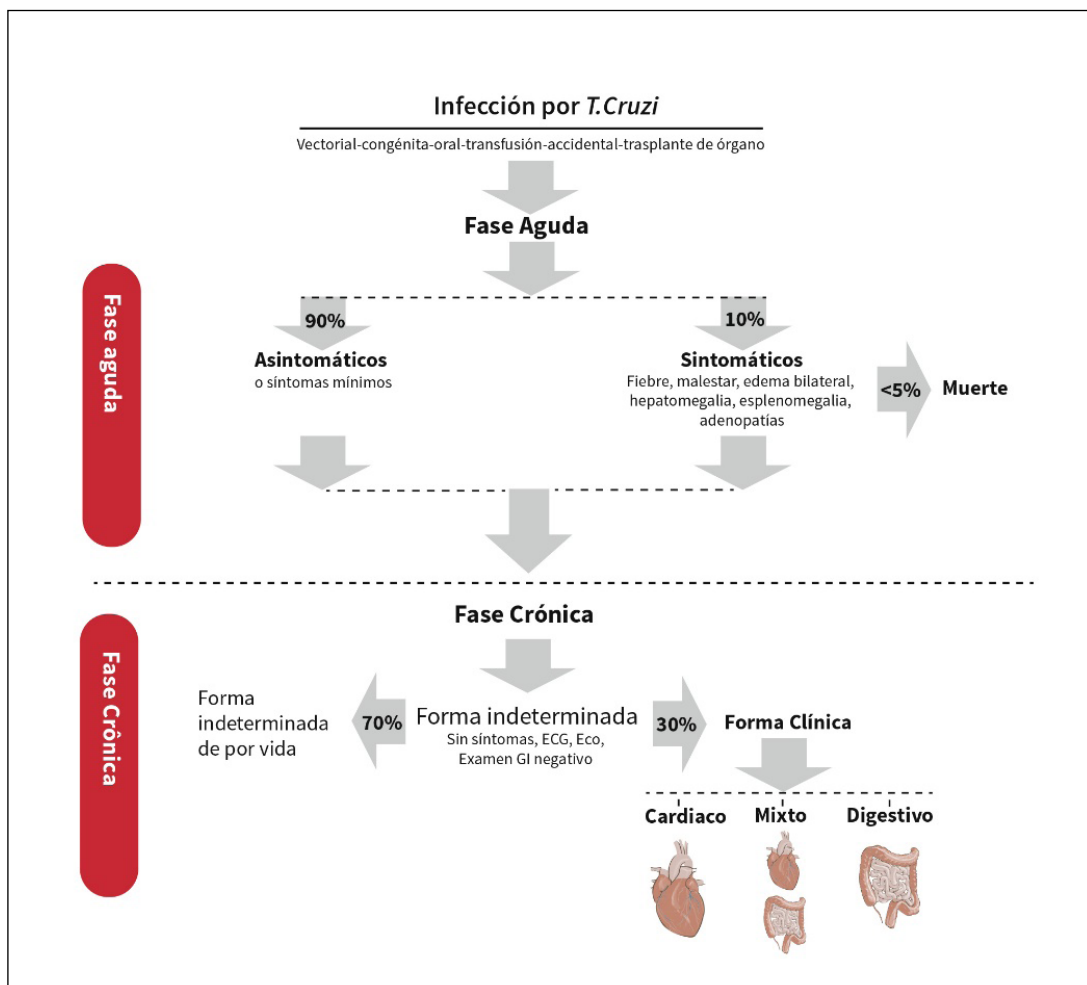


Figura 4: Fases de la enfermedad de Chagas.

forma tripomastigote e invade el hígado, intestino, bazo, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, músculos esquelético y cardíaco. Después de la fase aguda, el *T. Cruzi* toma su forma de duplicación (amastigote), desencadenando una reacción inflamatoria local [8]. Generalmente la fase aguda dura de uno a dos meses y es seguida usualmente por una fase asintomática no observándose manifestaciones clínicas durante ese intervalo. Un tercio de los pacientes desarrollan la enfermedad de Chagas crónica, en la cual, el parásito y la respuesta inmune causan daño a los órganos diana [24].

Manifestaciones clínicas

Chagas agudo

Es probable que muchos de los casos sean asintomáticos o que los individuos infectados de forma aguda tengan síntomas poco específicos que no les obligan a buscar atención médica, incluyendo: fiebre, fatiga, erupción cutánea, anorexia, cefalea, mialgias, diarrea y vómito. Entre los pacientes que tienen una evaluación clínica durante esta fase, una parasitemia marcada es notoria y los síntomas clínicos incluyen hepatoesplenomegalia, edema local o generalizado (en extremidades o cara) y linfadenopatías. En la EC vectorial algunos síntomas y signos específicos pueden estar presentes entre ellos: inflamación en el sitio de la inoculación (Chagoma de inoculación) y el signo de Romaña, un edema indoloro unilateral [25, 26, 27]. La enfermedad aguda severa sucede en menos del 1–5% de los casos transmitidos por vector y puede presentar manifestaciones hemorrágicas, ictericia, miocarditis, derrame pericárdico, taquicardias, arritmias, bloqueo auriculoventricular y en un porcentaje pequeño, meningoencefalitis [28]. La enfermedad aguda severa también lleva un riesgo de mortalidad entre el 0.2–0.5%. La fase aguda de la EC transmitida de manera oral está asociada con riesgo mayor de síntomas severos como también es el caso de los pacientes inmunosuprimidos, pacientes con quimioterapia o aquellos con infección por VIH en fase avanzada [29]. En el caso de la transmisión vertical, la mayoría de los recién nacidos permanecen asintomáticos; sin embargo, al menos el 10% tiene hepatoesplenomegalia, sepsis, insuficiencia respiratoria, bajo peso al nacer o nacimiento prematuro [24]. Aparte de estas excepciones específicas, en la mayoría de los casos, los síntomas relacionados con la fase aguda se solucionan de manera espontánea y los pacientes permanecen infectados de forma crónica si no son tratados. Un alto índice de sospecha de la enfermedad de Chagas es necesario para poder hacer un diagnóstico oportuno y dar un tratamiento inicial para evitar su progresión a la fase crónica de la enfermedad, con el resultado de compromiso en los órganos diana.

Enfermedad de Chagas reactivada

La inmunosupresión farmacológica o la presencia de VIH/SIDA, particularmente con conteo de CD4 <200, incrementa el riesgo de una reactivación en pacientes con infección crónica por *T. Cruzi* [30, 31]. La prevalencia global observada en la reactivación en la ausencia del tratamiento profiláctico es del 28% en los pacientes con trasplante y del 36–40% en las personas co-infectadas de VIH/SIDA [32].

En los pacientes inmunosuprimidos, las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad de Chagas aguda o reactivada son el síndrome febril prolongado y el compromiso neurológico (meningoencefalitis, y/o granuloma cerebral). También son frecuentes las manifestaciones cardíacas (miocarditis, arritmias e insuficiencia coronaria). Pueden observarse lesiones dermatológicas en los pacientes que recibieron trasplantes, incluyendo paniculitis aguda en los brazos, piernas y abdomen [33, 34].

Fase indeterminada

Tras la resolución de la condición aguda inicial, los pacientes generalmente pasan a una fase de la enfermedad de Chagas en la cual no hay manifestaciones orgánicas de la enfermedad a pesar de un estado serológico positivo. Mientras que, a menudo, esta etapa asintomática persiste para la mayoría de los pacientes infectados, algunos pasarán a la etapa crónica de la enfermedad.

Enfermedad de Chagas crónica Manifestaciones cardíacas (cardiomiopatía chagásica crónica)

Un 30% de los pacientes infectados que avanzan a la fase indeterminada de la enfermedad desarrollan eventualmente un daño orgánico manifiesto, particularmente del corazón o las vísceras [23]. Cuando el daño es cardíaco, los pacientes pueden sufrir muerte súbita cardíaca, fenómenos tromboembólicos, síncope e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los signos y síntomas cardíacos incluyen primariamente alteraciones eléctricas y mecánicas; bradicardia sinusal, arritmias auriculares y ventriculares; alteraciones de la conducción aurículo-ventriculares e intraventriculares tales como bloqueo completo de la rama derecha del haz de His y/o bloqueo fascicular anterior izquierdo [35], así como cambios en el segmento ST. La evaluación por imágenes muestra habitualmente alteraciones de la contractilidad segmentaria, aneurismas apicales, trombos con

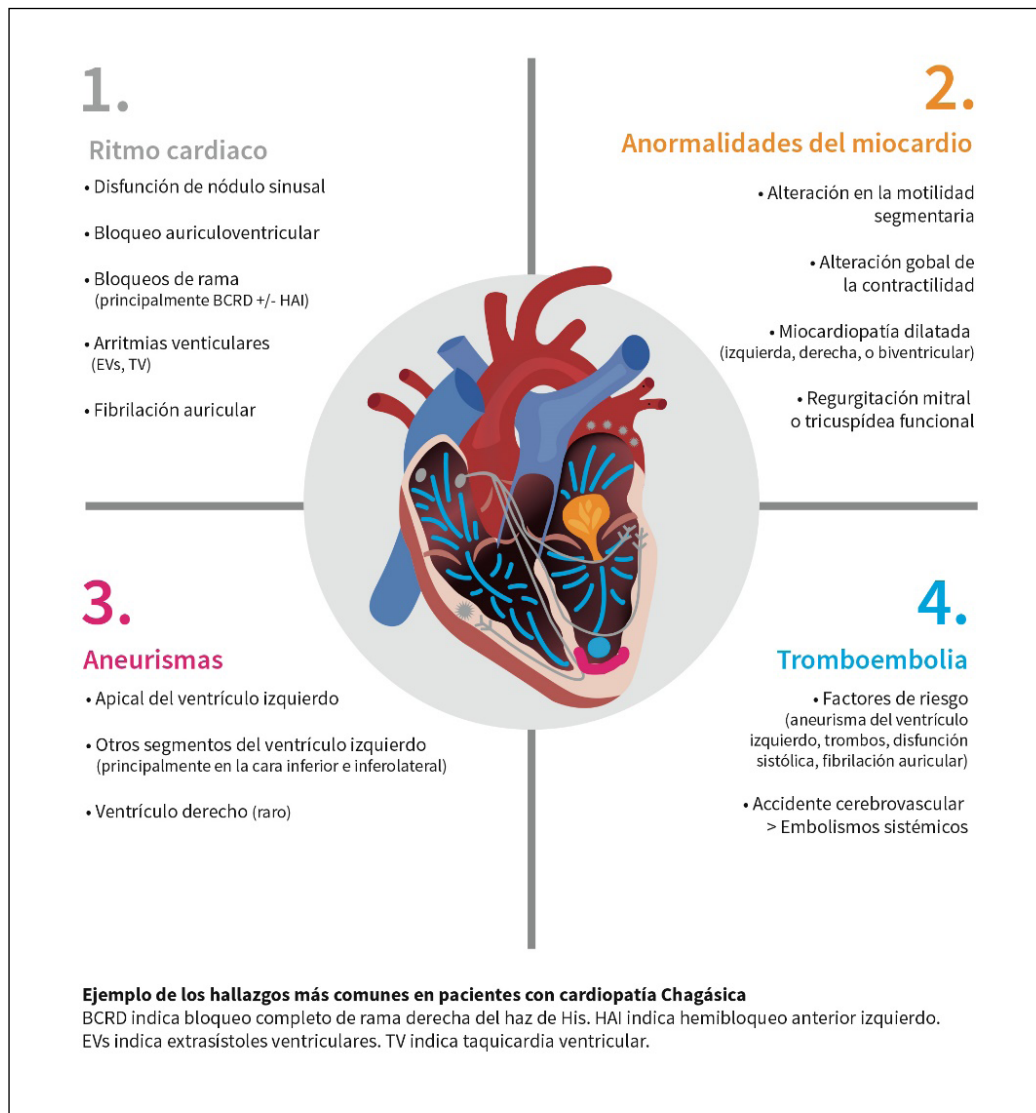


Figura 5: Los hallazgos más comunes en los pacientes con cardiopatía chagásica [23].

potencial embolígeno y cardiomiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida [36].

La extensión del compromiso cardíaco en la fase crónica de la enfermedad parece ser el resultado de una respuesta inmune causada por el parásito, aunque la persistencia de la parasitemia durante la etapa crónica de la infección también es crítica. La respuesta inmune provocada en la fase aguda y, que se mantiene durante la crónica, parece estar influenciada por variables como la carga de la parasitemia durante la fase aguda, la cepa parasitaria, la magnitud de la respuesta inmune y la presencia o ausencia de reinfección [7].

La CCC tiene un peor diagnóstico que otras etiologías con cerca del 10% de los pacientes desarrollando a una insuficiencia cardíaca avanzada a corto plazo y se asocia también con altas tasas de mortalidad y readmisiones hospitalarias, independientemente de la edad y de la ausencia de otras comorbilidades [7, 37, 38, 39, 40].

La mortalidad cardiovascular entre los pacientes con CCC se debe principalmente a una alta prevalencia de arritmias ventriculares malignas que se manifiestan con parada cardíaca y muerte súbita [23]. Además, la asociación de la fibrilación auricular y la presencia de aneurismas apicales, asociado a un estado de hipercoagulabilidad secundario a la infección por *T. Cruzi* provoca un mayor número de eventos embólicos cuando se compara con otras etiologías de insuficiencia cardíaca [35, 36].

Aunque diferentes herramientas de puntajes clínicos, modalidades de imagen (ecocardiograma, resonancia magnética) y diferentes biomarcadores incluyendo NT-proBNP y cTnT-Hs han sido asociados con mortalidad y etapas de severidad de la CCC, el desarrollo de mejores herramientas de predicción de la progresión de la enfermedad sigue siendo una necesidad [41].

Manifestaciones gastrointestinales

Algunos pacientes, especialmente aquellos infectados por cepas de parásitos encontrados en los países del sur de Latinoamérica (Brasil, Bolivia, Argentina) pueden presentar la forma digestiva de la enfermedad. Esta manifestación, la cual incluye denervación de los plexos autónomos del tracto digestivo, lleva a alteraciones en la absorción, motilidad y secreción. La descoordinación motora y la dilatación derivada resultante en megaviscera, comprometiendo principalmente el esófago y el colon [7]. Los síntomas del megaesófago incluyen aquellos característicos de acalasia como la disfagia (retención de los alimentos en el esófago) y los síntomas de megacolon incluyen estreñimiento, con frecuencia muy severa, presentándose rara vez vólvulos que requieren tratamiento quirúrgico.

El compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad de Chagas crónica

En la enfermedad de Chagas crónica, el compromiso del sistema nervioso central (SNC) es inusual pero se asocia con un mal pronóstico. La mayoría de los casos con participación de SNC se deben a la reactivación de la enfermedad de Chagas, especialmente en los pacientes inmunosuprimidos.

