



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD
DE CHAGAS

Autor: Francisco Ruiz Lander

D.N.I.: 05452321-X

Tutor: José Antonio Escario García-Trevijano

Convocatoria: Junio 2015

Resumen

La enfermedad de Chagas está producida por el parásito *Trypanosoma cruzi* y se encuentra encuadrada en Sudamérica, donde se transmite a través de chinches de la familia *Reduviidae*. No es la única forma de transmisión, ya que también se puede transmitir por vía oral, por vía congénita, por vía transfusional, por trasplante de órganos y por accidentes de laboratorio. La enfermedad se divide en dos fases: una aguda, tras la picadura, en la que se producen síntomas leves en general o es asintomática, y la fase crónica, en la que entra un pequeño porcentaje de los enfermos, pudiéndose producir trastornos cardíacos y otras complicaciones de mayor gravedad. Siempre ha sido una enfermedad asociada al medio rural, donde el vector de transmisión está adaptado a los hogares y mantiene un ciclo doméstico, aunque también existen los ciclos peridomésticos y salvaje. Sin embargo, con las migraciones en los años 70 y 80 hacia los núcleos urbanos, la transmisión vectorial perdió importancia, y la ganaron la vía congénita y la transfusional sobre todo, ya que los cinturones de pobreza de las ciudades crecieron mucho y no había control alguno. La prevalencia se mantuvo hasta que en los años 90 los gobiernos latinoamericanos comenzaron a tomar medidas al respecto, aplicando programas a gran escala de control vectorial para así evitar la transmisión; además, se comenzó a cribar la sangre de los donantes en los bancos de sangre. Sin embargo, en los últimos años se han producido grandes flujos migratorios hacia países como Estados Unidos, Canadá o Australia y hacia Europa, siendo España el principal destino; por tanto, se ha exportado la enfermedad a países donde hasta hace no mucho no existían medidas de control. Así, tras analizar las medidas preventivas, se comprueba que sí han sido eficaces en cuanto al control vectorial (no en todos los países endémicos) y a evitar la transmisión vía transfusional, aunque es cierto que todavía queda mucho camino por recorrer para el control adecuado de la enfermedad.

Introducción y antecedentes

La Enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana fue descubierta en 1909 por el médico brasileño Carlos Chagas mientras realizaba estudios sobre el paludismo en Brasil, lo que le llevó a observar al que en un futuro sería llamado *Trypanosoma cruzi* en el intestino del triatomo *Panstrongylus megistus*¹. Al principio encuadró al parásito en el género *Schizotrypanum*, ya que Chagas erróneamente supuso que el parásito se multiplicaba por esquizogonia en el ser humano; sin embargo, fue él mismo el que más tarde incluyó al microorganismo en el género *Trypanosoma*.

Trypanosoma cruzi pertenece al orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae; el género *Trypanosoma*, concretamente, cuenta con unas 20 especies, y parasita toda clase de vertebrados, pues se han encontrado en sangre y tejidos de aves, reptiles, anfibios, peces y mamíferos.²

Trypanosoma cruzi pasa por tres fases morfológicas: amastigote (siempre intracelular), epimastigote (forma multiplicativa en el hospedador invertebrado) y tripomastigote. El ciclo biológico del parásito es indirecto, y comienza cuando una chinche se alimenta de la sangre de una persona; el insecto, a la vez que

se alimenta, defeca, y es en las heces donde se encuentran los tripomastigotes metacíclicos. Estos penetran en el organismo y a continuación se dividen por fisión binaria durante varios días en el interior celular, hasta que la célula se rompe, de tal forma que se vuelven a transformar en tripomastigotes. Estos pueden invadir nuevas células, o pasar al torrente sanguíneo, donde pueden ser succionados por la chinche. Existen otras vías de transmisión del parásito, tales como la oral, la transfusional o la vertical, aunque la más común es a través de los triatominos.

La enfermedad de Chagas presenta dos fases, muy distintas entre sí y muy separadas en el tiempo: la fase aguda y la fase crónica. En la fase aguda, en general, se producen síntomas leves, aunque en inmunosuprimidos y niños pueden ser más graves (ya que es por la activación de la respuesta inmune por lo que desaparecen los síntomas espontáneamente, lo cual ocurre en un 90% de los casos); sólo entre un 15-30% de los infectados entran en la fase crónica, en la que se puede producir la muerte súbita debido a un fallo cardíaco (70% de las muertes por fallo cardíaco en adultos jóvenes). Así, los trastornos más frecuentes en esta fase son los cardíacos, los digestivos y nerviosos, los cuales suelen aparecer entre 10 y 30 años después de la infección, pudiendo aparecer las megavísceras³.

La inclusión del ser humano en el ciclo del parásito, es decir, la historia de la enfermedad, no es tan reciente como se podría llegar a pensar, puesto que en 2006 se encontró ADN del kinetoplasto de *T. cruzi* en momias con 9000 años de edad encontradas entre el norte de Chile y el sur de Perú⁶, de tal forma que su descubrimiento fue hace relativamente muy poco. Otro hecho muy notable es la mención que hizo Charles Darwin en su "*The Voyage of the Beagle*" a la picadura que sufrió por parte de un triatmino durante su viaje en Chile en 1835; dado que posteriormente presentó síntomas gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal...), depresión y cefaleas, y murió debido a problemas cardíacos, se ha planteado la posibilidad de que el brillante científico muriera debido a la enfermedad de Chagas⁷.

La tripanosomiasis americana afectaba a principios de los años 80 a unas 17 millones de personas³; estos datos no comenzaron a descender hasta que se pusieron en marcha los programas de control vectorial en los años 90, y empezaron a realizarse controles durante el embarazo y en las transfusiones de sangre.

La Enfermedad de Chagas está considerada por la OMS como una de las enfermedades tropicales desatendidas, al igual que la leishmaniasis o la rabia, debido a que por sus características epidemiológicas, hasta hace no mucho tiempo se encontraba confinada en Latinoamérica y afecta principalmente a los estratos sociales más bajos, de tal forma que no existe una justificación suficiente para que las industrias farmacéuticas inviertan en la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos eficaces contra esta enfermedad. Sin embargo, se están realizando verdaderos esfuerzos para que esta situación cambie, de tal forma que gracias a distintas entidades y organizaciones de Sudamérica (Pacto Andino, Organización Panamericana de la Salud, los gobiernos del Cono Sur y Centroamérica...), junto con muchos colaboradores internacionales, se han realizado importantes avances desde los años noventa en el control del vector y del parásito; así, para el bienio 2014-2015, la OMS tiene como uno de sus

objetivos, según su proyecto de presupuesto por programas, aumentar el acceso a los medicamentos esenciales para tratar las enfermedades desatendidas y ampliar la quimioprofilaxis, así como mantener una vigilancia constante y efectiva por parte de los países donde estas enfermedades son endémicas y avanzar continuamente hacia la certificación de la eliminación de la enfermedad⁴.

Objetivos

El objetivo del trabajo es detallar la evolución de la distribución de la enfermedad y comprobar si las medidas preventivas tomadas son eficaces.

Resultados y Discusión

Evolución de la distribución de la enfermedad

La Enfermedad de Chagas, hasta hace no mucho, se encontraba delimitada en el hemisferio sur de América, situación que se ha visto notablemente modificada debido a las numerosas emigraciones a países fuera del continente, a los cambios sociales que han llevado a la población a movilizarse a los núcleos urbanos y la incipiente preocupación de los gobiernos, tanto sudamericanos como internacionales, en la adopción de medidas preventivas y en el tratamiento de la enfermedad.