Hoja de ruta de atención del paciente

La **Figura 6** muestra el recorrido ideal de individuos afectados por la EC y ofrece un estándar mínimo para el manejo integral a través de todos los niveles de tratamiento. En las siguientes secciones del documento, conforme vayamos avanzando a través de los pasos de la ruta y los niveles de intervención, trataremos de resaltar las brechas y los obstáculos en el estándar actual de cuidado, haciendo recomendaciones y proponiendo soluciones basadas en evidencia científica.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: Intervenciones en los niveles primario, secundario y terciario

Prevención primaria

Prevención de la transmisión vectorial

Las medidas de control de vectores han tenido un éxito significativo, eliminando la transmisión por vectores domiciliados en varios países y, como resultado, han sido altamente efectivos al reducir nuevos casos vectoriales. A pesar de esto, hay algunos focos remanentes de transmisión, particularmente en Centroamérica y la región del Chaco, donde persiste la transmisión vectorial. Las razones subyacentes incluyen la eficacia limitada de los pesticidas en los hogares construidos con materiales naturales, además de casos de resistencia a los

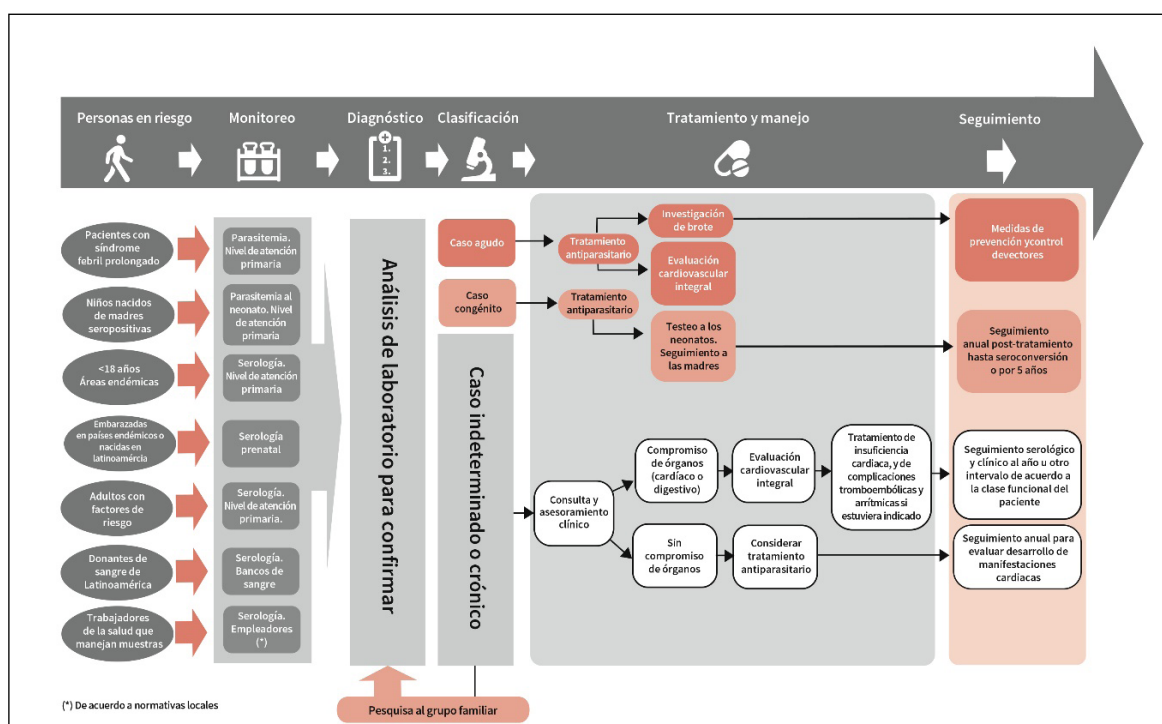


Figura 6: Patrón ideal de cuidados del paciente, enfermedad de Chagas.

Nivel de prevención	Prevención primaria	Prevención secundaria	Prevención terciaria
Población	En riesgo	Enfermedad temprana/ Asintomática	Enfermedad establecida
Objetivo principal	Prevenir la transmisión de la enfermedad	Eliminar la infección o prevenir el avance de la enfermedad	Reducir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida
Estrategias principales	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de transmisión por vector • Prevención de transmisión por transfusión • Prevención de transmisión por trasplante de órgano • Prevención de transmisión congénita • Prevención de transmisión accidental 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamizaje • Detección de casos • Tratamiento Antiparasitario • Chequeos médicos periódicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Atención continua • Detección temprana de las complicaciones • Manejo clínico y tratamiento
Apoyo psicológico, evaluar el riesgo de reinfección, pesquisa familiar, seguimiento			
Intervenciones principales	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría de las condiciones socio-económicas de la vivienda • Control de la infección domiciliar y medio ambiental • Vigilancia y monitoreo en curso • Monitoreo y tratamiento de mujeres en edad fértil • Impulsar la manipulación segura de los alimentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento etiológico • Mejorar el acceso a los servicios de salud • Detección precoz y tratamiento de los recién nacidos infectados 	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo médico integral de las manifestaciones cardíacas y digestivas • Establecer sistemas de cuidados paliativos
	Sin enfermedad	Forma indeterminada	Complicaciones crónicas
Curso de la enfermedad			

Figura 7: Niveles de prevención y principales intervenciones.

pesticidas [42, 43]. La eliminación de vectores selváticos es virtualmente imposible y, en algunos casos, éstos pueden ocupar los nichos dejados libres por la eliminación de los vectores domésticos. El resurgimiento de los vectores es un problema potencial en áreas donde la vigilancia es deficiente y los programas de fumigación se refuerzan de manera esporádica. Adicionalmente, el compromiso político para mantener la vigilancia podría disminuir una vez que un área es certificada como libre de transmisión [44]. La transmisión vectorial del *T. Cruzi* se asocia estrechamente con las condiciones socioeconómicas y se relaciona fuertemente con la pobreza con que las viviendas son construidas de materiales naturales (lodo, adobe, paja).

La manera más sostenible de interrumpir la transmisión por vectores en los focos remanentes de infestación es a través del mejoramiento de la vivienda y programas de desarrollo comunitario complementados con la aplicación regular y sistemática de pesticidas [43]. Ciertas estrategias exitosas de control deben ser aplicadas tanto en construcciones domésticas como en peri-domésticas creando así conciencia en las comunidades afectadas acerca de las razones de estos esfuerzos [43, 45, 46]. Reforzar la vigilancia de los vectores en las áreas endémicas para permitir una notificación oportuna de reinfestación, idealmente como un esfuerzo conjunto entre comunidades, sistemas de salud y equipos de control de vectores, puede ayudar a prevenir el resurgimiento de la transmisión vectorial en áreas donde esta modalidad de transmisión ha sido interrumpida.

Prevención de la transmisión congénita

La manera más eficiente de interrumpir la transmisión congénita consiste en monitorear a todas las mujeres en edad fértil y tratar a las mujeres seropositivas con agentes antiparasitarios antes del embarazo. Varios estudios observacionales indican que el tratamiento antiparasitario en las mujeres es dramáticamente efectivo para prevenir la transmisión congénita en embarazos futuros [47, 48, 49]. A pesar de estar contraindicado durante el embarazo, el tratamiento de mujeres en edad fértil es recomendado en la mayoría de las guías de manejo [50, 51]. Aunque existen nuevas iniciativas nacionales y regionales dirigidas a reducir la transmisión congénita, aún quedan varias cosas por hacer relacionadas con este tema. El personal de atención sanitaria con frecuencia no está familiarizado con el riesgo de transmisión congénita [52]. El monitoreo

de mujeres embarazadas dista mucho de ser universal y está totalmente ausente en algunos países afectados [53, 54, 55] a pesar de la demostrada costo eficacia de estos programas tanto en regiones endémicas como no endémicas [53, 55, 56]. La iniciativa regional *Eliminando la Transmisión de Madre a Hijo*, creada por PAHO en 2017 [57], trabaja para fortalecer los sistemas de salud en los países participantes para interrumpir la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas junto con otras enfermedades infecciosas transmitidas de manera congénita, aunque las recomendaciones en este documento están lejos de ser adoptadas de manera generalizada en la región.

Para las mujeres embarazadas, se debería establecer un protocolo de monitoreo serológico universal durante las visitas prenatales a nivel del cuidado primario e integrarse a las estructuras de cuidado perinatal existentes. Lineamientos precisos y procedimientos bien definidos para los casos verificados de recién nacidos infectados deben ser desarrollados, incluyendo el monitoreo serológico de la infección de cualquier bebé nacido de madres infectadas que no tienen una parasitemia evidente al nacimiento. Modelos de cuidados descentralizados, tales como un cuidado primaria extendido, en donde la atención debería incluir instalaciones médicas locales para análisis serológicos y seguimiento clínico de manera oportuna de adultos infectados, niños y madres embarazadas.

Prevención de la transmisión oral

La enfermedad de Chagas adquirida por vía oral es un síndrome importante en la región del Amazonas y está asociada a una fase aguda potencialmente virulenta [20]. Debido a que la transmisión oral ocurre principalmente a través de los alimentos, en especial por la fruta contaminada con heces de un triatmino, es necesario la implementación de prácticas de manejo seguro de los alimentos combinadas con actividades de promoción de la salud en aras de la prevención de brotes constantes de la enfermedad de Chagas oral.

Es esencial el fomento de prácticas de manipulación segura de los alimentos en los hogares y los vendedores de comida en áreas en riesgo, especialmente con los alimentos de alto riesgo como la caña de azúcar y la fruta [58, 59].

Prevención de la transmisión por transfusiones de sangre, trasplante de órganos y accidentes en los laboratorios

Ha habido una creciente aceptación de la necesidad del tamizaje de las donaciones de sangre tanto en los países endémicos como en los no endémicos durante los últimos 30 años, resultando en una disminución importante de las enfermedades conocidas derivadas de transfusiones. Aún así, el monitoreo solo se ha implementado parcialmente y es primordial para prevenir la transmisión por transfusión y por trasplante [60, 61, 62]. Prevenir la transmisión accidental en áreas de laboratorio se logra con un mantenimiento riguroso de las prácticas seguras en aquellas instituciones donde se trata el *T. Cruzi* y/o triatominos infectados, o donde se manipulan muestras de sangres y tejidos [63, 64, 65].

Los protocolos para el análisis de la EC en los bancos de sangre deben estar preparados con lineamientos técnicos específicos, protocolos de recolección, información y seguimiento de los casos positivos. Se debe prestar especial atención en la confirmación de los resultados no concluyentes con una combinación de exámenes, dado que la prevalencia estimada de la EC ha sido reportada hasta en un 13.30% en el segmento de donantes con una serología no concluyente en el momento del tamizaje [32, 66].

Obstáculos en la prevención primaria

- Suspensión e interrupción de las intervenciones de control vectorial amenazan con detener el considerable progreso hacia la eliminación de la enfermedad transmitida por vectores.
- Hay un enfoque insuficiente en la vigilancia continua y en la erradicación.
- La transmisión congénita actual se ve favorecida por la falta de adopción de las recomendaciones de monitoreo para alcanzar un diagnóstico y tratamiento tempranos.

Prevención secundaria: diagnóstico y tratamiento

Un diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales para mejorar el porcentaje de éxito del manejo y para prevenir potencialmente la evolución a la fase crónica de la enfermedad. Como parte de un enfoque integral, el diagnóstico y el proceso de tratamiento deberán abarcar el monitoreo para las manifestaciones crónicas de la enfermedad en los lugares de atención. A través de una revisión clínica exhaustiva, incluyendo la historia médica y la exploración física, se deberá tratar de obtener síntomas y signos clínicos, no solo en la fase aguda de la EC, sino también de compromiso cardiaco o gastrointestinal crónico. Como mínimo se deberá realizar un ECG, para detectar afectación cardiaca en todos los pacientes con serología positiva.

Con el fin de mejorar las tasas de diagnóstico inadecuadas, todos los individuos de zonas endémicas deberán ser evaluados para EC mediante análisis de sangre en al menos una ocasión. En regiones endémicas, las mujeres embarazadas y los recién nacidos de madres infectadas también deben ser evaluados. Los donantes de sangre deben siempre ser evaluados mediante serología.

En escenarios no endémicos donde el monitoreo no se ofrece universalmente, los proveedores de cuidados de salud deberán considerar los siguientes factores de riesgo cuando determinen a que individuos se deben realizar una prueba serológica. En general a aquellos que:

- Hayan vivido en un área endémica
- Hayan vivido en un área rural de un país endémico, particularmente con viviendas construidas de materiales naturales (lodo, adobe, paja, hojas de palmera).
- Tengan un miembro de la familia con enfermedad de Chagas, sobre todo un hermano con enfermedad de Chagas congénita.
- Hayan nacido de una madre infectada (si la respuesta es no, es importante preguntar por los antecedentes epidemiológicos de las abuelas y otros miembros de la familia, así como la historia de enfermedad cardíaca).
- Hayan estado en contacto con triatominos, sobre todo si los han visto en el hogar o recuerdan picaduras.
- Hayan recibido una transfusión de sangre o hayan experimentado una cirugía mayor (durante la cual haya ocurrido una transfusión de sangre).
- Hayan recibido un trasplante de órgano en áreas endémicas.
- Tengan una historia de uso de drogas intravenosas en un país endémico.

Pacientes inmunocomprometidos con infección por *T. Cruzi* deberán estar bajo monitoreo clínico y de laboratorio para detectar reactivación aguda. Cualquier manifestación clínica como fiebre, hallazgos neurológicos o miocarditis aguda deberá considerarse como signos de alarma de una reactivación de la infección [67].

Diagnóstico de infección por *T. Cruzi* en la población general

En áreas con de transmisión vectorial, la EC aguda es generalmente una enfermedad que se presenta en la infancia, aunque hay notables excepciones como la infección transmitida por vía oral. Debido a los síntomas clínicos no específicos, el diagnóstico de EC aguda rara vez es hecho. Sin embargo, si hay sospechas, detectar el parásito a través de la observación directa en la sangre y/o diagnóstico molecular son las técnicas más recomendables debido al alto nivel de parasitemia en esta fase. El examen serológico es la segunda opción ya que los anticuerpos puede que no sean detectables aún.

Independientemente del modo de transmisión, sin un tratamiento antiparasitario, la EC muestra un patrón de parasitemia que alcanza su pico máximo alrededor del día 30 después de la infección (**Figura 8**) y comienza a disminuir progresivamente hasta cerca del día 90, momento en el cual, el parásito se vuelve indetectable por microscopía directa y hay anticuerpos específicos circulantes contra el *T. Cruzi*.

Durante la fase crónica de la infección, la cual es para toda la vida en la ausencia de tratamiento antiparasitario exitoso, la parasitemia permanece por debajo de los niveles de detección microscópica y el diagnóstico depende de las pruebas serológicas para demostrar los anticuerpos IgG contra el parásito. De momento, ninguna prueba es lo suficientemente sensible y específica para determinar la infección. Los resultados positivos mediante la prueba de monitoreo deben confirmarse con un segundo examen; de ahí, que el proceso de diagnóstico sea engorroso. Además, el desempeño de las pruebas diagnósticas es altamente variable [69, 70]. Simplificar el diagnóstico con una prueba rápida de alta calidad que no requiera confirmación externa es crucial para un diagnóstico oportuno, utilizando idealmente un examen que se desempeñe satisfactoriamente en los pacientes en riesgo de infección independiente de la variedad de cepas del *Tripanosoma*.