La tripanosomiasis americana siempre se ha caracterizado por ser muy prevalente en zonas rurales poco avanzadas, aisladas geográficamente, donde habitan personas con escasos recursos económicos y donde la asistencia sanitaria es pobre o nula, además de ser el hábitat del vector de transmisión; en realidad fue el ser humano el que irrumpió de forma accidental en el hábitat de los triatominos al establecerse en dichas zonas, talando árboles y construyendo sus viviendas⁵, de tal forma que forzamos al insecto a adaptarse a vivir en los hogares, los cuales, al ser de adobe o ladrillo con techo de paja o palma, ofrecían un refugio adecuado para el vector al poseer numerosas grietas y huecos en los que esconderse durante el día y salir por la noche para alimentarse de la sangre de las personas y animales de la vivienda, haciéndoles así parte del ciclo biológico de *T. cruzi*.

La falta de información, acceso a la educación y medidas preventivas adecuadas propició que la enfermedad se mantuviera intacta durante mucho tiempo en estas zonas. La distribución de la enfermedad se ha mantenido constante hasta finales del siglo XX, así como la prevalencia y la incidencia, ya que no fue hasta principios de los años 90 cuando los Ministerios de Salud de los distintos países afectados comenzaron a poner en marcha medidas de control y prevención eficientes, de tal forma que con una inversión de unos 340 millones de dólares americanos, se consiguió una reducción del 70% en la incidencia de la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad para 1999. Los países del Cono Sur (Brasil, Bolivia, Chile, Argentina, Uruguay y Paraguay) iniciaron estas actividades en 1991, mientras que los países Andinos y de Centro América no lo hicieron hasta 1997, lo que explica que los países del Cono Sur estén más avanzados en el control de la transmisión de la enfermedad; así, es en estos países

donde se concentran las áreas no endémicas sin evidencia de transmisión vectorial, las áreas donde el principal vector ha sido eliminado, y las áreas donde la transmisión por el vector principal está interrumpida o está cercana a la interrupción. El objetivo del conjunto de los países, junto con la Organización Mundial de la Salud, era interrumpir completamente la transmisión de la enfermedad de Chagas en Sudamérica para 2010, cosa que en 2015 aún está lejos de cumplirse⁸.

Entre 1997 y los primeros años del siglo XXI se han realizado numerosos avances en el control del parásito, lo que ha repercutido en la distribución de la enfermedad. Entre estos avances destaca que en países como Uruguay (en 1997) y Chile (en 1999), y en ciertas zonas de Argentina y de Paraguay y Brasil (este último en 2006), se interrumpió la transmisión vectorial por *Triatoma infestans*, acreditado por la Reunión de la Comisión Intergubernamental del Cono Sur en su iniciativa de salud del Cono Sur (INCOSUR), en el año 2005⁹. Bolivia, concretamente, redujo muy poco la transmisión vectorial, lo que le convierte en uno de los países más retrasados en este aspecto¹⁰.

En 2012, en la última Reunión Sudamericana de Iniciativas Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas hasta la fecha, la Organización Panamericana de la Salud volvió a valorar la situación de cada país en cuanto a la adopción de medidas de control y a la certificación de la interrupción de la transmisión de la enfermedad. Así, entre otros logros, se certificó la interrupción de la transmisión vectorial por *Triatoma infestans* en nuevas zonas de Argentina (Misiones, Santa Fe, Aguirre, Rivadavia...), así como la detención de la transmisión vectorial domiciliar en algunas zonas de Brasil; otro hecho a resaltar es la recertificación de la transmisión vectorial y la eliminación de *Triatoma infestans* como problema de salud pública en Uruguay¹¹.

Los demás países de Sudamérica también comenzaron a implantar nuevas iniciativas, tales como las de los Países Andinos (IPA: 2014)¹², los países de Centro América (IPCA: 2013)¹³ y los países del Amazonas (AMCHA: 2011)¹⁴, las cuales suponen un renovado esfuerzo por acrecentar el control vectorial y de la transmisión, imponiéndose nuevas metas y objetivos, y a la vez revisando y vigilando continuamente los logros conseguidos a fin de no retroceder; sin embargo, es necesario remarcar que hasta el 2014, sólo los países del Cono Sur han conseguido verdaderos avances en cuanto a la interrupción de la transmisión vectorial en comparación con el resto de países, de los cuales, por ejemplo, Guatemala, El Salvador y Nicaragua sí han hecho avances. Estas mejoras están muy relacionadas con la estabilidad política, de la cual depende la preocupación de los gobiernos por la aplicación de medidas para el control de la enfermedad; así, países como Venezuela, están considerados como áreas endémicas donde la interrupción de la transmisión vectorial no es una meta o no se ha conseguido, lo que refleja la gran influencia que tienen las condiciones socio-económicas sobre la prevalencia, la incidencia y la mortalidad. Sin duda, las áreas amazónicas son las que menos empeño han puesto en esta actividad, o donde más difícil es el control del vector de transmisión debido a las características holográficas y climáticas que favorecen la proliferación de los triatominos.

Los primeros estudios epidemiológicos en Sudamérica se comenzaron a llevar a cabo entre 1980 y 1985, de tal forma que estos datos son los únicos reales que se tienen como referencia para demostrar el decrecimiento del número de casos que se producen cada año. Así, en 1985, se estimó que 100 millones de personas, es decir, el 25% de la población de Latinoamérica, estaban en riesgo de ser infectados por *T. cruzi*, y que la prevalencia en los países endémicos era de unos 17,4 millones de personas infectadas¹⁵.

Como se ha comentado, estos números no comenzaron a reducirse hasta la década de los 90, cuando los países afectados comenzaron a tomar las riendas de la situación; pero los cambios en la distribución de la enfermedad y los datos de prevalencia, incidencia y mortalidad también están estrechamente relacionados con la situación socio-económica de los países y las importantes migraciones que ha sufrido el continente en los últimos años. En la Figura 1, se observan los datos recogidos en los primeros estudios epidemiológicos realizados en Sudamérica, los cuales reflejan que los países más afectados eran Argentina, Brasil, Chile y Bolivia, lo cual contrasta bastante con los datos que se tienen hoy en día.

Prevalence of human <i>T. cruzi</i> infection in Latin America, 1980–1985					
Country	Sample size	Percentage infected	Population at risk (x1000)	Percentage of total population	No. of infected persons (x1000)
<i>Group I^a</i>					
Argentina	ND	10.0	ND	23	2640
Brazil	1 352 917 ^b	4.2	41 054	32	6 180
Chile	13 514 ^b	16.9	11 600	63	1 460
Honduras	3 802	15.2	1 824	47	300
Nicaragua	ND	ND	ND	ND	—
Paraguay	4 037 ^b	21.4	1 475	31	397
Uruguay	5 924 ^b	3.4	975	33	37
Venezuela	5 696 ^b	3.0	12 500	72	1 200
<i>Group II^c</i>					
Bolivia	56 000 ^b	24.0	1 800	32	1 300
Colombia	20 000	30.0	3 000	11	900
Guatemala	3 952	16.6	4 022	54	1 100
<i>Group III^d</i>					
Costa Rica	1 420	11.7	1 112	45	130
Ecuador	532	10.7	3 823	41	30
El Salvador	524	20.0	2 146	45	900
Mexico	ND	ND	ND	ND	—
Panama	1 770	17.7	898	47	200
Peru	92	9.8	6 766	39	621
Total			92 895	25	17 395

ND = no data.
^a Group I: countries in which control programmes are operative and control activities are routine.
^b Demographic samples statistically representative of country.
^c Group II: countries in which control programmes have been recently organized and control activities have started.
^d Group III: countries without control programmes.

Figura 1: Prevalencia de la enfermedad de Chagas entre 1980 y 1985.
 Fuente: Second Report of the WHO Expert Committee

En cuanto a la incidencia, en 1983 era de 700.000 casos nuevos al año; en el año 2000 era de unos 200.000 casos nuevos al año, lo cual es una buena noticia si se compara con los datos anteriores.

Así, se ha demostrado que la incidencia se ha reducido un 70% en los países del Cono Sur; por ejemplo, en Argentina, se ha comprobado una reducción del 92% en las tasas de infestación domiciliar en todas las provincias endémicas. Se estima que en Sudamérica hay unos 7 millones de personas infectadas con *T. cruzi*, y cada año mueren más de 7.000¹⁶.

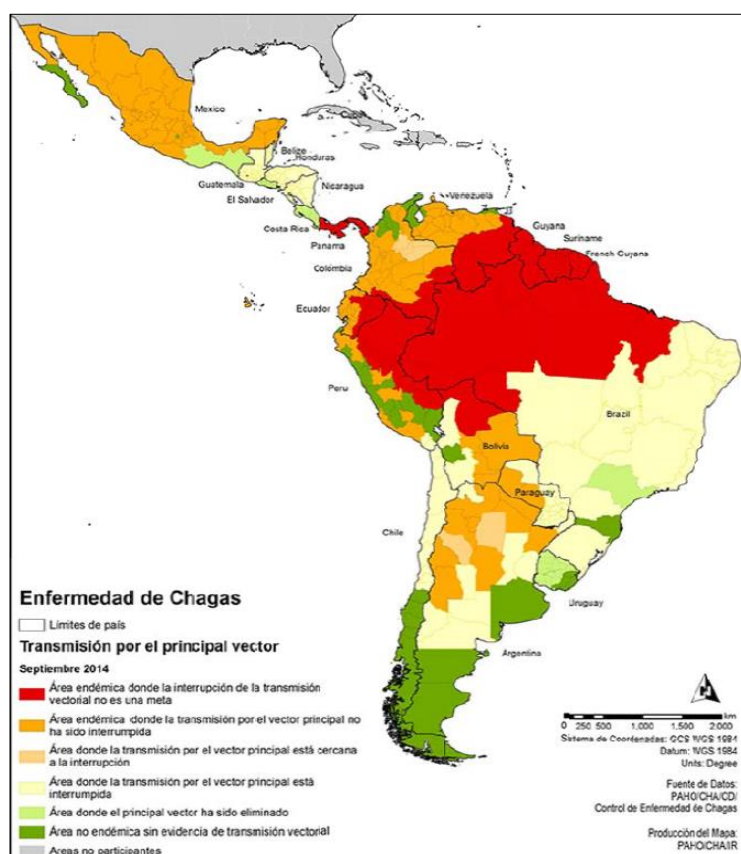
En cuanto a la mortalidad de la enfermedad de Chagas debido a problemas cardíacos, en el año 1995 era del 1,14% para mujeres y del 1,47% para hombres con respecto al total de muertes en Latinoamérica. En 2013, fue del 2,60% para mujeres y del 4,64% para hombres en todos los rangos de edad y en el conjunto de países de Sudamérica. Esto puede tener una explicación razonable (excluyendo los casos en los que la muerte se produce durante la fase aguda), puesto que las personas que se infectaron hace muchos años se encuentran ahora en la fase crónica de la enfermedad, donde es más probable que se produzcan las alteraciones cardíacas que conducen a la muerte. Por tanto, no debe interpretarse como un aumento en la

mortalidad, dado que las medidas que se comenzaron a aplicar en los años 90 provocarán una disminución de la mortalidad dentro de unos años, cuando haya un menor número de personas en la fase crónica de la enfermedad debido a que ahora hay una menor incidencia. Otra razón que podría explicar estos datos es que ha habido un mayor control de otras enfermedades que tenían una gran mortalidad, de tal forma que la enfermedad de Chagas habría ganado así un mayor peso en las tasas de mortalidad por causa¹⁷.

Como ya se ha mencionado, es a principios del siglo XXI cuando se comenzaron a observar verdaderos cambios en la distribución de la enfermedad, debido fundamentalmente a una movilización de la población desde las zonas rurales, donde mayor prevalencia tiene la enfermedad, a los núcleos urbanos en busca de mejores oportunidades de trabajo y una mejor calidad de vida. Esto llevó a un crecimiento alarmante de los cinturones de pobreza alrededor de las ciudades, donde la transmisión vectorial perdió importancia y las otras vías de transmisión la ganaron, tales como la transmisión vertical y la debida a transfusiones sanguíneas^{18,19}; a esto se le añade la falta de educación sanitaria y la falta de recursos sanitarios, además del aumento de las coinfecciones con otros microorganismos como el VIH. Así, actualmente se estima que aproximadamente el 70% de la población de Sudamérica habita en ciudades, en contraposición a los años 30, cuando el 70% de la población vivía en zonas rurales. A medida que el siglo XXI avanza, la distribución de la enfermedad vuelve a cambiar, debido a los flujos migratorios que exportan la enfermedad fuera del continente y la llevan a nuevos países²⁰. En la Figura 2 se refleja la situación de la transmisión vectorial en 2014 en el continente sudamericano, observándose la clara mejoría de los países del Cono Sur con respecto a los países amazónicos y andinos, donde la transmisión vectorial sigue siendo un lastre muy importante.

Figura 2. Mapa donde se refleja la situación de la distribución de la transmisión vectorial en Latinoamérica en 2014.

Fuente:
Organización
Panamericana
de a Salud
(PAHO).



En 2010 se realizó una estimación de la distribución mundial de la incidencia de la enfermedad de Chagas, revelando que, en la actualidad, en Sudamérica aún se producen entre 90.000 y 900.000 casos nuevos al año, lo cual aún debería seguir preocupando a las autoridades mundiales.

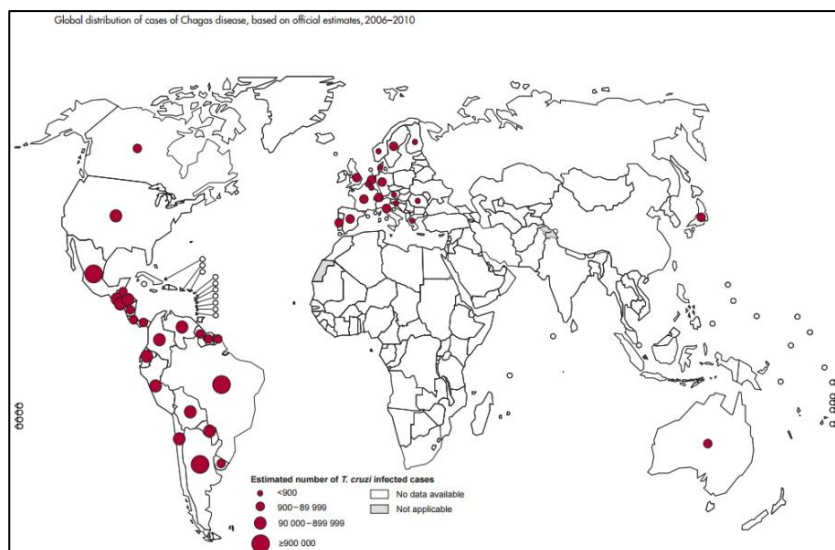


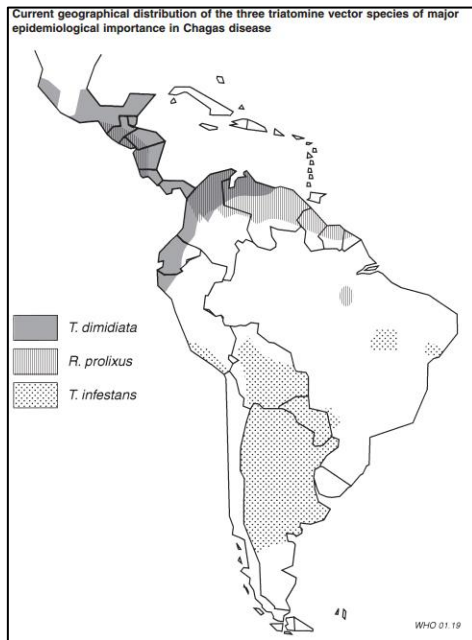
Figura 3: Estimación mundial de la incidencia de la enfermedad de Chagas entre 2006 y 2010.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. 2010.