Hay actualmente una gran cantidad de barreras que están restringiendo severamente el acceso a un diagnóstico oportuno y preciso para las poblaciones en riesgo [71, 72]. El concienciamiento de la enfermedad de Chagas en la población y entre los proveedores de salud es escasa y existe una falta de conocimiento de a quien tamizar, así como una falta de claridad en las pruebas apropiadas y la interpretación de sus resultados [73]. La importancia de un diagnóstico y tratamientos tempranos están subestimados, especialmente a nivel de atención médica primaria y esto representa una oportunidad desperdiciada para el tratamiento de las fases tempranas, cuando las tasas de éxito del tratamiento son altas y antes de que ocurra el compromiso de órganos blanco.

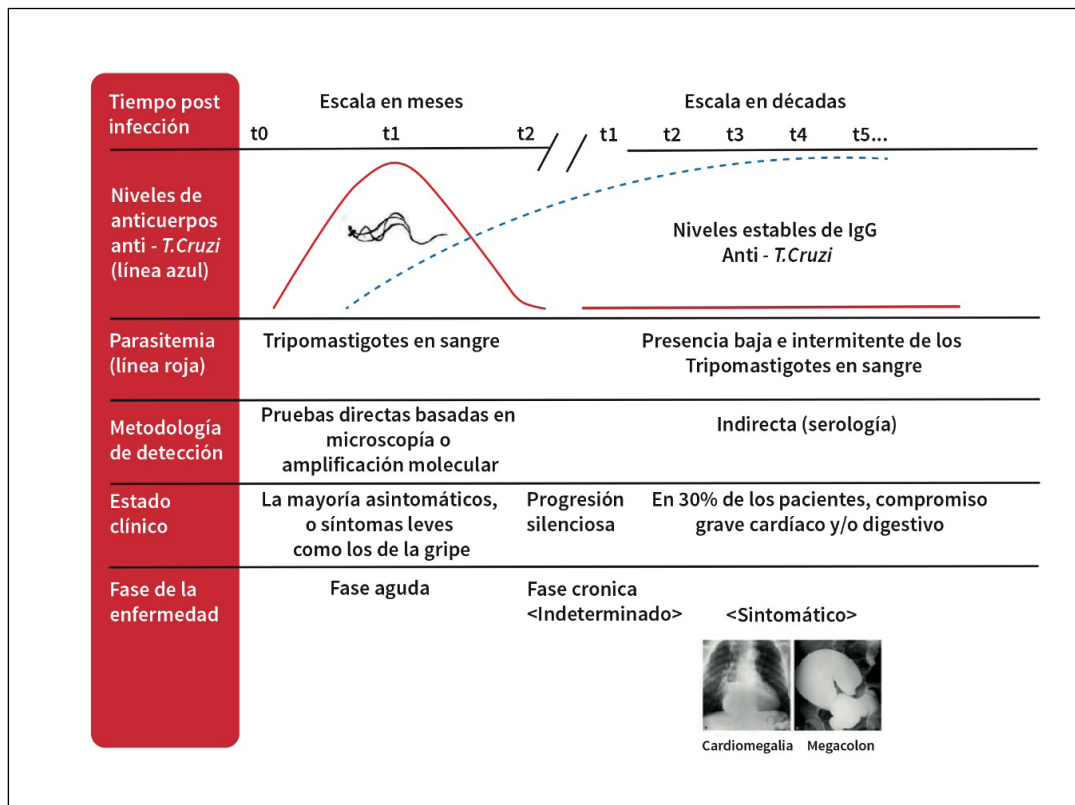


Figura 8: Cronograma del diagnóstico de la enfermedad de Chagas y progreso del estado clínico.

Diagnóstico de *T. Cruzi* en poblaciones especiales

El diagnóstico en recién nacidos se hace mediante la visualización directa de los tripomastigotes en sangre. Este método es altamente específico y confirma la infección congénita pero su sensibilidad es baja y puede estar influenciada por la presencia de baja parasitemia o un técnico inexperto [74]. Generalmente, se necesitan al menos dos muestras de sangre, una del período perinatal y la segunda hasta un mes después del nacimiento. Si es positiva, el recién nacido deberá ser tratado. Si es negativa, se requiere de un examen serológico después de los diez meses de edad, cuando los anticuerpos IgG transferidos por la madre ya han desaparecido. En muchas regiones, el cronograma requerido para el testeo puede ser difícil de llevar debido a las barreras en la atención de salud y los flujos migratorios poblacionales [55, 68, 75]. Esto puede explicar en parte por qué una de cada dos infecciones congénitas de EC se pierde durante la valoración [76]. Las nuevas herramientas de diagnóstico molecular, como la PCR empleada en Estados Unidos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita, pueden eventualmente facilitar un diagnóstico menos engorroso de dichos casos, si se puede adaptar exitosamente al entorno clínico [24, 77, 78, 79, 80].

En pacientes que son inmunosuprimidos, la detección del parásito mediante un examen parasitológico directo o un aumento exponencial del de la carga parasitaria en una PCR cuantitativa deben ser considerados como una reactivación y el paciente afectado, debe recibir el tratamiento antiparasitario inmediato para evitar morbilidad grave y/o mortalidad [81, 82].

Tratamiento antiparasitario durante la fase aguda

El tratamiento antiparasitario debe proporcionarse tan pronto como sea posible después de una detección de infección aguda por *T. Cruzi*. El tratamiento durante la fase aguda es altamente efectivo, produciendo una cura serológica en muchos casos y, disminuyendo las manifestaciones la severidad clínica de la fase aguda y con el potencial de prevenir la evolución de la enfermedad a la fase crónica [83, 84].

La eficacia del tratamiento en la fase aguda es casi inmediatamente demostrable mediante la negativización de la parasitemia mediante determinaciones parasitológicas directas o indirectas. Además, los anticuerpos desaparecen por completo (seronegativización) en al menos el 65% de los casos existiendo algunos estudios que lograron demostrar seronegatividad en casi el 100% de los casos dentro de los 18

meses del seguimiento después del tratamiento. Este efecto es independiente de la edad del paciente. La ausencia de parasitemia, demostrable por métodos directos como Strout o el micro método y el resultado negativo de la PCR, siempre preceden a la reducción de los anticuerpos [85, 86, 87]. La negatividad parasitaria ocurre en la mayoría de los recién nacidos tratados. Son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo para valorar la relación del tratamiento y la tasa de eventos clínicos subsecuentes en niños [88, 89, 90, 91, 92].

Tratamiento antiparasitario durante la fase crónica

El tratamiento antiparasitario durante la fase crónica tiene un perfil de seguridad aceptable y se tolera mejor en los niños que en los adultos. Sin embargo, cerca del 17–35% de los pacientes adultos suspenden el tratamiento debido a los efectos secundarios [93, 94]. Los más frecuentes y serios son los cutáneos, neurológicos, hepáticos y hematológicos. La terapia antiparasitaria está contraindicada durante el embarazo, pero puede ser ofrecida durante la lactancia si hay indicación [95, 96]. Otras contraindicaciones abarcan insuficiencia renal o hepática y cardiomiopatía avanzada.

En ausencia de un criterio de referencia, los exámenes serológicos para confirmar la curación y los exámenes moleculares para demostrar la falla terapéutica son las mejores herramientas disponibles para valorar la respuesta del tratamiento antiparasitario en la fase crónica. Mientras que una PCR positiva durante los primeros 24 meses después del tratamiento es indicativo de falla terapéutica, la sensibilidad es variable [97, 98]. La seronegativización después del tratamiento puede llevar varios años dependiendo de: (i) la edad de la persona al momento del tratamiento; (ii) el tiempo transcurrido entre el tratamiento y el seguimiento; y (iii) la región donde fue infectada la persona [98, 99, 100]. Aunque la seronegativización completa puede obtenerse dentro de los cinco años en más del 70% de los niños tratados, esta tasa solo alcanza cerca del 30% en los pacientes adultos después de 20 años de seguimiento aproximadamente [48, 101, 102, 103, 104].

Si bien varios estudios observacionales muestran que el tratamiento antiparasitario tiene el potencial de prevenir la morbilidad y la mortalidad [102, 103, 104], un ensayo clínico controlado, aleatorizado en adultos con enfermedad cardíaca establecida, no demostró beneficios clínicos después de seis años de seguimiento [93]. A falta de evidencia con estudios clínicos controlados dirigidos a reducir los eventos clínicos asociados con la terapia antiparasitaria, la eficacia de esta en adultos en fase indeterminada sigue siendo desconocida y demuestra la necesidad de más investigación clínica en aras de desarrollar medicamentos con mejor eficacia en este grupo de pacientes.

Ensayos clínicos recientes indican una alta tasa ($\approx 80\%$) de negativización de la PCR de adultos sometidos a tratamiento con benznidazol [105, 106, 107]. En un estudio concluido recientemente, esta tasa se mantuvo después de solo dos semanas de tratamiento con la dosis normal y no ocurrieron efectos adversos severos [108]. Sin embargo, nuevas alternativas farmacéuticas (posaconazol y fosravuconazol) no fueron exitosas en demostrar su eficacia antiparasitaria en investigaciones recientes [105, 106, 107].

Debido a una alta tasa de efectos colaterales asociados con la terapia antiparasitaria actual, el tratamiento debe ser accesible en las instalaciones sanitarias cerca de las comunidades afectadas e integrarse dentro de la infraestructura del cuidado primario local. Esto debe acompañarse con programas de promoción de salud educacional sensibles culturalmente acerca de la importancia del tratamiento e información de los posibles efectos secundarios. Los grupos de apoyo en la comunidad dirigidos por pacientes también tienen un papel importante para proveer información acerca de la enfermedad de Chagas y sus tratamientos. El personal sanitario deberá estar capacitado adecuadamente para ofrecer el tratamiento apropiado y manejar los efectos colaterales, conforme a guías de tratamiento adaptadas localmente. Un seguimiento integral de pacientes también debe involucrar asistirlos en su tránsito por el sistema de salud y abordar obstáculos sociales o ambientales que podrían interferir con la adherencia al tratamiento.

Tratamientos con posología mejorada de benznidazol y nifurtimox junto con más investigación acerca de su eficacia en adultos, así como también el desarrollo de nuevos medicamentos con mejores perfiles de seguridad y tolerancia son importantes pasos futuros. A pesar de esto, los proveedores que atienden las poblaciones afectadas deberían también recibir herramientas y capacitación para proporcionar un tratamiento óptimo con los regímenes de medicamentos actuales de acuerdo con la PAHO y los lineamientos nacionales. Otra necesidad crucial es el desarrollo de biomarcadores para ayudar a los médicos a valorar la respuesta al tratamiento. Las pruebas y el tratamiento deben ser incluidos en los planes de seguros públicos o privados y deben estar disponibles sin costo para los pacientes con bajos ingresos en las instalaciones cercanas de las comunidades afectadas.

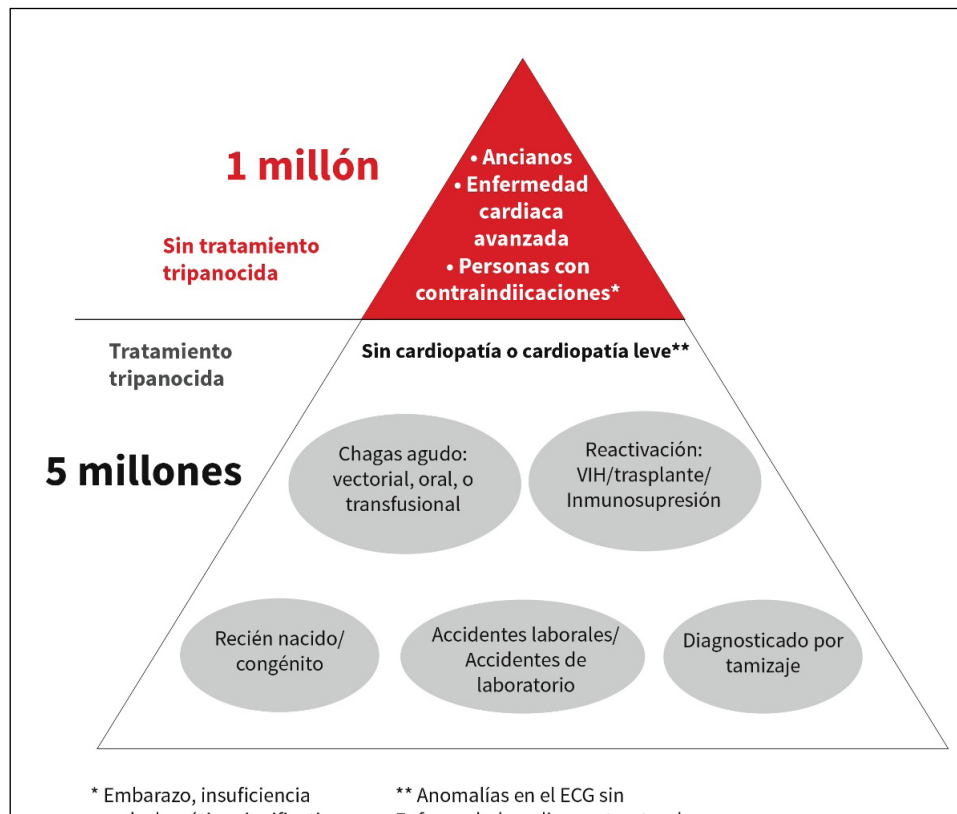


Figura 9: Indicaciones y contraindicaciones para el tratamiento anti-tripanosómico y el número de personas en ambas categorías a nivel mundial.

Categoría	PAHO (OPS)	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
Infección aguda	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Moderado
Infección congénita	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Moderado
Niños con infección crónica	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Moderado
Mujeres en edad fértil (15-44)	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Moderado
Adultos con infección crónica, ningún órgano afectado	Ofrecer tratamiento tripanocida	Condicional	Bajo
Adultos con infección crónica, con afección de órganos moderada a grave	No ofrecer tratamiento tripanocida	Condicional	Moderado
Reactivación en pacientes inmunocomprometidos*	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Bajo
Casos de laboratorio o accidentes quirúrgicos	Administrar tratamiento tripanocida	Fuerte a favor	Bajo

Figura 10: Recomendación de tratamiento antiparasitario. Adaptado de las guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C.: PAHO; 2019.

Intervenciones clave de tratamiento

Obstáculos en la prevención secundaria:

- **Programas de monitoreo inadecuados dificultando un diagnóstico y tratamiento oportunos.**
- **Conocimiento insuficiente de los procedimientos de diagnóstico y las recomendaciones de tratamiento en la comunidad de servicios sanitarios.**
- **Subestimación por parte de los profesionales de la salud de la importancia de un diagnóstico y tratamiento temprano y de un monitoreo en las etapas iniciales del daño de los órganos blanco.**
- **Procedimientos de diagnóstico engorrosos con un desempeño subóptimo que requiere pruebas de confirmación. Escasa disponibilidad en los lugares de atención.**
- **Inversiones insuficientes en investigación y desarrollo para agentes efectivos antiparasitarios con perfiles de efectos colaterales aceptables.**
- **Costos prohibitivos del cuidado médico y otros gastos corrientes.**

En las palabras de un paciente que pasó 10 años buscando ser tratado: *“Pensé que tenía un doctor, una clínica que me atendiera, pero el Chagas me enseñó que no siempre es así. Ya que nadie, absolutamente nadie sabía qué era la enfermedad de Chagas. Mi doctor no lo sabía y me envió a un especialista, y cada semana iba a ver a un doctor diferente, pero ninguno sabía qué hacer conmigo. Y un año después me rendí”. Sofía fue uno de los primeros casos detectados en los Estados Unidos tras una donación de sangre en 1997 pero no pudo iniciar tratamiento hasta 2008* [109].