La cadena epidemiológica

La cadena epidemiológica de la enfermedad de Chagas es heteróloga, puesto que en ella participan tanto animales como el ser humano. La fuente de infección pueden ser los sujetos enfermos, los numerosos reservorios mamíferos que posee el parásito, alimentos contaminados con heces de la chinche o la chinche como tal, al ser ingerida accidentalmente.

El vector de transmisión generalmente van a ser triatominos, del orden *Hemiptera* y la familia *Reduviidae*, responsables de aproximadamente el 80% de la transmisión en áreas endémicas; la longitud y el color del insecto varía según la especie, pero todos poseen un par de alas sobre el torso, aunque en general son más caminadores. Las hembras ponen cientos de huevos desde la primavera hasta el otoño, de tal forma que los nuevos insectos pasan por cinco estadios de ninfa hasta llegar a adultos (todos infectivos porque en todos los estadios el insecto es hematófago); hay más de 130 especies de estos insectos, todas capaces de habitar en las casas, aunque son 3 los géneros más importantes en la transmisión del microorganismo en áreas endémicas: *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*, los cuales se encuentran ampliamente distribuidos por todo el continente²¹. Así, las especies más ligadas al hombre (aquellas más adaptadas a habitar en las viviendas humanas) antes de que los países adoptaran medidas anti vectoriales eran: *Triatoma infestans*, capaz de soportar un amplio rango de condiciones climáticas, *Triatoma prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma brasiliensis*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus*.



Tras la aplicación de los programas de control, la distribución de los triatominos varió mucho. En la Figura 3 se observa la distribución actual de las especies de triatominos más importantes.

Estos insectos, tras adaptarse a vivir en los hogares, se encontraron con una fuente de alimento durante todo el año y un lugar protegido de las condiciones climáticas adversas, de forma que proliferaron mucho antes de que se tomaran medidas de control.

Figura 4: Distribución de las 3 especies más importantes de triatominos en el continente sudamericano en la actualidad.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

Existen triatominos que colonizan permanentemente las casas de los humanos, escondiéndose en grietas y recovecos de las paredes, el techo, detrás de cuadros, etc., y son sobre todo antropofílicas (*T. infestans*, *T. rubrofasciata*). Hay otros que colonizan los hogares de forma transitoria, y otros que son estrictamente selváticos, pudiendo encontrarse en numerosos lugares (*Mepraia spp.*, *Cavernicola spp.*, etc). Varias teorías afirman que la evolución del parásito ocurrió a la par que la evolución de los triatominos, de tal forma que cuando estos comenzaron a alimentarse de la sangre de mamíferos, el parásito desarrolló estructuras tales como el flagelo o la membrana ondulante, para así poder moverse en la sangre²².

Como ya se ha mencionado, la eliminación de *T. infestans* como vector de transmisión se certificó en Uruguay en 1997, en Chile en 1999 y en Brasil en 2006, exceptuando dos zonas del país (Rio Grande do Sul y Bahia)¹¹. Argentina y Paraguay han conseguido controlar en algunas zonas a dicho triatomino, mientras que Bolivia ha hecho avances muy pobres en su control, sobre todo en la región del Gran Chaco, la cual abarca zonas de Argentina, Bolivia y Paraguay²³. Sin embargo, tras eliminar a *T. infestans* de su nicho ecológico, otro puede ocupar su lugar; este nuevo vector es por ejemplo *Triatoma diminata*, para cuyo control es necesario algo más que el uso de insecticidas²⁴ y es uno de los principales vectores desde Guatemala²⁵ hasta Colombia²⁶, introducido de forma artificial en países como Ecuador¹¹. En los países andinos hay una gran variedad de triatominos; así, los principales vectores en Colombia son *Rhodnius prolixus*, *T. diminata* y, en menor medida, *Rhodnius pallescens*. En Venezuela son *R. prolixus* y *T. maculata*, y en Perú destacan *Panstrongylus herreri* y *T. infestans*, siendo una prioridad máxima la eliminación de este último¹¹.

En Centroamérica, el principal vector era *R. prolixus*, hasta que se comenzaron a usar insecticidas en todas las casas, de tal forma que en países como Guatemala, Nicaragua o El Salvador están libres de este

insecto (Honduras lo consiguió en 2010)²⁷; así, el nuevo problema al que se enfrentan los países de Centroamérica es *T. diminata*. México parece ser el que más atrasado va en cuanto a control vectorial. Con respecto a los países amazónicos, se han llevado a cabo muy pocas acciones a pesar de los esfuerzos de la PAHO.

En cuanto al sujeto sano susceptible de contraer la enfermedad de Chagas, puede ser cualquier persona, de cualquier edad, raza y sexo, que esté expuesta a la picadura del vector, o sea hijo de una mujer infectada, o reciba una transfusión sanguínea de una persona infectada. Sin embargo, existe un perfil del tipo de paciente más frecuente en la actualidad²⁸: persona de 38 años de media, de origen rural, que vive en la periferia de las ciudades, con un bajo nivel cultural y que realiza trabajos manuales.

Sin embargo, el hombre no es el único huésped del parásito, ya que la tripanosomiasis americana era originalmente una zoonosis que involucraba numerosos triatomíneos y mamíferos salvajes. Este hecho favorece que se mantenga la transmisión del parásito, así como la interacción entre los ciclos peridomésticos y salvajes¹⁶.

Los ciclos epidemiológicos

Se distinguen tres ciclos epidemiológicos: el selvático, el peridoméstico y el doméstico. Los dos últimos fueron consecuencia del primero, debido principalmente a dos factores: la intensa deforestación de grandes áreas, lo cual dejó al vector sin fuente de alimento y sin hábitat, y la construcción de viviendas precarias que constituyen un entorno favorable para el desarrollo de los triatomíneos^{20,5}; la consecuencia de desforestar los bosques para crear zonas de cultivo fue la atracción de personal necesario a viviendas precarias. Así, estos insectos se han ido adaptando poco a poco a vivir en los hogares y en las estructuras cercanas, tales como los corrales, los gallineros y las pocilgas³. Esto comenzó hace unos 200-300 años²⁹.

El ciclo selvático ha existido durante millones de años, y se mantiene entre mamíferos, siendo el reservorio más importante la zarigüeya común (*Didelphis marsupialis*)²⁹, y triatomíneos salvajes, tales como *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* o *Rhodnius pallescens*³⁰; los animales se ven infectados tras recibir la picadura del insecto, o tras ingerir el insecto, o tras alimentarse de animales infectados. Este ciclo puede interaccionar con el ciclo peridoméstico de una forma bidireccional, ya que los animales salvajes, como marsupiales o murciélagos, pueden invadir los hogares en busca de comida y transmitir la infección, pero los animales domésticos, como perros, gatos, cabras, cerdos... pueden visitar el medio selvático en busca de pasto, o para cazar, y ser infectados como consecuencia²⁵. Esta bidireccionalidad está presente en los tres ciclos, puesto que el hombre también puede entrar en el ambiente selvático al ir a cazar, o a recolectar plantas para su uso industrial, para construir casas, para comer... y además en estas plantas puede haber triatomíneos infectados que son introducidos directamente

en las casas. En el ciclo peridoméstico también intervienen animales como roedores, y triatominos salvajes que se ven atraídos a las casas por la luz y la fuente de alimento, como ocurre con *T. diminata*³¹.

Tal como se ha dicho, la adaptación de los triatominos a vivir en las casas, resultando así el ciclo doméstico, fue progresivo; son dos los factores fundamentales que sustentan la domiciliación de estos insectos: la fuente de alimento inagotable, y la protección frente al ambiente externo¹¹. Además, muchas veces no hay una distinción clara entre el hogar y las estructuras anejas (corrales, establos, pocilgas...), lo que fomenta la interacción entre los ciclos doméstico y peridoméstico. *Triatoma infestans* es el principal vector doméstico en los países del Cono Sur, mientras que *R. prolixus* y *T. diminata* son los predominantes en los países andinos y centroamericanos (a excepción de México, donde es *Triatoma barberi*)³⁰.

Se ha demostrado que *Trypanosoma cruzi* presenta variabilidad intraespecífica, de tal forma que existen distintas poblaciones nombradas por consenso internacional³², las cuales se diferencian en cuanto a su distribución, resistencia a fármacos y el ciclo epidemiológico predominante. Así, *T. cruzi I* se relaciona más con el ciclo selvático, es mucho más prevalente en los países endémicos al norte del Amazonas y parece ser menos resistente a fármacos³⁰; *T. cruzi II* predomina en el ciclo doméstico, se encuentra más en los países del Cono Sur, y parece responder peor al tratamiento^{30,16,32}.

Estos dos grupos fueron diferenciados en un comité de expertos reunidos en 1999³³, pero más adelante, en 2009, un nuevo comité se reunió a fin de unificar la nomenclatura dada a las distintas poblaciones del parásito, y así permitir un mejor flujo de información entre la comunidad científica; así, se concluyó que las cepas de *T. cruzi* deberían clasificarse en Unidades Discretas de Tipificación (DTU), de tal forma que habría desde *T. cruzi I* hasta *T. cruzi VI*. En la Figura 5 se puede observar la distribución geográfica actual de las distintas DTU³⁴:

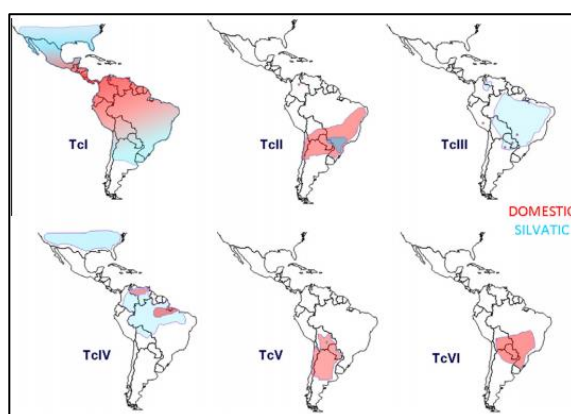


Figura 5: Distribución geográfica aproximada de las distintas DTU de *T. cruzi* en los ciclos epidemiológicos salvaje y doméstico.

Fuente: B. Zingales et al. / Infection, Genetics and Evolution 12 (2012) 240-253

Así, en función de estos ciclos y las DTU, la enfermedad de Chagas en Sudamérica se puede dividir en cuatro grandes grupos²⁹: al grupo I pertenecen Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela, en los cuales están presentes los tres ciclos epidemiológicos y poseen una elevada prevalencia de casos de infección con predominancia de alteraciones cardíacas. Al grupo II pertenecen

Costa Rica, México y Colombia, países en los que son característicos los ciclos doméstico y peridoméstico y hay una mayor prevalencia de la forma crónica de la enfermedad con alteración del corazón; también destaca la importancia de la vía de transmisión transfusional en estos países. Al grupo III pertenecen El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá, donde están presentes los tres ciclos y hay poca información sobre las formas clínicas de la enfermedad. Por último está el grupo IV, en el que se encuentran Belize, las Antillas, las Bahamas, Cuba, EEUU, Guyana, la Guayana Francesa, Haití, Jamaica y Surinam; en ellos predomina el ciclo salvaje y ha habido varios casos de transmisión por transfusión sanguínea³⁵.

En la figura 6 se puede observar la interacción entre los 3 ciclos epidemiológicos.

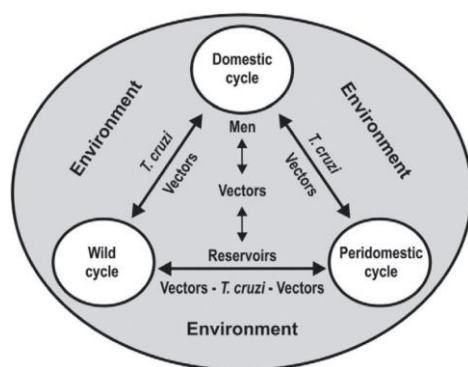


Figura 6: Interacciones entre los ciclos salvaje, peridoméstico y doméstico.

Fuente: Coura 2008.

Formas de transmisión

Como se ha comentado, la vía principal de transmisión es a través del vector (aproximadamente un 80% de los casos en los países endémicos)³⁰; que se produzca la transmisión depende de la densidad vectorial en los hogares, del número de personas y/o animales que habiten en cada uno de ellos y el porcentaje de insectos infectados. Un estudio realizado en 1990 estimó que la probabilidad de ser infectado tras la picadura de un triatomino era del 1%³⁶.

También se ha comentado con anterioridad que las extensas migraciones producidas en las décadas de los 70 y 80 desde las zonas rurales a las zonas urbanas acrecentaron las zonas de pobreza en dichos núcleos urbanos, de tal forma que la vía de transmisión a través del vector perdió importancia, y otras vías como la vía transfusional o la vía congénita la ganaron³⁷.

En cuanto a la vía transfusional, confirmada en 1952³⁸, se puede producir a través de la sangre o hemoderivados, sin contar los productos liofilizados²⁸; se estima que la probabilidad de ser infectado a través de una transfusión sanguínea desde un donante infectado es del 20%, y que esta vía es la responsable de aproximadamente un 10% de los casos mundiales³⁹. Entre los factores que determinan la infección por esta vía se encuentran el número de tripomastigotes inoculados, el volumen de sangre transfundida, el origen del donante y el estado inmunológico del receptor (ya que si requiere una transfusión, tendrá una enfermedad de base).

Afortunadamente, los controles puestos en marcha por los distintos países para detectar de forma precoz a los donantes de sangre infectados con *T. cruzi* permitieron disminuir significativamente esta vía de transmisión (aunque sigue siendo importante en las zonas pobres de las ciudades). Así, la mayoría de los países sudamericanos hoy en día tienen establecidos protocolos en los bancos de sangre³⁷, pero además países de otros continentes que reciben gran cantidad de inmigrantes de zonas endémicas también han legislado el cribado de donantes provenientes de dichas zonas, entre ellos España⁴⁰. La infección también se puede producir a través del trasplante de órganos sólidos, tales como riñón, médula ósea, corazón, etc. En cuanto a la transmisión vertical, ha adquirido cierta importancia, debido a los programas de control vectorial y al cribado llevado a cabo por los bancos de sangre⁴¹. El parásito puede pasar al feto en cualquier fase de la enfermedad, y en cualquier momento de la gestación, incluido el parto, debido al contacto del recién nacido con las mucosas y la sangre maternas (además se puede producir la transmisión en embarazos sucesivos)⁴². Se estima que cada año se producen aproximadamente entre 5000 y 18000 casos de Chagas congénito, y que la probabilidad de transmisión vertical está entre el 1 y el 10%²⁸, la cual depende de varios factores, tales como el DTU de *T. cruzi* implicado, la parasitemia de la madre, si hay lesiones en la placenta, y la región geográfica¹⁶. Así, se hace de vital importancia el diagnóstico precoz en el neonato, ya que cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor predicción tendrá la enfermedad⁴³ (el 100% de los neonatos infectados que son tratados se curan).