Prevención terciaria

La prevención terciaria involucra actividades para mitigar o reducir la morbi-mortalidad causada por el compromiso cardíaco y otras complicaciones ocasionadas por la EC, además de mejorar la calidad de vida de los enfermos. Con frecuencia, después de una fase larga sin síntomas, la CCC es la manifestación clínica más importante de la enfermedad, resultando ser la carga principal de morbilidad y mortalidad secundaria a la EC [110].

Manejo clínico y tratamiento de la cardiomiopatía chagásica crónica

Cuando la fase aguda de la enfermedad de Chagas es sintomática, el tratamiento tiene dos propósitos: la estabilización clínica del paciente y el control de la infección [7]. El manejo de las consecuencias clínicas de la miocarditis causada por *Tripanosoma Cruzi* no difiere de el de otros tipos de infecciones de miocardio, excepto por el uso de tratamiento antiparasitario [111]. Aproximadamente el 30% de los pacientes con serología positiva con función cardíaca normal en condiciones basales desarrollarán en algún momento disfunción miocárdica [23]. Comparado con los pacientes con disfunción ventricular de otras etiologías, los pacientes con EC tienen tasas más altas de alteraciones en la conducción, arritmias letales, eventos tromboembólicos y finalmente mayor mortalidad [39]. Además, la CCC tiene un peor pronóstico en términos del impacto en la calidad de vida, con tasas más altas de hospitalización como resultado de estas complicaciones [39]. Los pocos estudios que han evaluado la terapia médica dirigida a insuficiencia cardíaca en CCC han tenido limitaciones por tamaños de muestra pequeños y la mayoría no son aleatorizados. Sin embargo, este tipo de terapia médica es aceptada como adecuada e incluye el uso de beta bloqueadores más inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina IECAs/bloqueadores de los receptores de angiotensina ARAs/inhibidores de la neprilisina ARNIs más bloqueantes de los receptores de mineralocorticoides [112]. Debido a la fisiopatología única de la CCC, nuevos ensayos clínicos específicamente evaluando este tipo de terapias son fundamentales e incluyen PARACHUTE-HF (sacubitril-valsartán) [113] y COACH (colchicina) [114].

A pesar de no estar específicamente estudiadas en pacientes con CCC, la terapia con diuréticos y el uso de digoxina, se consideran apropiadas en orden de mejorar la clase funcional y controlar los síntomas de insuficiencia cardíaca. Existen preocupaciones teóricas acerca de los efectos de la digoxina en un sistema de conducción ya dañado, por lo que debe administrarse con precaución. La amiodarona también se emplea con frecuencia para suprimir las taquiarritmias ventriculares en ausencia también de ensayos clínicos aleatorizados estableciendo un beneficio. La enfermedad vascular cerebral y la embolia sistémica o pulmonar son comunes en la EC, en mayor proporción que en la insuficiencia cardíaca de otras etiologías. La incidencia de embolia isquémica en pacientes con CCC ha sido reportada tan alta como 2.67 eventos/100 personas-año [115]. La presencia de aneurisma apical, encontrado en más del 50% de los pacientes con síntomas de CCC y, tasas más altas de fibrilación auricular, contribuyen con este riesgo tromboembólico elevado. Un puntaje de al menos cuatro puntos en la bien conocida escala Sousa concede un riesgo de enfermedad vascular cerebral

del 4.4% por año, lo cual, teóricamente superaría los riesgos de uso de la warfarina o de un anticoagulante directo [116]. A pesar de la lógica de iniciar con anticoagulantes en estos pacientes, todavía no hay estudios clínicos aleatorios publicados para confirmar los beneficios de los anticoagulantes en la CCC en entornos de prevención primaria, particularmente que reconozcan los mecanismos inusuales de accidente cerebrovascular que esta enfermedad confiere.

Debido a las altas tasas de arritmias en la CCC, las intervenciones electrofisiológicas son la piedra angular de la terapia para esta enfermedad. La amiodarona se usa ampliamente, aunque los estudios acerca de su efecto sobre la mortalidad presentan resultados contradictorios. Los dispositivos electrofisiológicos empleados en la CCC incluyen dispositivos tales como los cardio desfibriladores implantables (CDIs) y la terapia de resincronización cardiaca (TRC). Aunque el uso de CRT se apoya fuertemente por la evidencia de estudios de insuficiencia cardiaca en general, hasta ahora no hay todavía ensayos clínicos aleatorios que hayan evaluado estas terapias en la CCC. De manera importante, los estudios observacionales no han mostrado un beneficio universal en pacientes con ICC, enfatizando la necesidad sustancial para desarrollar estudios tanto de CDIs como RCT en pacientes con CCC, así como evaluar la utilidad de la amiodarona vs CDIs en la CCC [117, 118]. Cualquier estudio de terapia CDIs podría además evaluar el riesgo entre los pacientes con EC de sufrir arritmias letales aun con fracciones de eyección más altas que aquellas que generalmente confieren riesgo en la insuficiencia cardiaca de otras etiologías.

En el pasado, se ha considerado a la CCC como una contraindicación potencial para trasplante cardiaco por la preocupación de una reactivación de la infección subyacente. No obstante, a pesar de las reactivaciones frecuentes pero de fácil tratamiento después de un trasplante, las tasas de supervivencia se consideran aceptables. Debido a estos resultados, la CCC ya no es considerada una contraindicación para trasplantes desde la década de los 90 [119].

Plan de evaluación y tratamiento para la CCC

La **Figura 11** delimita el algoritmo ideal de tratamiento para un paciente con serología positiva para la enfermedad de Chagas. La evaluación inicial cardiaca puede ser llevada a cabo en el nivel primario de

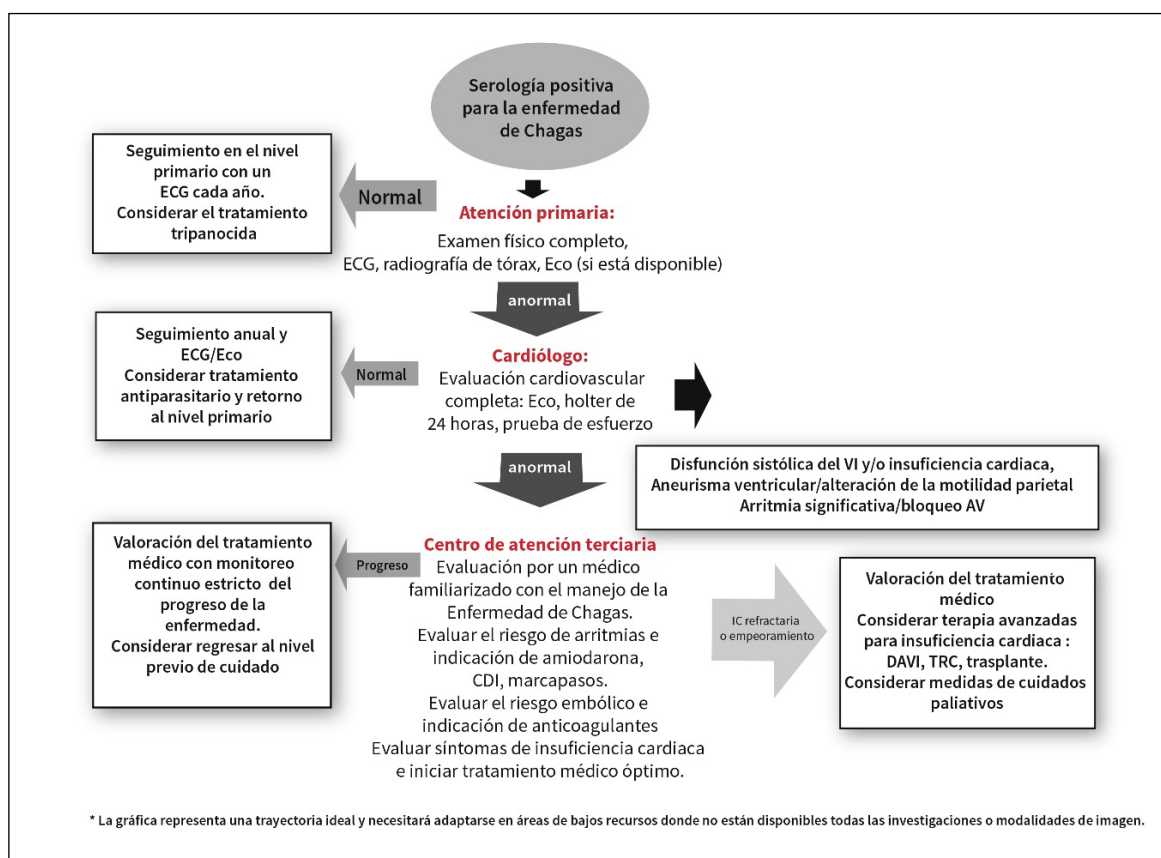


Figura 11: Algoritmo para la evaluación cardiovascular en pacientes con serología positiva para la enfermedad de Chagas.

atención, pero cuando se presentan cambios en el ECG, se pide la evaluación de cardiología si está disponible. En presencia de enfermedad cardíaca estructural importante o arritmia, la evaluación por un especialista en insuficiencia cardíaca/cardiomiopatía con experiencia en la enfermedad de Chagas es crucial para asegurar que haya un énfasis adecuado sobre la estratificación de riesgo para accidente cerebro vascular cerebral y riesgo arrítmico. Esto es particularmente importante en países no endémicos donde la enfermedad no es completamente entendida. En presencia de deterioro clínico, los pacientes deberán ser valorados en un centro de atención terciaria con disponibilidad de herramientas de tratamiento de insuficiencia cardíaca avanzada.

Existen varios obstáculos importantes para el cuidado a tiempo y apropiado de la CCC. Un escaso conocimiento del proveedor de salud, incluyendo la frecuente falta de reconocimiento de la enfermedad de Chagas como la causa de la cardiomiopatía, puede resultar en un tratamiento de calidad inferior. Además, varias modalidades de imágenes diagnósticas, exámenes complementarios y dispositivos electrofisiológicos (marcapasos, cardioversores-desfibriladores) pueden no estar disponibles en los lugares con bajos recursos [120]. La coexistencia de enfermedad de Chagas crónica avanzada con un rango de otras comorbilidades, incluyendo diabetes, hipertensión, depresión y coinfección con VIH, significa que la enfermedad de Chagas puede verse eclipsada por otras necesidades médicas más "urgentes" [121, 122, 123].

Para poder tener acceso a los estudios de imagen e investigación, son necesarias unas rutas de referencia claras y rápidas desde el nivel de cuidado primario hacia los centros de cuidado terciario, así como a cardiólogos y otros especialistas. Las intervenciones que incrementan la disponibilidad de cuidado especializado para los pacientes en áreas no urbanas (ej. telemedicina, clínicas móviles) son útiles para incrementar el acceso de los pacientes. La supervisión permanente de los individuos afectados, debería coordinarse sistemáticamente de forma local por los servicios de atención primaria del paciente.

En términos de tratamiento para personas con cardiomiopatía moderada a severa, se necesita de forma urgente investigación y desarrollo para nuevos tratamientos capaces de revertir o ralentizar el daño orgánico secundario a la infección por *T. Cruzi*, reconociendo de este modo que la cardiomiopatía chagásica es una entidad distinta y con más letalidad que otras cardiomiopatías.

Obstáculos para el cuidado terciario:

- Las terapias para la enfermedad avanzada son costosas y con frecuencia solo disponibles en los centros urbanos los cuales casi siempre están lejos de donde viven los pacientes.
- La investigación ha sido insuficiente para determinar qué personas progresarán a una enfermedad clínica significativa.
- La investigación aún no ha comprobado si las terapias para insuficiencia cardíaca recomendadas tienen un perfil diferente en pacientes con CCC y tampoco han evaluado el impacto de un alto riesgo tromboembólico y arrítmico en esta enfermedad.
- Es necesario desarrollar nuevas terapias para la CCC avanzada para interrumpir la progresión de la enfermedad.

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: TEMAS CLAVE

Investigación y desarrollo inadecuados

Mientras en este siglo se ha logrado un progreso importante en el entendimiento de la enfermedad de Chagas desde la investigación histórica de Carlos Chagas, existen solo dos medicamentos antiparasitarios específicos, los dos con perfiles de eficacia y seguridad insatisfactorios. La financiación para investigación y desarrollo para mejorar los tratamientos es sorprendentemente baja, dado los 75 millones de personas en riesgo solo en Latinoamérica y la importante carga financiera y social de la enfermedad. En 2007, se invirtió menos de 1 millón de dólares en el desarrollo de nuevos medicamentos para la enfermedad de Chagas, representando solo el 0.04% del financiamiento para investigación y desarrollo destinado a las enfermedades desatendidas.

Aunque hubo algo de mejoría en la última década, todavía hay mucho trabajo por hacer [124, 125]. Para ser una enfermedad de importancia mundial en la salud pública que afecta a millones, el ímpetu renovado para desarrollar mejores tratamientos está muy atrasado. Un incremento sustancial en la inversión para investigación y desarrollo, preferiblemente mediante sociedades para el desarrollo de productos (PDPs por sus siglas en inglés) sería crucial en raras de encargarse de la necesidad de mejores terapias farmacológicas. El éxito de las PDPs en suministrar a los pacientes de áreas de bajos recursos mejoras terapéuticas importantes contra la malaria, demuestra la eficacia de dicha colaboración [126].

Aunque han habido algunos nuevos avances en investigación y desarrollo a partir de estudios clínicos recientes, existe una necesidad urgente de revisar y desafiar los datos actuales y definir las prioridades de investigación clínica para un futuro inmediato. Esto aseguraría que medicamentos adecuados y efectivos para enfermedad de Chagas se estarían desarrollando, pero requerirán un esfuerzo enfocado y de colaboración de la comunidad de investigadores de la enfermedad de Chagas [127].

Se están desarrollando medicamentos adicionales anti-tripanosomiales y existen también candidatas para la vacuna (inmunoterapéutica) contra la enfermedad de Chagas en la etapa pre-clínica [128]. A este respecto, una PDP está explorando un enfoque que vincule la vacunación terapéutica a la farmacoterapia [129].