Por otro lado se encuentra la vía de transmisión oral, documentada por primera vez en 1965⁴⁴, la cual conduce a un desarrollo rápido de la enfermedad, con una elevada mortalidad y un peor pronóstico cuanto menor es la edad del paciente⁴⁵. Se puede producir tanto si se ingiere un vector infectado o sus deyecciones, como si se ingiere un hospedador intermediario o alimentos contaminados con sus heces (marsupiales)⁴⁶. Se piensa que puede ser la vía de transmisión más importante en la Amazonia de Brasil, siendo responsable del 50% de los casos de la enfermedad entre 1968 y 2000⁴⁷. En este caso, la enfermedad aparece en forma de brotes epidémicos, debidos a una fuente de infección común, siendo los alimentos más implicados el jugo de caña de azúcar y jugo de açaí (Brasil), jugo de guayaba (Venezuela), vino de palma (Colombia) y carne de caza en Argentina y Ecuador⁴⁴. Estos brotes se dan más frecuentemente en los meses calurosos, debido a que hay una mayor densidad vectorial, y por tanto una mayor contaminación con heces.

Existen otras vías de transmisión, como los accidentes de laboratorio (aerosoles generados durante la centrifugación y rascado accidental del ojo con manos contaminadas)²⁸ y la transmisión a través de la leche materna, aunque no se tiene muy claro porque podría ser a través de la sangre de heridas en el pezón (hay evidencias de que una madre con Chagas crónico podría dar de mamar con el pezón intacto).⁴⁸

Chagas no endémico

La globalización es un fenómeno que ha permitido el desarrollo de la sociedad y ha tenido un gran impacto sobre muchos aspectos, en algunos casos de forma negativa, como es la exportación de enfermedades a nuevos lugares. Tal es el caso de la enfermedad de Chagas, debido al gran flujo de inmigrantes legales e ilegales procedentes de áreas endémicas que han llegado a países de Norteamérica, Europa y Oceanía⁴⁹; dado que la enfermedad se puede transmitir por otras vías además de por el vector, el número de casos nuevos en estos países (en los que en su mayor parte no se encuentran los triatominos) ha aumentado. Esto tiene un impacto epidemiológico, económico y social, ya que los países deben adoptar nuevas medidas de prevención y cribado, así como tratar a los sujetos enfermos y mantener una constante vigilancia epidemiológica.

Concretamente, en Estados Unidos se estima que habitan unos 300.000 inmigrantes latinoamericanos infectados⁵⁰; además de los casos importados, la enfermedad también se transmite a través del vector, el cual es capaz de colonizar algunos hogares en el sur del país, sobre todo en Texas, donde se han producido casos autóctonos de Chagas agudo⁵¹, aunque es cierto que la incidencia es mucho menor, dado que las casas tienen unas infraestructuras mucho mejores, de una calidad mucho mejor, lo que provoca que los triatominos no tengan donde esconderse y sean detectados mucho antes. También se estima que cada año se producen entre 63 y 315 casos nuevos de Chagas congénito⁵², y que entre 30.000 y 45.000 personas en este país presentan cardiomiopatía chagásica. Aún con estos datos, no se conoce exactamente la prevalencia de la enfermedad, ni se realizan verdaderos esfuerzos en cuanto a la vigilancia epidemiológica, ni existe una adecuada oferta de diagnóstico y tratamiento por parte del sistema de salud⁵³.

Por otro lado, se estima que Europa posee unos tres millones de inmigrantes latinoamericanos, repartidos sobre todo entre España, con 1.594.338 inmigrantes hasta 2007 y reúne casi el 90% de los infectados, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Portugal y Suiza⁵⁴. Se estima que entre 23.000 y 68.000 de estas personas están infectadas con *T. cruzi*, aunque en 2009 fueron diagnosticados sólo 4.300, lo que se puede explicar porque la mayoría de los sanitarios europeos tienen poca o nada de experiencia en la detección y el manejo de la enfermedad, porque los programas de cribado son muy restringidos, y porque el diagnóstico de la fase crónica suele ser muy tardío, debido a su vez a que suele ser asintomática⁵⁴. Entre 2005 y 2006, un 1,13% de los donantes de sangre en los hospitales de Madrid estaban infectados³⁸. Se ha realizado una estimación que prevé que en un futuro próximo España aún tendrá unos 29.000 casos de miocardiopatía chagásica crónica; entre 2005 y 2007, el Programa Estatal de Hemovigilancia comunicó 5 casos de Chagas, repartidos entre Galicia, País Vasco, Madrid y Andalucía⁵⁵.

Hay más países donde la migración ha importado casos de la enfermedad de forma destacable, como pueden ser Canadá, donde se estima que hay más de 5.500 personas infectadas, Japón, con más de 3.000 casos, o Australia, con más de 1.500 casos⁵⁶.

Prevención de la transmisión

Un elemento fundamental en el control de la enfermedad es la prevención de la misma, lo cual no resulta fácil debido a las diferentes vías de transmisión del parásito, a la escasa cobertura sanitaria en los países endémicos, a la falta de recursos diagnósticos y de educación sanitaria, y que las personas infectadas, en su mayoría, no buscan los servicios hospitalarios y de salud pública, entre otras causas¹¹. Sin embargo, es cierto que la mayoría de los países han sabido reaccionar y atajar el problema desde distintos frentes; para aumentar la formación del personal sanitario, de tal forma que aprenda a reconocer la enfermedad y se puedan detectar los casos agudos y evitar que las personas entren en la fase crónica, se han creado guías de capacitación y detección de *T. cruzi*¹¹. Sin lugar a dudas, las medidas que más han trascendido en cuanto a la interrupción de la transmisión han sido las de control vectorial, llevadas a cabo a gran escala por los gobiernos sudamericanos (INCOSUR, IPA, IPCA, AMCHA) y ayudados en gran parte por la Organización Panamericana de la Salud⁵⁷; esto ha sido el principal recurso en la prevención, ya que no hay fármacos disponibles para un uso a gran escala en cuanto a interrupción de la transmisión, así como tampoco hay una vacuna comercializada¹⁶. Estas medidas de control vectorial se han centrado sobre todo en reducir la transmisión domiciliar, y entre ellas concretamente destaca el uso de piretroides sintéticos como insecticidas, a los cuales los triatominos son muy sensibles, además de que estos insectos poseen una baja variabilidad genética, lo que impide que desarrollen mecanismos de resistencia a estos compuestos⁵⁷. Otras medidas en los hogares son (ya que sólo el uso de insecticidas no es suficiente): evitar hacerlos de adobe con techos de paja o palma, debido a que en estas estructuras se crean muchos huecos o fisuras donde los triatominos se pueden esconder durante el día, mejorar la higiene, usar mosquiteras (el insecto se alimenta preferentemente por la noche), etc⁵⁸.

Además de en los hogares, se puede actuar sobre el ciclo peridoméstico, mejorando y manteniendo un adecuada higiene en las estructuras anejas a los hogares (corrales, establos, pocilgas...); por ejemplo, en Argentina se ha intentado construir mejores corrales para cabras, de tal forma que aunque no prevengan la colonización, sí permiten una detección temprana de las colonias de *T. infestans*⁵⁹. Resulta tan importante aplicar insecticidas en los hogares y sus estructuras anejas y mejorar la higiene en los domicilios, como realizar una constante vigilancia epidemiológica una vez que se han tomado estas medidas, sobre todo en el caso de zonas en las que hay presencia de colonias de triatominos autóctonos en los hogares (ya que no se puede exigir su completa eliminación del medio)¹⁶.

No sólo es necesario intervenir en la transmisión vectorial, ya que también se pueden adoptar otras medidas para disminuir la transmisión a través de las demás vías. Así, para reducir los casos de infección por vía oral, se hace hincapié en la importancia de la higiene en la preparación, transporte, almacenaje y consumo de comida⁶⁰. Sin embargo, no resulta fácil realizar una vigilancia constante sobre los alimentos, debido al carácter silvestre del vector; por otro lado, se deben conocer ciertas características del parásito, ya que por ejemplo en el jugo de caña, leche u otros alimentos líquidos puede perdurar 20-24h o más,

aunque es posible eliminarlo con etanol, hipoclorito sódico o luz UV.⁶¹ En cuanto a la prevención de la transmisión vía congénita, no hay evidencia de que haya efectividad en tratar durante el embarazo a una mujer infectada, y de hecho no es recomendable porque no hay datos sobre seguridad en el feto; así, es imprescindible realizar pruebas a los recién nacidos de madres infectadas, ya que sí hay evidencia de que los fármacos disponibles (benznidazol y nifurtimox) son muy eficaces en los niños, así como en la fase aguda de la enfermedad. Por tanto, como principal medida de prevención en la actualidad se recomienda tratar a todas las mujeres infectadas en edad fértil, antes de quedarse embarazadas, ya que un estudio sugiere que esto disminuiría la transmisión vertical⁶¹. En lo que refiere a la prevención de cara a las transfusiones sanguíneas, en los países endémicos se buscan anticuerpos en la sangre de los donantes, y en países no endémicos como EEUU, se puede o bien excluir a los donantes que tienen o han tenido la enfermedad o que proceden de áreas de riesgo, o bien buscar anticuerpos anti-*T. cruzi*. Otras medidas pueden ser la información general, la detección de portadores, dar consejos previos a la donación, procesar las donaciones (por ejemplo, desleucocitación), estudiar a los receptores o realizar escrutinios de laboratorio y pruebas de confirmación⁵⁵. En cuanto al trasplante de órganos, no existe una legislación vigente que lo regule, pero sí existen recomendaciones.

Por último, es necesario recalcar la importancia de la educación sanitaria, ya que son los propios habitantes los que deben tomar las decisiones de mejorar sus hogares, de tal forma que se han llevado a cabo varios programas de educación a través de charlas en las zonas endémicas, programas de radio (muy escuchada en las zonas rurales), en las escuelas, comunicados por parte de los distintos líderes, etc.¹⁶

Conclusiones

Hace poco más de cien años que tenemos conocimiento de esta enfermedad, y aún queda mucho camino por recorrer para llegar hasta su adecuado control. Debido a su carácter antroponóico (gran número de reservorios existentes) y a las numerosas vías de transmisión del parásito, además de los distintos ciclos epidemiológicos y sus variaciones, la enfermedad no puede ser erradicada, pero sí controlada²³.

Las medidas de prevención adoptadas hasta ahora sí han sido efectivas, sobre todo las de eliminación del vector y las que evitan la transmisión por transfusión sanguínea. Quizá debería realizarse un mayor control en la transmisión vertical y en la oral, dado que se les ha dado menos importancia.

Es necesario que se implanten mejores medidas en atención primaria para una detección rápida, permitiendo así tratar a los pacientes en la fase aguda. También es crucial realizar una constante vigilancia epidemiológica, aunque los gobiernos lo consideran menos prioritario, ya que son programas caros.

La enfermedad ha seguido una tendencia evolutiva dirigida hacia la urbanización, debido a los flujos migratorios a los núcleos urbanos, lo que ha producido un aumento en la importancia de aplicar medidas para evitar la transmisión transfusional y vertical. Así, la incidencia de la enfermedad ha disminuido, gracias a la implicación de los gobiernos y de la población.

Bibliografía

- 1- Beaver PC. Beaver parasitología clínica de Craig Faust. 3ª ed. rev. / ed. México, DF : Masson Doyma México; 2003.
- 2- Schmidt, Roberts. Fundamentos de Parasitología. 1ª ed. / ed. México, DF : Compañía Editorial Continental; 1984. pp. 74-79.
- 3- Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet 17; 375: 1388- 1402.
- 4- Organización Mundial de la Salud. Proyecto de presupuesto por programas 2014-2015. 66ª Asamblea Mundial de la Salud. 2013. 21-31.
- 5- Coura JR, Junqueira ACV. Risks of endemicity, morbidity and perspectives of regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107:145–154
- 6- AC Aufderheide, W Salo, M Madden, et al. A 9,000-year record of Chagas disease. Proc Natl Acad Sci USA, 101 (2004), pp. 2034–2039
- 7- RE Bernstein. Darwin's illness: Chagas disease resurgens. J R Soc Med, 77 (1984), pp. 608–609
- 8- A. Moncayo (OMS). Progreso en la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur. 59 (Supl. II): 120-124
- 9- Organización Panamericana de la Salud, Editor. Informe de la XIV reunión de la Comisión Intergubernamental del Cono Sur para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la Transmisión de la tripanosomiasis transfusional. 2005 Mar 28-31, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. Montevideo: OPS, 2005 (OPS/DPC/CD/364/05)
- 10- Coura JR, Viñas PA, Junqueira AC. Ecoepidemiology, short history and control of Chagas disease in the endemic countries and the new challenge for non-endemic countries. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014;109(7):856-862
- 11- Organización Panamericana de la Salud, Editor. Informe de la II Reunión Sudamericana de Iniciativas Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas. 2012 Agosto 27-29, Buenos Aires, Argentina.
- 12- Organización Panamericana de la Salud, Editor. Informe X Reunión de la comisión intergubernamental (CI) de la Iniciativa Andina de Control de la Transmisión Vectorial y Transfusional y la Atención médica de la Enfermedad de Chagas (IPA). 2014 Jun 25-27, Bogotá.
- 13- Organización Panamericana de la Salud, Editor. Informe XVa Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa de los Países de Centro América (IPCA) para la interrupción de la Transmisión Vectorial, Transfusional y Atención Médica de la Enfermedad de Chagas. 2013 Oct 22-23, Ciudad de México, México.
- 14- Organización Panamericana de la Salud, Editor. Conclusiones y Recomendaciones de la Reunión Anual Conjunta IPA-AMCHA. 2006 Sept 18-20, Quito, Ecuador.
- 15- World Health Organization. Control of Chagas Disease. Second Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 905. Geneva: WHO (2002). pp. 63-68
- 16- World Health Organization. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Third WHO Report on Neglected Tropical Diseases. 2015. pp. 75-81
- 17- Organización Panamericana de la Salud. Distribución de mortalidad por causa según la clasificación ICD-10. Disponible en http://ais.paho.org/hip/viz/mort_chapters_en.asp
- 18- MC Mallimaci, C Sijvarger, A Dates, *et al*. Seroprevalence of Chagas'disease in Ushuaia, Argentina, an area without *Triatominae* Rev Panam Salud Publ, 9 (2001), pp. 169–171