Ampliando el acceso a los exámenes de diagnóstico y tratamiento

En la últimas décadas se han visto cambios significativos en la aproximación al tratamiento de la EC. Los tratamientos antiparasitarios fueron previamente reservados para casos agudos y para los niños, pero un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Chagas y un posterior cambio de mentalidad han llevado a que las recomendaciones para tamizaje y tratamiento ahora cubren a un grupo mucho mayor de población, incluyendo adultos en la fase indeterminada. Mientras no se encuentre disponible la evidencia de ensayos clínicos para valorar la eficacia de la terapia antiparasitaria en adultos en fase indeterminada, las recomendaciones sugieren considerar la terapia en esta población basados en el consenso de expertos. Darle prioridad a los recursos de salud pública para enfocarlos en programas de control vectorial que actúen como un mecanismo con mayor coste-beneficio para reducir la carga de la enfermedad de Chagas, fue un enfoque racional y el mantenimiento de estos programas continúa siendo crítico para mantener el éxito obtenido. Sin embargo, es hora de escalar esfuerzos para proveer un fácil acceso al diagnóstico y tratamiento de aquellos con enfermedad de Chagas confirmada.

Recientes lineamientos de la organización panamericana de la salud (OPS) recomiendan un tratamiento más extendido para los adultos en la fase indeterminada de la enfermedad, pero hasta ahora el “vacío en el tratamiento” permanece enorme. Con excepción de España, los países no endémicos no tienen una aproximación organizada para monitorear o tratar, debido principalmente a la falta de conciencia que los individuos con enfermedad de Chagas ahora viven fuera de las regiones endémicas. Adicionalmente, a pesar de la amplia aceptación de los beneficios del monitoreo prenatal, estos programas no están extendidos en toda Latinoamérica.

Algunos ejemplos de iniciativas locales de múltiples partes interesadas involucrando a los gobiernos nacionales y locales, proveen modelos exitosos para ampliar el diagnóstico y tratamiento en la población adulta. En colaboración con la organización española IS Global, la Plataforma Chagas en Bolivia, proporciona un ejemplo de ampliación de diagnóstico y tratamiento en adultos [130]. Al amparo del Programa Nacional de Sanidad, el Programa Nacional de Chagas (ChNP), creó varios centros especializados para la atención de la enfermedad de Chagas. Los centros utilizan protocolos clínicos, para los cuales el personal sanitario fue entrenado y que incluye una colección sólida de datos. La plataforma demostró la posibilidad de ampliar dramáticamente el acceso y proporcionar un modelo robusto de adopción nacional en Bolivia. El enfoque 4D (diagnosticar, diseñar, distribuir, demostrar) utilizado en Colombia proporciona otro ejemplo de un proyecto piloto entre partes interesadas, en dar un modelo de cuidado integral [131]. Este modelo también se basa en un enfoque de colaboración entre el gobierno y las partes interesadas, y aspira entregar un modelo de cuidado el cual esté basado en necesidades y datos, con la asociación del sistema sanitario y del personal sanitario para asegurar la continuidad del proyecto. El modelo Precede-Procede está ampliando el monitoreo prenatal en Guatemala y ha demostrado también que los datos conducidos a un enfoque integral, involucrando a los profesionales de todos los niveles de la atención, pueden mejorar las tasas de diagnóstico/tratamiento [132].

Los futuros esfuerzos regionales y multinacionales para abordar el déficit en el diagnóstico y tratamiento deben construirse basados en esfuerzos locales y regionales, con fuertes componentes educativos tanto para personal médico como para funcionarios de la salud pública en aras de promover la costo-eficiencia de dichas intervenciones, mientras se resalta el imperativo moral de solucionar las necesidades de esta población por lo general indigente y marginada.

¿Por qué solo algunos pacientes desarrollan enfermedad cardíaca?

Existe un importante vacío en el conocimiento acerca de por qué solo el 30% de las personas infectadas desarrollarán CCC [23]. Se han evaluado varios factores relacionados con el huésped y el parásito para entender este fenómeno. Hasta ahora, los factores principales identificados relacionados al compromiso

cardíaco son: respuesta inmune a los antígenos del parásito que lleva a inflamación fibrosante (respuesta linfocítica T CD8), daño directo a los miocitos por la presencia del parásito, daño del sistema neuronal cardíaco, anticuerpos contra neuro-receptores, anomalías microvasculares, daño no específico debido a la presencia de eosinófilos y neutrófilos, y estrés oxidativo. Además, cepas diferentes de *T. Cruzi* pueden estar asociadas con diferentes niveles de toxicidad cardíaca [133, 134]. Mientras estos factores probablemente actúen de manera simultánea, si no sinérgica, hay evidencia creciente que la persistencia del parásito es un factor necesario para el progreso de la enfermedad.

Se ha propuesto una susceptibilidad genética para desarrollar CCC, la cual puede resultar de polimorfismos en los genes relacionados con el eje IFN- γ que puede llevar a variaciones en la intensidad de la respuesta inmunológica implicada en la patogénesis de la enfermedad [135]. Se necesita más investigación para revelar el perfil de pacientes que podrían beneficiarse mejor del tratamiento antiparasitario.

¿Por qué hay bajas tasas de curación en los pacientes crónicos?

Sin una medida confiable de erradicación parasitológica, es difícil conocer las tasas reales de curación de los pacientes crónicos con la enfermedad de Chagas, por ende, la cura serológica es un criterio de valoración indirecto para el éxito del tratamiento. Las razones de por qué hay índices mucho más bajos de seronegativización en un adulto infectado tratado con relación a los niños tratados permanece sin saberse. La identificación de los biomarcadores que midan con mayor precisión la eficacia del tratamiento podría revolucionar la investigación y la práctica clínica, y son un tema actual de las iniciativas de investigación [136]. Si bien potencialmente éstos podrían ser indicadores mejorados de la "curación", todavía hay criterios de valoración indirectos en la ausencia de datos que demuestren una correlación con la reducción en las tasas de eventos clínicos.

Se ha identificado a la edad como un predictor importante de curación; los niños tratados con antiparasitarios tienen tasas más altas y una respuesta más inmediata a la terapia que los adultos [98]. Así mismo, los estudios sugieren una respuesta diferencial a la terapia dependiendo del país de origen, sugiriendo variaciones en la susceptibilidad de los agentes antiparasitarios dependiendo de la cepa del parásito.

La biología del huésped y del parásito podrían también tener implicaciones adicionales para la respuesta de la terapia antiparasitaria. Las investigaciones realizadas hasta la fecha también tienen la hipótesis que la calidad de las respuestas de las células T y los mecanismos inmuno-regulatorios podrían determinar el patrón de las respuestas celulares y de la severidad de la enfermedad en la infección crónica por *T. Cruzi*. La calidad de la respuesta de las células T podría ser un factor clave, no solo en la evolución de la enfermedad, sino también en la capacidad de respuesta a la quimioterapia [137]. Esto podría explicar también la tasa de respuesta diferencial en el tratamiento antiparasitario entre los niños en comparación con los adultos, ya que los niños tienen un perfil de células T asociado a una respuesta clínica más vigorosa [138].

Así mismo, la investigación con modelos animales demuestra que una pequeña proporción de los tripomastigotes permanecen inactivos en un momento determinado durante la infección y es probable que se protejan de los compuestos antiparasitarios en ese estado [139].

Aspectos psicológicos en el cuidado integral de la enfermedad de Chagas

"El paciente con Chagas busca algo más que una pastilla"- Nilce Mendoza, una persona infectada por la enfermedad de Chagas que vive en España [140].

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas produce diversas reacciones en las personas, desde el escepticismo hasta miedo y ansiedad [141, 142]. Los afectados pueden tener dudas entendibles acerca de su diagnóstico dada la falta de síntomas perceptibles y a no tener presente el haber estado expuestos a triatomas u otros factores de riesgo. Especialmente en áreas no endémicas, la mayoría de las personas recién diagnosticadas jamás han oído hablar de la enfermedad de Chagas antes del diagnóstico y se encuentran con profesionales sanitarios que de igual modo desconocen la enfermedad y podrían no darle suficiente relevancia a este diagnóstico [143]. Con frecuencia, las personas se sienten devastadas al saber de qué tienen una enfermedad potencialmente mortal lo cual puede conducir a depresión, especialmente aquellos que sufren de síntomas debilitantes crónicos [144]. Para muchos, sus preocupaciones sobre la enfermedad de Chagas tienen que ser relegadas teniendo en cuenta los otros retos sociales, económicos y emocionales implicados en la lucha diaria para sobrevivir. Además, las personas afectadas que han emigrado a países no endémicos podrían aislarse de sus redes de apoyo tradicionales y podrían encontrar difícil comprometerse con los proveedores sanitarios en los países de acogida, debido a barreras políticas, lingüísticas y culturales [109]. Por último, los sistemas de salud pocas veces ofrecen apoyo para los problemas emocionales y sociales que conlleva el vivir con la enfermedad de Chagas.

"[...] tengo familia con Chagas. Y por supuesto, cuando ellos dicen tengo Chagas y que en cualquier momento puedo morir, sin duda me pongo triste. Yo pienso mucho en la enfermedad. Me preocupó mucho." [109].

Participación y empoderamiento de los pacientes y la comunidad para hacer frente a la enfermedad de Chagas

"Es una enfermedad mortal y, aún si no has oído nada acerca de ella, es como una enfermedad fantasma que está matando gente, pero nadie sabe que existe, hasta que ellos te dicen que la tienes. Siempre escuchas sobre diabetes, cáncer, pero de la enfermedad [Chagas] es algo que no se escucha en ningún lado, ni siquiera en los medios de comunicación." – Sara, 60, El Salvador [109].

La enfermedad de Chagas es en gran medida una enfermedad oculta, no solo por su extensa fase asintomática sino también porque afecta principalmente (pero no en exclusiva) a las personas marginadas política y económicamente [145]. Esto, combinado con la extremadamente baja conciencia de la enfermedad entre los profesionales de la salud y el público en general, plantea retos para la organización y empoderamiento de las personas con la enfermedad de Chagas. No obstante, las organizaciones de pacientes tienen una amplia experiencia en estar comprometidos activamente con los esfuerzos para aumentar la difusión de la enfermedad, incrementar el acceso a atención médica y proporcionar apoyo social y emocional para las personas afectadas. Por ejemplo, la Asociación de enfermos con enfermedad de Chagas y cardiopatía en Pernambuco, Brasil ha trabajado desde 1987, no solo educando a su comunidad de miembros sino también proporcionando apoyo social a los pacientes, operando en estrecha colaboración con los servicios de salud [146]. Han surgido organizaciones de pacientes en los países endémicos desde Argentina hasta Méjico, así como también en los países no endémicos. En 2010, se formó la Federación Internacional de Asociaciones de Personas afectadas por Chagas y ahora consta de más de 20 organizaciones de pacientes. El camino por recorrer para estas organizaciones de pacientes será arduo, mientras el perfil público de la enfermedad, el compromiso político de los gobiernos, y el acceso al poder político de las personas afectadas permanezcan en un nivel bajo.

Mejorando el acceso a los recursos para el apoyo de las decisiones clínicas

Recursos para manejo y guías clínicas han sido escritas y actualizadas en las diferentes regiones y escenarios pero requieren una actualización adicional y un debate más amplio del cuidado integral de la enfermedad de Chagas.

Hasta ahora, se han publicado tres tipos de guías:

1. **Guías regionales:** La guía clínica regional más reciente es la publicada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) [32]. Este documento enfoca en las recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en los pacientes adultos y pediátricos. No se aborda a quien monitorear, ni el manejo de la cardiomiopatía ni cómo implementar las recomendaciones.
2. **Guías nacionales para los países endémicos:** Varios países latinoamericanos han desarrollado lineamientos clínicos para el monitoreo y tratamiento [147, 148, 149, 150]. En general, estos documentos contienen lineamientos y recomendaciones congruentes acerca de la prevención, la vigilancia epidemiológica, el control de vectores y tratamiento médico. Particularmente, el Ministerio de salud de Brasil ha desarrollado un Protocolo Clínico muy completo (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Doença de Chagas**) [151], el cual involucra a los entes interesados y profesionales médicos para ayudar a implementar los lineamientos de este consenso [43].
3. **Guías en los países no endémicos:** Se han publicado durante la última década varias guías, documentos de consenso y artículos de revisión en los países no endémicos para abordar asuntos clínicos específicos [23, 67, 152, 153, 154] relacionados a la enfermedad de Chagas y orientados a los médicos clínicos sin conocimiento previo de la enfermedad. Sin embargo, en estas guías no se indica a quién monitorear.

Para solucionar la necesidad de un documento guía más completo, actualizado y de aplicación general, la Coalición Chagas ha creado una junta examinadora de guías de la enfermedad de Chagas. El propósito de este comité es solucionar los vacíos en las guías anteriores y actualizar las recomendaciones existentes basadas en nueva evidencia. Este documento usará los lineamientos de la OPS como un marco general, para

armonizar en el momento oportuno los guías de cada país a una norma general. Este documento también intenta la integralidad para satisfacer todos los niveles del cuidado de la enfermedad de Chagas, incorporando recomendaciones de un grupo diverso de médicos hasta una variedad de especialistas y comunidades.

Obstáculos en la hoja de ruta de prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas

Superar los obstáculos para una prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos de la enfermedad de Chagas no puede estar desligado del objetivo general de proporcionar cobertura de salud universal (UHC por sus siglas en inglés). El acceso a los servicios de salud centrados en la comunidad es la piedra angular de la UHC, así como también proporcionar un cuidado apropiado a las personas infectadas por la

Nivel de tratamiento	Obstáculos	Posibles soluciones
Prevención	Falta de conciencia y priorización de la enfermedad de Chagas por parte de los actores políticos, y un conocimiento limitado de la carga de la enfermedad y el coste para la sociedad	Incrementar la abogacía (promoción) por las partes interesadas, ONGs, y grupos de defensoría del paciente
	Datos insuficientes sobre la carga de la enfermedad impiden desarrollar políticas efectivas y diseñar intervenciones efectivas en el sistema de salud	Establecer la enfermedad de Chagas (casos agudos y crónicos) como una enfermedad de notificación obligatoria con protocolos claros para el seguimiento
	Baja proporción de pesquisa de Chagas en la población en riesgo	Establecer y difundir recomendaciones claras para determinar las poblaciones en riesgo que deben ser examinadas, y trabajar integralmente con los sistemas sanitarios locales y nacionales para implementar dichas recomendaciones
	Falta de integración dentro de la atención médica centrada en la comunidad	Integrar la enfermedad de Chagas dentro de la atención primaria existente, incluyéndola en los programas de salud reproductiva y programas de salud infantil, para asegurar la prestación de servicios y optimizar los gastos
	Bajo nivel de conocimiento sobre la enfermedad entre los trabajadores de la salud y los médicos	Incrementar la conciencia y conocimiento acerca de la enfermedad entre los profesionales de la salud a través de la enseñanza y la capacitación
	Bajo nivel de conocimiento en la población general por la falta de información así como barreras sociales y culturales	Actividades de IEC (información, educación, y comunicación) en las poblaciones en riesgo
Diagnóstico	Acceso inadecuado al diagnóstico en el sitio de asistencia a los pacientes	Integrar los servicios en el nivel primario de atención y fortalecer la estructura de salud local. Desarrollar tecnologías de diagnóstico efectivas en el sitio de asistencia
	Desempeño insatisfactorio de las herramientas de diagnóstico y una alta tasa de resultados no concluyentes	Desarrollar herramientas de diagnóstico mejoradas para simplificar el proceso de diagnóstico
	Falta de comprensión de los trabajadores de la salud en el algoritmo de diagnóstico	Educación a los trabajadores de la salud, para un mejor entendimiento de los procesos de diagnóstico
	Gastos monetarios por parte de los pacientes para los exámenes de diagnóstico	Asegurar que los exámenes de diagnóstico sean cubiertos por los programas de seguro de salud Reducir gastos complementarios relacionados con el diagnóstico (viaje, ausentismo laboral)
Tratamiento	Falta de opciones terapéuticas con un perfil de efectos secundarios aceptable y eficaz	Incrementar la investigación y desarrollo para crear nuevas moléculas/tratamientos con eficacia mejorada y mejores perfiles de efectos secundarios. Continuar las investigaciones para la reformulación de las moléculas existentes y acortar los regímenes de tratamiento
	Desabastecimiento y escasez de medicamentos en algunas áreas	Registro de los medicamentos en todos los países afectados y mejora los sistemas de adquisición para asegurar un nivel continuo y estable de suministros
	Gastos económico directo para los tratamientos	Asegurar que los tratamientos sean sin costo para el paciente
	Falta de conocimiento sobre el tratamiento y los efectos colaterales por parte del equipo de salud	Mejorar la enseñanza y capacitación del trabajador de la salud en las indicaciones para el tratamiento y cómo manejar los efectos colaterales Diseñar y difundir lineamientos clínicos adaptados localmente
	Bajos niveles en el conocimiento del paciente acerca de la importancia de la adherencia al tratamiento y los efectos colaterales, llevando a su interrupción	Mejorar la educación y apoyar al paciente, adaptándose a su cultura y ambiente
	Falta de instalaciones de cuidado cardíaco terciario fuera de los centros urbanos	Asegurar una infraestructura y personal de salud adecuados para apoyar el seguimiento durante el tratamiento Asegurar sistemas de referencia rápidos para una evaluación cardíaca y hacia los centros terciarios
Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones clínicas de la enfermedad	Falta de instalaciones de cuidado cardíaco terciario fuera de los centros urbanos	Aumentar la disponibilidad de exámenes complementarios en áreas no urbanas, tanto para complicaciones cardiovasculares como gastrointestinales de la enfermedad (como ECG y Eco) potencialmente a través de aplicaciones en celulares o telemedicina
	Bajo nivel de conocimiento entre los trabajadores de la salud acerca de las manifestaciones crónicas de la enfermedad, incluyendo la detección precoz de la cardiomiopatía	Difundir los lineamientos clínicos que describen el diagnóstico, tratamiento y manejo de la cardiopatía chagásica crónica (CCC) Mejorar la educación y capacitación de los profesionales de la salud acerca del manejo de la enfermedad crónica, tratamientos e intervenciones terciarias
	Escaso conocimiento acerca de los predictores de progresión de la enfermedad	Promover iniciativas de investigación enfocadas en indicadores clínicos y diagnósticos relacionados con la evolución de la enfermedad

Figura 12: Obstáculos y soluciones propuestas en diferentes niveles de tratamiento.

enfermedad de Chagas. Además, las estrategias para abordar los determinantes sociales de salud deberían ser parte cualquier visión integral en la enfermedad de Chagas. A nivel político, existe una necesidad de reforzar la rectoría y gobernanza para asegurar que la enfermedad de Chagas este integrada en los programas de gobierno y las políticas del Ministerio de Salud. Las políticas de financiamiento deberían reconocer que la prevención y el diagnóstico temprano son programas rentables para reducir la carga de la enfermedad.

La tabla 12 resume los principales obstáculos en los cuatro niveles de intervención: prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo de las complicaciones clínicas de la enfermedad en su fase crónica.

Se discuten abajo cuatro factores comunes a los cuatro pasos en la ruta del cuidado: gobernanza y defensa, financiamiento de la atención médica, la interacción entre los pacientes y los cuidadores y la tecnología de la información y registros.

Factores que influyen los cuatro niveles de cuidado

Gobernanza y abogacía

Desde que el término “enfermedades tropicales desatendidas” se acuñó por primera vez en 2003, las acciones dirigidas al reconocimiento de la enfermedad de Chagas, como una primordial dentro de este grupo diverso de enfermedades, han estado ganando impulso y son un componente vital para solucionar las necesidades no satisfechas de los pacientes con esta enfermedad. Como una enfermedad estigmatizada y que afecta a poblaciones marginadas, la enfermedad de Chagas no ha sido suficientemente impactante en llamar la atención de los gobiernos y los legisladores. Su inclusión dentro de este grupo de enfermedades desatendidas, con una estrategia de defensa organizada y concertada, ha significado un aumento sin precedentes en la conciencia durante los últimos 10 años. La Declaración de Londres de 2012 fue el primer compromiso de los actores interesados a nivel mundial en enfermedades tropicales desatendidas, reuniendo a las organizaciones de la sociedad civil, las agencias de desarrollo y la iniciativa privada alrededor de una ambiciosa declaración para controlar o eliminar 10 enfermedades tropicales desatendidas para el año 2020 [155]. Esta declaración se desarrollaba en paralelo con la segunda guía de la OMS 2020 sobre enfermedades tropicales desatendidas, la cual se debe actualizar en el año 2020 [157]. Los grupos de pacientes con enfermedad de Chagas también han jugado un papel importante en años recientes al dar voz a los pacientes con dicha enfermedad. Impulsados por la Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas (FINDECHAGAS), la 72ª asamblea mundial de la Salud en Ginebra marcó la adopción del 14 de abril como el Día Mundial de la enfermedad de Chagas en 2019. La formación de la Coalición Chagas en 2012, la cual es una alianza colaborativa de asociaciones interesadas trabajando en la enfermedad, ha añadido cohesión a los esfuerzos de los actores individuales, y es también un vehículo valioso para compartir conocimientos y experiencia técnica en la enfermedad de Chagas.

La abogacía es un componente clave para permitir incluir las intervenciones y programas de la enfermedad de Chagas en los ministerios de salud y otras instituciones públicas. Esta estructura favorece la sostenibilidad de los programas de salud y promueve una mejor coordinación y financiamientos nacionales. Las ONGs y otros actores interesados también tienen un papel importante alentando esta “aceptación” desde los gobiernos. En los sitios en los que la participación de los gobiernos está ausente, es necesaria este tipo de abogacía para posicionar a la enfermedad de Chagas en las agendas políticas.

Financiamiento

La fragmentación es una característica común en la mayoría de los sistemas de salud de Latinoamérica, generando ineficiencia en el financiamiento y aumento de los gastos. Los presupuestos para salud están también experimentando una tensión creciente debido al envejecimiento de la población y a la creciente prevalencia de las enfermedades no transmisibles. Mientras el crecimiento en el gasto de salud de cada enfermedad puede ocasionar una tensión fuerte en los presupuestos de salud, está claro que mejorando los esfuerzos preventivos en la enfermedad de Chagas así como de muchas otras enfermedades, se puede reducir eficazmente este gasto a través del tiempo. Además de estos costos directos, la enfermedad de Chagas tiene un impacto importante en la productividad de los trabajadores ya que ocasiona incapacidad prematura y muerte. Esto se ha reportado que representa una gran carga económica [157], especialmente en los países endémicos, con una carga estimada a nivel mundial de más de \$ 188 mil millones de dólares [10]. Por lo tanto, toda la inversión de gasto público en las intervenciones de cuidado de salud para combatir la enfermedad de Chagas, deberían ser formuladas en términos de ahorro a largo plazo para la economía y el sistema de salud. Los esfuerzos para racionalizar los gastos que ya están destinados para la enfermedad de Chagas, maximizando su rendimiento al integrar los tratamientos de la infraestructura de salud, son medidas necesarias e importantes para un mejor uso de los fondos disponibles.

Las personas afectadas por la enfermedad de Chagas y sus cuidadores

La enfermedad de Chagas se debate en raras ocasiones en los medios de comunicación o en las campañas de educación en salud, a pesar del hecho que las personas afectadas aún sufren el estigma y la exclusión de la fuerza laboral [145]. Además, en los países no endémicos, la falta de documentación de los pacientes con Chagas puede ocasionar que las personas afectadas sean reacias a obtener atención adecuada hacia ellos mismos o a sus necesidades médicas. La exclusión y estigmatización de la enfermedad ejerce un efecto devastador en los pacientes, tanto en términos de acceso a los cuidados como de carácter psicológico.

Tanto los pacientes como los cuidadores requieren de apoyo para atravesar los impactos sociales y emocionales de la enfermedad. Esto debe involucrar de manera ideal a los trabajadores sociales y profesionales de salud mental, así como a los grupos de apoyo basados en la comunidad [146]. La distancia geográfica de las instalaciones destinadas para el cuidado de la enfermedad a las comunidades de los pacientes también puede ser una barrera importante en el acceso a la atención. Soluciones tales como proveer transporte a los centros de referencia o emplear clínicas móviles pueden ayudar a acortar distancias.

“Antes, no podía ir [al doctor] ya que no sabía manejar. Tenía que esperar a que alguien me llevara; dependía de que alguien me diera un aventón como un favor. Y entonces yo no tenía dinero para pagar la consulta o el viaje o alguna vez por falta de tiempo y tenía que abandonar otras tareas para poder ir al doctor” –Renata, 36, Méjico [109].

Muchas de las poblaciones más afectadas por la enfermedad de Chagas son poblaciones inmigrantes. Dadas las características, estos grupos pueden ser indirecta o abiertamente excluidos de los sistemas de salud en los países de acogida y pueden enfrentar barreras lingüísticas, políticas y culturales que dificultan sus esfuerzos para acceder a los servicios y también para organizar y defender el derecho a la salud. La información acerca de la enfermedad de Chagas y sus opciones de tratamiento deben ser accesibles para las personas afectadas por la enfermedad y sus cuidadores, disponible en su idioma preferido y escrito de una manera sencilla y culturalmente apropiada sin jerga médica innecesaria.

Registros, tecnologías de la información y salud digital

El registro de los pacientes con enfermedad de Chagas es el punto de partida no solo para el seguimiento clínico y como un mecanismo para mejorar la adherencia al tratamiento, sino también como la base de las iniciativas de planificación sanitaria e iniciativas de salud en la población, permitiendo la asignación de recursos y evaluando el impacto de las intervenciones de salud a lo largo del tiempo. En algunos casos, los registros nacionales representan menos del 1% del total de casos esperados basados en los estimados de la prevalencia [71].

Hoy en día, los sistemas de información interrelacionados son también el elemento clave de un enfoque integrado del cuidado del paciente dentro del sistema de salud, ofreciendo una oportunidad importante para hacer accesible la información clínica a todos los profesionales de la salud y a las autoridades del sector de la salud implicados en las vías de cuidado. Así mismo, dichos sistemas tienen el potencial de proporcionar información a largo plazo, que puede ser usada por el sector salud y sectores relacionados para desarrollar un enfoque realmente integral de salud en todas sus políticas.

Los profesionales de la salud que trabajan en lugares remotos y con recursos limitados se beneficiarán del desarrollo de herramientas digitales y herramientas web para acceder a la asesoría especializada a través de consultas a distancia y herramientas de diagnóstico [158], como electrocardiograma [159] y ecocardiograma [160]. Los tratamientos de salud móviles, como el uso de mensajes de texto, también pueden ser útiles, tanto para los profesionales de la salud en el cuidado de los pacientes con enfermedad de Chagas como para mejorar la adherencia de los pacientes al cuidado clínico [161].

Las plataformas para educación a distancia también son una herramienta valiosa para ampliar el acceso a la educación médica, acceso en línea a las guías y actualizaciones médicas.

En el futuro, la informática cognitiva combinada con la inteligencia artificial ofrece la perspectiva de herramientas de acceso fácil en la autoevaluación del paciente, incluyendo estado de síntomas y efectos secundarios al tratamiento. Estas herramientas pueden también ser beneficiosas para vigilar la adherencia al tratamiento y mejorar la alfabetización del paciente en cuestiones de salud y percepción de la enfermedad [162].

CONCLUSIONES

La enfermedad de Chagas es una enfermedad compleja pero prevenible y tratable. Las barreras que afectan el acceso al diagnóstico, tratamiento y cuidado son complejas y se requiere un enfoque estratégico e integral para solucionar estos obstáculos en los diversos niveles donde existe.

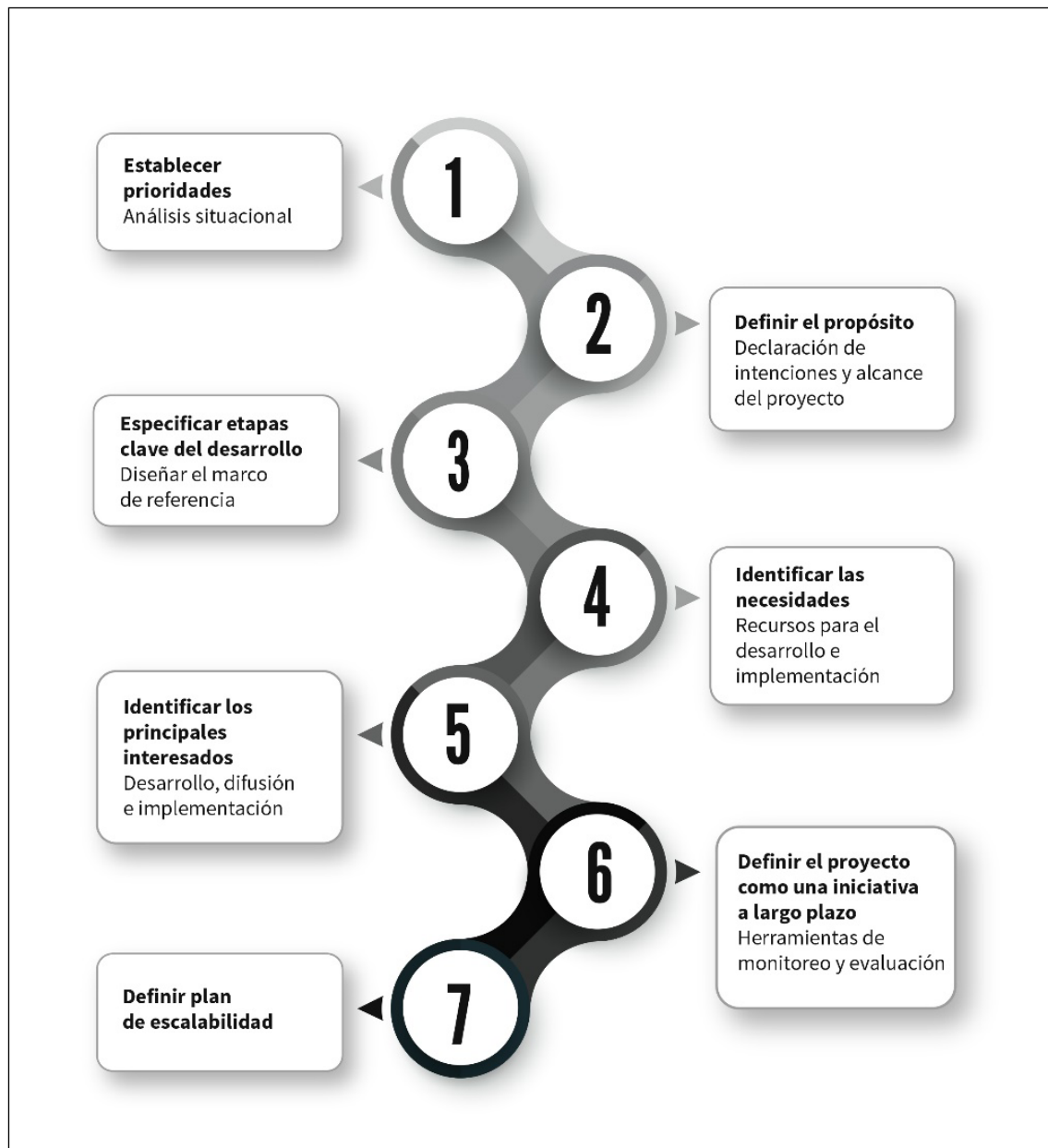


Figura 13: Marco de implementación de la FMC.