- 19-** Rubén Storino. Enfermedad de Chagas en el centenario de su descubrimiento.
- 20-** Schmunis Gabriel A. Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries: the role of international migration. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 April 17]; 102(Suppl 1): 75-86. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900013&lng=en. Epub Aug 31, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-027620070005000093>.
- 21-** Lent H et al. Addenda et corrigenda. In: Carcavallo RU et al., eds. Atlas of Chagas' disease vectors in the Americas. Vol. 3. Rio de Janeiro, FIOCRUZ, 1999:1183–1192.
- 22-** Hoare CA. Blackwell Scientific Publication. Oxford-Edinburgh; 1972. The trypanosomes of mammals. A zoological monograph.749
- 23-** Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(8):962-967. doi:10.1590/0074-0276130565.
- 24-** Zamora DM et al. Information to Act: Household Characteristics are Predictors of Domestic Infestation with the Chagas Vector *Triatoma dimidiata* in Central America. 2015; 14-0596. doi:10.4269/ajtmh.14-0596.
- 25-** E. N. I. Weeks et al. Risk factors for domestic infestation by the Chagas disease vector, *Triatoma dimidiata* in Chiquimula, Guatemala. 2013; 103(6): 634-643. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S000748531300014X>
- 26-** Parra-Henao G et al. House-level risk factors for *Triatoma dimidiata* infestation in Colombia. 2014; 92(1):193-200. doi: 10.4269/ajtmh.14-0273
- 27-** Hashimoto K, Schofield CJ. Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasites & Vectors*. 2012;5:45. doi:10.1186/1756-3305-5-45.
- 28-** Aluizio Prata. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. 2001; Lancet 1; 2: 92-100.
- 29-** Coura José Rodrigues, Dias João Carlos Pinto. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [Internet]. 2009 July [cited 2015 April 23]; 104(Suppl 1): 31-40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000900006&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000900006>.
- 30-** Pérez de Ayala Balzola, Ana. La enfermedad de Chagas en España: paradigma de una enfermedad emergente. Director: D. Rogelio López-Vélez Pérez. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología I, Madrid, 2011.
- 31-** Cruz-López L et al. Chemical ecology of triatomine bugs: vectors of Chagas disease. 2001; 15(4):351-7.
- 32-** Sánchez Z, Russomando G. Identificación molecular de linajes y sub-linajes de *Trypanosoma cruzi* en niños infectados congénitamente provenientes de áreas endémicas del Paraguay. Departamento de Biología Molecular y Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (UNA) Paraguay. Mem. Inst. Oswaldo Cruz . 2012 Junio; 10(1): 56-61.
- 33-** Zingales B, Andrade SG, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O et al . A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem. Inst. Oswaldo Cruz [Internet]. 2009 Nov [cited 2015 May 3]; 104(7): 1051-1054. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000700021&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000700021>.
- 34-** Zingales B, Miles M, Campbell D et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. 2012; pp. 240-253.
- 35-** Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, César MIR, Santos MP, Miranda COS, Cuervo P, Fernandes O. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:291–297.

- 36-** Rabinovich JE, Wisnivesky-Colli C, Solarz ND, Gürtler RE. Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bulletin of the World Health Organization*. 1990;68(6):737-746.
- 37-** Moncayo Alvaro. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2003 July [cited 2015 May 4]; 98(5): 577-591. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762003000500001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762003000500001>.
- 38-** Dr. E. Manzullo. Chagas Transfusional y Otras Formas de Transmisión.
- 39-** Schmunis Gabriel A. Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 1999 Sep [cited 2015 May 5]; 94(Suppl 1): 93-101. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761999000700010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761999000700010>.
- 40-** REAL DECRETO 1088/2005 por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial del Estado nº 225.31288-31304.Madrid, 2005.
- 41-** García H Alejandro, Bahamonde M María Inés, Verdugo B Susana, Correa S Jaqueline, Pastene O Claudio, Solari Aldo et al . Infección transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2001 Mar [citado 2015 may 7]; 129(3): 330-332. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000300016&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000300016>.
- 42-** Pavia Paula Ximena, Montilla Marleny, Flórez Carolina, Herrera Giomar, Ospina Juan Manuel, Manrique Fred et al . Reporte del primer caso de enfermedad de Chagas transplacentaria analizado por AP-PCR en Moniquirá, Boyacá. *Biomédica* [serial on the Internet]. 2009 Dec[cited 2015 May 8]; 29(4): 513-522. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000400004&lng=en
- 43-** Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, *et al*. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop Med Int Health*. 2000;5:293-301.
- 44-** TOSO M ALBERTO, VIAL U FELIPE, GALANTI NORBEL. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2011 Feb [citado 2015 Mayo 19]; 139(2): 258-266. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000200017&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000200017>.
- 45-** Barbosa PRB. The oral transmission of Chagas' disease: An acute form of infection responsible for regional outbreaks. *Int J Cardiol* 2006; 112: 132-3.
- 46-** Dias JC. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermedades transmitidas por alimentos. *Rev Soc Bras Méd Trop* 2006; 39: 370-5.
- 47-** Yoshida N. *Trypanosoma cruzi* infection by oral route How the interplay between parasite and host components modulates infectivity. *Parasitol Int* 2008; 57: 105-9.
- 48-** Bittencourt Achiléa L., Sadigursky Moisés, Silva Antusa A. da, Menezes Carlos A. S., Marianetti Mércia M. M., Guerra Solon C. et al . Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feeding. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 1988 Mar [cited 2015 May 20]; 83(1): 37-39. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761988000100005&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761988000100005>.
- 49-** Schmunis Gabriel A. Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries: the role of international migration. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 June 02]; 102(Suppl 1): 75-86.

Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900013&lng=en. Epub Aug 31, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762007005000093>.

50- Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49:e52-4

51- Zeledón R, Beard CB, Dias JCP, Leiby DA, Dorn PL, Coura JR 2012. *An appraisal of the status of Chagas disease in the United States*, Elsevier, Amsterdam/Oxford, 102 pp

52- Montgomery S. P., Starr M. C., Cantey P. T., et al. Neglected Parasitic Infections in the United States: Chagas Disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2014, 90,814-818.

53- Hotez PJ, Dumonteil E, Betancourt Cravioto M, Bottazzi ME, Tapia-Conyer R, Meymandi S, et al. (2013) An Unfolding Tragedy of Chagas Disease in North America. *PLoS Negl Trop Dis* 7(10): e2300. 2013, Oct 31. doi:10.1371/journal.pntd.0002300

54- Basile L, Jansá JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, Seixas J, Van Gool T, Cañavate C, Flores-Chávez M, Jackson Y, Chiodini PL, Albajar-Viñas P, Working Group on Chagas Disease. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill.* 2011;16(37):pii=19968. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19968>.

55- Ministerio de Sanidad y Política Social, Secretaría General de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior, Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Enfermedad de Chagas y donación de sangre. 2009 Jul. pp. 1-6.

56- Coura JR, Viñas PA. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature.* 2010;465:S6-S7.

57- Dias João Carlos Pinto. Southern Cone Initiative for the elimination of domestic populations of *Triatoma infestans* and the interruption of transfusion Chagas disease: historical aspects, present situation, and perspectives. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2007 Oct [cited 2015 June 02]; 102(Suppl 1): 11-18. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762007000900003&lng=en. Epub Aug 31, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762007005000092>.

58- World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected tropical diseases. 2013. pp. 57-59. Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/2012report/en/

59- Gorla DE, Abrahan L, Hernández ML, et al. New structures for goat corrals to control peridomestic populations of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in the Gran Chaco of Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2013;108(3):352-358. doi:10.1590/S0074-02762013000300014.

60- Silveira A. Factores de riesgo implicados en la transmisión oral de la Enfermedad de Chagas. In: Informe Final Consulta Técnica e Epidemiología, Prevención y Manejo de la Transmisión de la Enfermedad de Chagas como Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA); 4-5 mayo 2006; Rio de Janeiro. Pp. 16-9.

61- Moscatelli Guillermo, Moroni Samanta, García-Bournissen Facundo, Ballering Griselda, Bisio Margarita, Freilij Héctor et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. [citado 2015 May 20. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015005040347&lng=pt. Publicado 2015. Epub 15-Maio-2015. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140347>.