Esta hoja de ruta trata de proporcionar una vía de cuidado ideal del paciente con enfermedad de Chagas (**Figura 6**) y explora los obstáculos a lo largo de esta vía, considerando las posibles soluciones basadas en la investigación y mejor evidencia disponible. Para ir más allá de las recomendaciones mundiales prescritas en las implementaciones locales y nacionales, se requiere un número de acciones específicas para planear, diseñar e implementar el cambio.

El desafío sigue siendo cómo moverse de las recomendaciones a la implementación en la práctica, y en ese sentido, es importante adaptar las recomendaciones a cada escenario particular a nivel nacional. Esto significa considerar las particularidades de cada sistema de salud y política ambiental identificando las barreras específicas y las posibles estrategias a un nivel regional, nacional y local.

El marco de implementación de la FMC en la **Figura 13** presenta un enfoque paso a paso para áreas específicas de acción y destaca la importancia de un enfoque integral a través de entornos múltiples de cuidado. Moverse de una hoja de ruta de iniciativa mundial a un llamado nacional para la acción requiere el compromiso y la acción coordinada de los ministerios nacionales de salud, responsables del sistema de cuidado de la salud y profesionales de la salud. Los pacientes son una parte fundamental de estos esfuerzos, con el apoyo de sus familias y cuidadores, además, la sociedad civil juega un rol importante también.

Reunir a los líderes claves y actores interesados en una mesa nacional para considerar una agenda unificada para la enfermedad de Chagas basada en las necesidades nacionales y globales, debe considerarse el primer paso a ser dado.

Conflicto de intereses

[[SE PROPORCIONARÁ DECLARACIÓN DE INTERÉS COMPETENTE]]

References

1. **Palafox B, Mocumbi A, Krishna Kumar K, Sulafa A.** The WHF Roadmap for Reducing CV Morbidity and Mortality Through Prevention and Control of RHD: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2017; 12(1): 47–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.12.001>
2. **Grainger Gasser A, Welch C, Arora M,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Tobacco Control: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2015; 10: 123–133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.007>
3. **Adler A, Prabhakaran D, Bovet P,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Prevention and Management of Raised Blood Pressure: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*; 2015; 111–122: 10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.006>
4. **Perel P, Avezum A, Huffman M,** et al. Reducing Cardiovascular Mortality Through Tobacco Control: A World Heart Federation Roadmap. *Global Heart*. 2015; 10: 99–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.04.003>
5. **Murphy A,** et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Global Heart*. 2017; 12(4): 273–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.01.015>
6. **Mitchell S,** et al. A Roadmap on the Prevention of Cardiovascular Disease Among People Living With Diabetes. *Global Heart*. 2019; 14(3): 215–240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.009>
7. **Rassi A Jr., Rassi A, Marin-Neto J.** Chagas Disease. *The Lancet*. 2010; 375(9723): 1388–1402. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
8. Chagas Disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*. 2015; 90(6): 33–43.
9. **WHO Department of Control of Neglected Tropical Diseases.** Integrating neglected tropical diseases in global health and development. *Fourth WHO report on neglected tropical diseases*. 2017.
10. **Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ.** Global economic burden of CD: A computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 342–348. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1)
11. **Moncayo A, Silveira A.** Current epidemiological trends for CD in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104(1): 17–30. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900005>
12. **Chuit R, Meiss R, Salvatella R, Altchek J, Freilij H.** Epidemiology of Chagas Disease. 2019: 351. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00054-7_4
13. **Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ.** Estimating the Burden of CD in the United States. *PLoS Neg Trop Dis*. 2016; 10(11). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005033>
14. **Gascon J, Bern C, Pinazo M.** CD in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010; 115(1–3): 22–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.07.019>
15. **Lima-Costa M, Peixoto S, Ribeiro A.** CD and mortality in old age as an emerging issue: 10 year follow-up of the Bambuí population-based cohort study (Brazil). *Int J Cardiol*. 2010; 145(2): 362–363. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.02.036>
16. **Martins-Melo F, Carneiro M, Ribeiro A, Bezerra J, Werneck G.** Burden of CD in Brazil, 1990–2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Int J Parasitol*. 2019; 49(3–4): 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.008>
17. **Organización Panamericana de la Salud.** Guía para vigilancia, prevención, control y manejo clínico de la enfermedad de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro, 2009.
18. **Silva-Dos-Santos D, Barreto-de-Albuquerque J, Guerra B, Moreira O, Berbert L, Ramos M, Mascarenhas B, Britto C, Morrot A, Serra Villa-Verde D, Garzoni L, Savino W, Cotta-de-Almeida V, de Meis J.** Unraveling CD transmission through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(4). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>

19. **Altcheh JM, Freilij H.** Chagas Disease: A Clinical Approach. *Springer International Publishing*; 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-00054-7>
20. **Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB.** Oral Transmission of CD. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54(6): 845–852. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir956>
21. **Capuani L, Bierrenbach A, Pereira Alencar A, Mendrone A Jr., Ferreira J, Custer B, Ribeiro A, Cerdeira SE.** Mortality among blood donors seropositive and seronegative for CD (1996–2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(5). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005542>
22. **Stanaway J, Roth G.** The burden of CD: estimates and challenges. *Global Heart*. 2015; 10(3): 139–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.001>
23. **Nunes M, Beaton A, Acquatella H,** et al. Chagas cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138(12): e169–e209. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000599>
24. **Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S,** et al. Congenital CD: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(10): e1250. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001250>
25. **Prata A.** Clinical and epidemiological aspects of CD. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 92–100. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)
26. **Laranja F, Dias E, Nobrega G, Miranda A.** Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956; 14: 1035–1060. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.14.6.1035>
27. **Pinto A, Valente S, Valente V, Ferreira A Jr., Coura J.** Acute phase of CD in the Brazilian Amazon region: Study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41: 602. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000600011>
28. **Echeverría L, Morillo C.** American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019; 33(1): 119–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.015>
29. **Lewis MD, Francisco AF, Jayawardhana S, Langston H, Taylor MC, Kelly JM.** Imaging the development of chronic CD after oral transmission. *Scientific Reports*. 2008; 8(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29564-7>
30. **Almeida E, Lima J, Lages-Silva E, Guariento M, Aoki F,** et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104: 447–452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.02.004>
31. **Pierrotti L, Carvalho N, Amorin J, Pascual J, Kotton C, López-Vélez R.** CD Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*, 2008; 102(2S): S1–S7. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002019>
32. **Organización Panamericana de la Salud.** *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas*. Washington, DC: OPS; 2018.
33. **Pinazo M, Espinosa G, Cortes-Lletget C,** et al. Immunosuppression and CD: A management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(1): e1965. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001965>
34. **Lattes R, Lasala MB.** CD in the immunosuppressed patient. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20(4): 300–309. DOI: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12585>
35. **Rojas L, Glisic M, Pletsch-Borba L,** et al. Electrocardiographic abnormalities in CD in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(6). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006567>
36. **Acquatella H, Asch F, Barbosa M,** et al. Recommendations for Multimodality Cardiac Imaging in Patients with CD: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration With the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Department. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018; 31(1): 3–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.019>
37. Presence of parasite. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2004; 70(2): 210–220.
38. **Schijman AG,** et al. *Trypanosoma Cruzi* Dna In Cardiac Lesions of Argentinean Patients with End-Stage Chronic Chagas Heart Disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 70(2). DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.70.210>
39. **Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese L, Echeverría L, Gómez E,** et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared with Other Nonischemic and

- Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(11). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361>
40. **Bocchi E, Bestetti R, Scanavacca M, Cunha Neto E, Issa V.** Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(12): 1510–1524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.004>
 41. **Echeverría L, Rojas L, Calvo L, et al.** Profiles of cardiovascular biomarkers according to severity stages of Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 577–582. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.098>
 42. **Gurevitz JM, Gaspe MS, Enriquez GF, Vassena CV, Alvarado-Otegui JA, Provecho YM, Mougabure Cueto GA, Picollo MI, Kitron U, Gürtler RE.** Unexpected Failures to Control CD Vectors With Pyrethroid Spraying in Northern Argentina. *Journal of Medical Entomology*. 2012; 49(6): 1379–1386. DOI: <https://doi.org/10.1603/ME11157>
 43. **Gürtler RE, Kitron U, Cecere C, Segura EL, Cohen JE.** Sustainable vector control and management of CD in the Gran Chaco, Argentina. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(41): 16194–16199. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0700863104>
 44. **Abad-Franch F, Diotaiuti L, Gurgel-Gonçalves R, Gürtler R.** Certifying the interruption of CD transmission by native vectors: cui bono? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(2): 251–254. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-0276108022013022>
 45. **Samuels A, Clark E, Galdos-Cardenas G, et al.** Epidemiology of and impact of insecticide spraying on CD in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002358>
 46. **Rojas-de-Arias A.** CD prevention through improved housing using an ecosystem approach to health. *Cadernos de Saúde Pública*, 2001; 17: S89–S97. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000700017>
 47. **Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura E.** Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42(5): 484–487. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000500002>
 48. **Fabbro D, Danesi E, Olivera V, Codebó, M, 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. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003312>
 49. **Moscattelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al.** Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015; 110(4): 507–509. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140347>
 50. **Dr. Mario Fatala Chaben, Instituto Nacional de Parasitología.** Pautas para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015.
 51. **Dias J, Ramos A Jr., Gontijo E, Luquetti A, Shikanai-Yasuda M, Coura J, et al.** Second Brazilian Consensus on CD. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016; 49(3): 60. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2016>
 52. **Verani J, Montgomery S, Schulkin J, Anderson B, Jones J.** Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about CD. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83(4): 891–895. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0543>
 53. **Sicuri E, Muñoz J, Pinazo M, Posada E, Sanchez J, Alonso P, Gascon J.** Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. 2011; 118(2): 110–117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.012>
 54. **Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP.** Evaluation and Management of Congenital CD in the United States. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019; 8: 461–469. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpids/piz018>
 55. **Picado A, Cruz I, Redard-Jacot M, et al.** The burden of congenital CD and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ Global Health*. 2018; 3. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001069>
 56. **Stillwaggon E, Perez-Zetune V, Bialek S, Montgomery S.** Congenital CD in the United States: Cost Savings through Maternal Screening. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(6): 1733–1742. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0818>
 57. **Pan American Health Organization.** *EMTCT Plus, Framework for elimination of mother-to child transmission of HIV, Syphilis, Hepatitis B, and Chagas*. Washington, DC: PAHO; 2017.

58. **Ferreira R, Cabral M, Martins R**, et al. Detection and genotyping of *Trypanosoma cruzi* from açai products commercialized in Rio de Janeiro and Pará, Brazil. *Parasit Vectors*. 2018; 11(1): 233. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2699-6>
59. **Nóbrega A, Garcia M, Tatto E, Obara M, Costa E, Sobel J, Araujo W**. Oral Transmission of CD by Consumption of Acai Palm Fruit, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15(4): 653–655. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1504.081450>
60. **Casadei D**. Chagas' disease and solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42(9): 3354–3359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.019>
61. **Organización Panamericana de la Salud**. *Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y el Caribe 2012 y 2013*. Washington, DC: OPS; 2015.
62. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR). 2005.
63. **Requena-Méndez A, Albajar-Viñas P, Angheben A, Chiodini P, Gascón J, Muñoz J**. Health policies to control CD transmission in European countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(10): e3245. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003245>
64. **Hofflin JM, Sadler RH, Araujo FG, Page WE, Remington JS**. Laboratory-acquired CD. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987; 81(3): 437–440. DOI: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90162-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90162-3)
65. **Salvatella R**. Una visión de la enfermedad de Chagas desde su propia historia. *Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano*. 2006: 19–22.
66. **Pereira G, Louzada-Neto F, Barbosa V, Ferreira-Silva MM, de Moraes-Souza H**. Performance of six diagnostic tests to screen for CD in blood banks and prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among donors with inconclusive serology screening based on the analysis of epidemiological variables. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2012; 34(4): 292–297. DOI: <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120074>
67. **Pinazo M, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero E, de Almeida E, de la Mata García M, Gascon J, García Rodríguez M, Manito N, Moreno Camacho A, Oppenheimer F, Puente S, Riarte A, Salas Coronas J, Salavert Lletí M, Sanz G, Torrico H, Torrús Tendero D, Ussetti P, Shikanai-Yasuda M**. Recommendations for management of CD in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev*. 2011; 25(3): 91–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.12.002>
68. **Alonso-Padilla J, Cortés-Serra N, Pinazo M, Bottazzi M**, et al. Strategies to enhance access to diagnosis and treatment for CD patients in Latin America. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019: 145–157. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1577731>
69. **Cucunubá Z, Manne-Goehler J, Diaz D, Nouvellet P, Bernal O, Marchiol A**, et al. How universal is coverage and access to diagnosis and treatment for CD in Colombia? A health systems analysis. *Soc Sci Med*. 2017; 175: 187–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.01.002>
70. **Verani J, Seitz A, Gilman R, LaFuente C, Galdos-Cardenas G, Kawai V**, et al. Geographic variation in the sensitivity of recombinant antigen-based rapid tests for chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80(3): 410–415. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.80.410>
71. **Manne J, Snively C, Ramsey J, Salgado M, Barnighausen T, Reich M**. Barriers to treatment access for CD in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(10): e2488. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002488>
72. **Manne-Goehler J, Reich M, Wirtz V**. Access to Care for CD in the United States: A Health Systems Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93(1): 108–113. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0826>
73. **Stimpert K, Montgomery S**. Physician Awareness of CD. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(5): 871–872. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1605.091440>
74. **Pérez-Molina JA, Molina I**. Chagas Disease. *The Lancet*. 2018; 391(10115): 82–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
75. **De Rissio A, Riarte A, García M, Esteva M, Quaglino M, Ruiz A**. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82(5): 838–845. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.08-0383>
76. **Bern C, Verastegui M, Gilman R**, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(11): 1667–1674. DOI: <https://doi.org/10.1086/648070>
77. **Mora M, Sanchez Negrette O, Marco D**, et al. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J Parasitol*. 2005; 91(6): 1468–1473. DOI: <https://doi.org/10.1645/GE-549R.1>

78. **Rivero R, Bisio M, Velazquez E**, et al. Rapid detection of *T. Cruzi* by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017; 89: 26–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.012>
79. **Cura C, Ramírez J, Rodríguez M, Lopez-Albizu C, Irazu L, Scollo K, Sosa-Estani S**. Comparative Study and Analytical Verification of PCR Methods for the Diagnosis of Congenital CD. *J Mol Diagn*. 2017; 19(5): 673–681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.05.010>
80. **Besuschio S** et al. Analytical sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) kit prototype for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in human blood samples. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005779>
81. **Schijman AG**. Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*. 2018; 184: 59–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.02.019>
82. **Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, Maiolo E, García MM, Jacob N, Pattin M, Lauricella M, Segura EL, Vázquez M**. Chagas' Disease in Patients with Kidney Transplants: 7 Years of Experience, 1989–1996. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29(3): 561–567. DOI: <https://doi.org/10.1086/598634>
83. **Altchek J, Moscatelli G, Moroni S**, et al. Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With CD. *Pediatrics*. 2011; 127. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1172>
84. **Pan American Health Organization**. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, DC: PAHO; 2019.
85. **Cerisola JA**. Chemotherapy of Chagas' infection in man. *Scientific Publication PAHO*. 1977; 347: 35–47.
86. **Russomando G, De Tomassone M, De Guillen I**, et al. Treatment of congenital chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998; 59(3): 487–491. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.487>
87. **Schijman AG, Altchek J, Burgos JM**, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52(3): 441–449. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkg338>
88. **Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, González N, Ballering G, Schijman A, Corral R, Bisio M, Freilij H, Altchek J**. Longitudinal follow up of serological response in children treated for CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007668>
89. **Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F**. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004–2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(7). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002304>
90. **Moya PR, Paolasso RD, Blanco S**. Treatment of CD with nifurtimox during the first months of life. *Medicina*. 1985; 45(5): 553–558.
91. **Blanco SB, Segura EL, Cura EN**, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: An operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. *Tropical Medicine and International Health*. 2000; 5(4): 293–301. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2000.00548.x>
92. **Fragata-Filho A, França F, Fragata C**, et al. Evaluation of parasiticide treatment with benznidazole in the electrocardiographic, clinical, and serological evolution of CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(3). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004508>
93. **Morillo C, Marin-Neto J, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr., Rosas F**, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 1295–1306. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507574>
94. **Sperandio da Silva G, Mediano M, Hasslocher-Moreno A, Holanda M, Silvestre de Sousa A, Sangenis L**, et al. Benznidazole treatment safety: The Medecins Sans Frontieres experience in a large cohort of Bolivian patients with Chagas' disease. *J Antimicrob Chem*. 2017; 72(9): 2596–2601. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx180>
95. **García-Bournissen F, Moroni S, Marson M, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altchek J**. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for CD. *Arch Dis Child*. 2015; 100(1): 90–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306358>
96. **Moroni S, Marson M, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Gonzalez N, Ballering G, Altchek J, García-Bournissen F**. Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for CD. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007647>

97. **Sguassero Y, Cuesta C, Roberts K, Hicks E, Comandé D, Ciapponi A, Sosa-Estani S.** Course of Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection after Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow-Up Studies. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139363. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139363>
98. **Sguassero Y, Roberts K, Harvey G, Comandé, D, Ciapponi A, Cuesta C, Aguiar C, Castro A, Danesi E, de Andrade A, de Lana M, Escribà J, Fabbro D, Fernandes C, Flores-Chávez M, Hasslocher-Moreno A, Jackson Y, Lacunza C, Machado-de-Assis G, Maldonado M, et al.** Course of serological tests in treated subjects with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Int J Infect Dis*. 2018; 73: 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.019>
99. **Sosa-Estani S, Segura E.** Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: Experiences in Argentina. *Current opinion in infectious diseases*. 2006; 19(6): 583–587. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.qco.0000247592.21295.a5>
100. **Müller Kratz J, Garcia Bournissen F, Forsyth CJ, Sosa-Estani S.** Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of CD. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11(10): 943–957. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1509704>
101. **Sosa Estani S, Segura E, Ruiz A, Velazquez E, Porcel B, Yampotis C.** Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of CD. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998; 59(4): 526–529. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.526>
102. **Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al.** Long-term cardiac outcomes of treating chronic CD with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 144(10): 724–734. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00006>
103. **Fabbro D, Streiger M, Arias E, Bizai M, del Barco M, Amicone N.** Trypanocide treatment among adults with chronic CD living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: Parasitological, serological and clinical evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007; 40(1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000100001>
104. **Cardoso C, Ribeiro A, Oliveira C, Oliveira L, Ferreira A, Bierrenbach A, Silva J, Colosimo E, Ferreira J, Lee T, Busch M, Reingold A, Sabino E.** Beneficial effects of benznidazole in CD: NIH SaMi-Trop cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006814>
105. **Morillo C, Waskin H, Sosa-Estani S, et al.** Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 69(8): 939–947. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.023>
106. **Torrico F, Gascon J, Ortiz L, et al.** Treatment of adult chronic indeterminate CD with benznidazole and three E1224 dosing regimens: A proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(4): 419–430. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30538-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30538-8)
107. **Molina I, Gómez I, Prat J, Salvador F, et al.** Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(20): 1899–1908. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313122>
108. **DNDi.** Chagas BENDITA Study Briefing Document. 2019.
109. **Forsyth C, Hernandez S, Flores C, Roman M, Nieto J, Marquez G, et al.** “It’s Like a Phantom Disease”: Patient Perspectives on Access to Treatment for CD in the United States. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018; 98(3): 735–741. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0691>
110. **Andrade J, et al.** Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: Executive summary. *Bras Cardiol*. 2011; 96(43).
111. **Filigheddu M, Górgolas M, Ramos J.** Orally-transmitted CD. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(3): 125–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.038>
112. **Botoni FA, et al.** A Randomized Trial of Carvedilol after Renin-Angiotensin System Inhibition in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2007; 153(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.12.017>
113. **Novartis Pharmaceuticals.** Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Morbidity, Mortality, and NT-proBNP Change in Patients With Chagas Cardiomyopathy (PARACHUTE-HF). *ClinicalTrials.gov*. 2019.
114. **Fernandes F.** Colchicine for Patients With Chagas' Disease (B1 Stage) (COACH). University of Sao Paulo General Hospital; 2018.

115. **Cardoso R, Macedo F, Garcia D, Benjo A, Aguilar D**, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: A meta-analysis of observational studies. *J Card Fail.* 2014; 20(12): 931–938. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003>
116. **de Sousa A, Xavier S, de Freitas G, Hasslocher-Moreno A.** Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(5): 306–310. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001700004>
117. **Villar J, Rodriguez D.** A Trial Testing Amiodarone in Chagas Cardiomyopathy (ATTACH). Identification No. NCT03193749, 2017. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193749>.
118. **Martinelli M.** Amiodarone Against ICD Therapy in Chagas Cardiomyopathy for Primary Prevention of Death (CHAGASICS). Identification No. NCT01722942. 2014. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01722942>.
119. **Kransdorf E, Zakowski P, Kobashigawa J.** CD in solid organ and heart transplantation. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(5): 418–424. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.000000000000088>
120. **Clark E, Sherbuk J, Okamoto E, Jois M, Galdos-Cardenas G**, et al. Hyperendemic CD and the Unmet Need for Pacemakers in the Bolivian Chaco. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2014; 8(6): e2801. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002801>
121. **Jackson Y, Alriol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F.** Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic CD. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(10): e69–e75. DOI: <https://doi.org/10.1086/656917>
122. **Hidron A, Gilman R, Justiniano J, Blackstock A, LaFuente C**, et al. Chagas Cardiomyopathy in the Context of the Chronic Disease Transition. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2010; 4(5): e688. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000688>
123. **de Almeida AE**, et al. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: Systematic review (1980–2010) *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(6): 762–770. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000600021>
124. **Ribeiro I, Sevcsik A, Alves F, Diap G, Don R, Harhay M, Chang S, Pecoul B.** New, improved treatments for CD: From the R&D pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(7): e484. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000484>
125. **Kong A, Warren M, Edwards D, Karrar K, Iyer JK.** Are pharmaceutical companies making progress when it comes to global health? *Access to Medicine Foundation.* May 2019.
126. **Pratt B, Loff B.** Linking Research to Global Health Equity: The Contribution of Product Development Partnerships to Access to Medicines and Research Capacity Building. *American Journal of Public Health.* 2013; 103(11): 1968–978. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301341>
127. **Sánchez-Valdéz F, Padilla A.** In Situ Detection of Dormant *Trypanosoma cruzi* Amastigotes Using Bioluminescent-Fluorescent Reporters. *Methods Mol Biol.* 2019; 1955: 179–186. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9148-8_13
128. **Beaumier C, Gillespie P, Strych U**, et al. Status of vaccine research and development of vaccines for CD. *Vaccine.* 2016; 34: 2996–3000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.074>
129. **Jones K, Versteeg L, Damania A**, et al. Vaccine-linked chemotherapy improves benznidazole efficacy for acute CD. *Infect Immun.* 2018; 86. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.00876-17>
130. **Pinazo M-J, Pinto J, Ortiz L**, et al. A strategy for scaling up access to comprehensive care in adults with Chagas disease in endemic countries: The Bolivian Chagas Platform. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005770>
131. **Batista C, Forsyth C, Herazo R, Certo M, Marchiol A.** A four-step process for building sustainable access to diagnosis and treatment of Chagas disease. *Rev Panam Salud Publica.* 2019; 43: e74. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.74>
132. **Pennington P, Juárez J, Arrivillaga M, De Urioste-Stone S, Doktor K, Bryan J, Córdón-Rosales C.** Towards Chagas disease elimination: Neonatal screening for congenital transmission in rural communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(9): e0005783. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005783>
133. **Engam D, Engam B, Engam K.** Chagas Heart Disease Pathogenesis: One Mechanism or Many? *Current Molecular Medicine.* 2008; 8(6): 510–518. DOI: <https://doi.org/10.2174/156652408785748004>
134. **Tanowitz HB**, et al. Developments in the Management of Chagas Cardiomyopathy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2015; 13(12): 1393–1409. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1103648>

135. **Chevillard C**, et al. Disease Tolerance and Pathogen Resistance Genes May Underlie *Trypanosoma cruzi* Persistence and Differential Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. *Frontiers*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02791>
136. **Pinazo M, Thomas M, Bua J, Perrone A, Schijman A, Viotti R, Ramsey J, Ribeiro I, Sosa-Estani S, Lopez M, Gascon J**. Biological markers for evaluating therapeutic efficacy in Chagas disease: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(4): 479–496. DOI: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.899150>
137. **Albareda M, Laucella S**. Modulation of *Trypanosoma cruzi*-Specific T-Cell Responses after Chemotherapy for Chronic Chagas Disease. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015; 110(3): 414–421. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760140386>
138. **Albareda M**, et al. Distinct Treatment Outcomes of Antiparasitic Therapy in *Trypanosoma cruzi*-Infected Children Is Associated With Early Changes in Cytokines, Chemokines, and T-Cell Phenotypes. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01958>
139. **Sánchez-Valdéz F, Padilla A, Wang W, Orr D, Tarleton R**. Spontaneous dormancy protects *Trypanosoma cruzi* during extended drug exposure. *Elife*. 2018; 7. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.34039>
140. **Mendoza N, de la Torre Avilé L**. Chagas Workshop. *Pasa la Voz project*. 2016.
141. **Sanmartino M, Saavedra A, Prat J, Barba M, Albajar-Viñas P**. Que no tengan miedo de nosotros: el Chagas según los propios protagonistas. *Interface – Comunicação, Saúde, Educação*. 2015; 19: 1063–1075. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-57622014.1170>
142. **Forsyth C**. I Cannot Be Worried: Living with CD in Tropical Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005251>
143. **Sanchez D, Traina M, Hernandez S, Smer A, Khamag H, Meymandi S**. CD awareness among Latin American immigrants living in Los Angeles, California. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014; 91(5): 915–919. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0305>
144. **Ozaki Y, Guariento M, de Almeida E**. Quality of life and depressive symptoms in CD patients. *Qual Life Res*. 2011; 20(1): 133–138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9726-1>
145. **Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, Aldasoro E**, et al. Socio-Cultural Aspects of CD: A Systematic Review of Qualitative Research. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2013; 7(9): e2410. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002410>
146. **Oliveira W, Jr**. All-around care for patients with CD: a challenge for the XXI century. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104(1): 181–186. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900024>
147. 2nd Brazilian Consensus on CD. In *Epidemiol*. Brasília; 2015.
148. Manual de procedimiento para la atención de pacientes con enfermedad de Chagas. *Plan Nacional de Control y Prevención de Enfermedad de Chagas Ministerio de Salud de Chile*; 2017.
149. **Ministerio de Salud de la Nación**. Chagas: Atención del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. BAJA: Dirección de Epidemiología, Buenos Aires; 2018.
150. Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. *República Bolivariana de Venezuela Ministerio del Poder Popular para la Salud*; 2014.
151. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Doença de Chagas. Brazilian Ministry of Health, 2018.
152. **Pérez- Molina J, Rodríguez-Guardado S, Soriano A, Pinazo M**, et al. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(6): 287–298. DOI: <https://doi.org/10.1310/hct1206-287>
153. **Pinazo M, Cañas E, Elizalde J, Garcia M**, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(3): 191–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.009>
154. **Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M**, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev EspCardiol*. 2007; 60(3): 285–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(07\)60153-4](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(07)60153-4)
155. **Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Bill & Melinda Gates Foundation**, et al. London Declaration on Neglected Tropical Diseases. London; 2012.
156. **World Health Organization**. Accelerating work to overcome the global impact of Neglected Tropical Diseases. A Roadmap for Elimination. *WHO*; 2012.
157. **Mathers C, Ezzati M, Lopez A**. Measuring the burden of neglected tropical diseases: The global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007; 1: e114. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000114>

158. **TDR, the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.** MosquitiaMed: Shortening Distances Through Telemedicine. *Social Innovation in Health Initiative*; 2019. [Online].
159. **Marcolino M, Palhares D, Ferreira L, Ribeiro A.** Electrocardiogram and CD: A large population database of primary care patients. *Global Heart*. 2015; 10(3): 167–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ghart.2015.07.001>
160. **Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP,** et al. PROVAR+ (Programa de Rastreamento da Valvopatia Reumática and Other Cardiovascular Diseases) investigators. Integration of echocardiographic screening by non-physicians with remote reading in primary care. *Heart*. 2019; 105(4): 283–90. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313593>
161. **Cormick G, Ciganda A, Cafferata M, Ripple M,** et al. Text message interventions for follow up of infants born to mothers positive for CD in Tucumán, Argentina: A feasibility study. *BMC Res Notes*. 2015; 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1498-9>
162. **Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S,** et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*. 2017; 2(4): 230–243. DOI: <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>

How to cite this article: Echeverría LE, Marcus R, Novick G, Sosa-Estani S, Ralston K, Zaidel EJ, Forsyth C, Ribeiro ALP, Mendoza I, Falconi ML, Mitelman J, Morillo CA, Pereiro AC, Pinazo MJ, Salvatella R, Martinez F, Perel P, Liprandi AS, Piñeiro DJ, Molina GR. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. *Global Heart*. 2020; 15(1): 26. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.484>

Submitted: 27 December 2019 **Accepted:** 17 January 2020 **Published:** 30 March 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.

