

Enfermedad de Chagas agudo: transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* como una vía de transmisión re-emergente

Acute Chagas' disease: oral infection of *Trypanosoma cruzi* as a re-emerging transmission pathway

Martha L. Díaz¹, Clara I. González¹

Forma de citar: Díaz ML. González CI. Enfermedad de Chagas agudo: transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* como una vía de transmisión re-emergente. rev.univ.ind.santander.salud 2014; 46(2): 177-188.

RESUMEN

La forma clínica más común de la enfermedad de Chagas en Colombia es la cardiomiopatía chagásica crónica. Sin embargo, recientemente se han presentado nueve brotes de Chagas agudo (EChA) de probable transmisión oral en áreas de baja endemia con escasa presencia de vectores domiciliados. Estos brotes han presentado altas tasas de morbilidad y mortalidad. La transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* ocurre por ingestión de alimentos contaminados con heces de insectos vectores o secreciones de reservorios silvestres contaminadas. Se considera un brote de transmisión oral cuando se detecta más de un caso agudo de enfermedad febril, sin vía de inoculación aparente, asociado con ingesta de alimentos sospechosos. El diagnóstico se hace por la detección del parásito en sangre u otros fluidos biológicos, en los primeros días de presentación del síndrome febril.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, enfermedad aguda, *T. cruzi*, brote, transmisión oral.

ABSTRACT

The most common clinical form of Chagas disease in Colombia is the chronic Chagas cardiomyopathy. However, recently nine outbreaks of acute Chagas disease by probable oral transmission have been described in low endemic areas with scarce presence of domiciliated vectors. These outbreaks have had high rates of morbidity and mortality. The oral transmission of *Trypanosoma cruzi* occurs by the ingestion of contaminated food with feces of vectors or secretions of wild reservoirs. An oral transmission outbreak is considered when more than one individual shows an acute febrile illness without an inoculation route, and associated with suspected food intake. The diagnosis is made by detection of parasite in blood or other biological fluids, in the early days of presentation of febrile syndrome.

Keywords: Chagas' disease, acute disease, *T. cruzi*, outbreaks, oral transmission.

¹Grupo Inmunología y Epidemiología Molecular, Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: MSc PhD Clara I. González. **Dirección:** Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 29-31. **Teléfono:** 6322429, fax 6322429, **Correo electrónico:** cig@uis.edu.co

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (ECh) es una antropozoonosis causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Actualmente, la ECh constituye un problema de salud pública en Latinoamérica donde afecta aproximadamente de ocho a nueve millones de personas en 21 países y 90 millones se encuentran en riesgo de contraer la infección ¹. En Colombia, la prevalencia de la ECh se ha estimado entre 700.000 y 1.200.000 habitantes de infectados, aproximadamente existen 8.000.000 individuos en riesgo de adquirir la infección, los cuales habitan en 539 municipios de 15 departamentos del país en áreas de alto, medio y bajo riesgo de infección ². En Colombia, recientemente, la OPS/OMS certificó la interrupción de la transmisión vectorial domiciliar de *T. cruzi* por *Rhodnius prolixus* para los municipios de Tame (Arauca), Támara (Casanare), Boavita, Soatá, Tipacoque, Covarachía, Santana, San José de Pare (Boyacá), Guadalupe y Oiba (Santander) ³. Sin embargo, paralelo a ello, entre 2008 a 2012, en zonas donde no hay presencia de vectores domiciliados y por ello consideradas de baja endemia, se han reportado nueve brotes de Chagas agudo y cuatro casos aislados. Los microbrotes involucraron sesenta pacientes, cursando con alta morbilidad y mortalidad (ocho casos fatales, de los cuales siete corresponden a los brotes y un caso aislado).

T. cruzi es un parásito altamente pleomórfico con un complejo ciclo de vida que involucra un amplio rango de especies de mamíferos silvestres y domésticos, los cuales constituyen los reservorios del mismo. La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea e involucra, tanto la forma aguda como la crónica.

La transmisión de la ECh ocurre de diversas formas, principalmente por contacto de mucosas o piel herida con las heces del vector infectado. Otras formas de transmisión son: transfusional, congénita, por trasplantes de órganos y por accidente de laboratorio. La transmisión oral ha sido considerada una forma rara e inusual ⁴, sin embargo, en los últimos años esta forma de transmisión ha llamado la atención en países como Brasil, Venezuela y Colombia por la presentación de microbrotes de enfermedad de Chagas agudo (EChA) asociados a la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con el parásito ⁵⁻⁷. En Colombia desde el año 2008 se han registrado nueve microbrotes en cuatro departamentos que han involucrado siete casos fatales. Sin embargo, esta información podría estar subestimada por lo inusual de la presentación clínica que lleva a que el personal médico no realice el diagnóstico diferencial

con otras patologías prevalentes en nuestro medio. Adicionalmente, la transmisión oral se considera como una forma de transmisión reemergente, con amplia morbilidad y mortalidad comparada con las otras vías de infección y se presenta en áreas tanto urbanas como rurales. En este sentido, podríamos decir que ha cambiado el panorama de la transmisión de la ECh y por tanto se hace necesario implementar medidas de vigilancia para detectar los casos de manera temprana e implementar estrategias de control y prevención. Esta revisión ofrece una perspectiva de algunos aspectos epidemiológicos, clínicos y patológicos que acompañan la transmisión oral de la ECh.

CICLO DE VIDA DE *T. CRUZI*

Los parásitos del género *Trypanosoma* alternan su ciclo de vida en dos tipos de hospederos: vertebrado e invertebrado. Entre los principales hospederos vertebrados se encuentra el hombre y aproximadamente 33 especies de pequeños mamíferos pertenecientes a seis órdenes incluidos Marsupialia, Chiroptera, Rodentia, Edentata, Carnívora y Primata ⁸. Los hospederos invertebrados comprenden 16 especies de insectos hematófagos distribuidos en algunos géneros de la subfamilia *Triatominae* (orden: *Hemiptera*, familia: *Reduviidae*). De esta manera, *T. cruzi* está circulando tanto en ambiente doméstico y peridoméstico como silvestre.

T. cruzi presenta diferentes formas conocidas como: epimastigote, amastigote y tripomastigote metacíclico (TM) y sanguíneo (TS) (**Figura 1**). El ciclo de vida se inicia cuando el insecto ingiere el parásito en su estadio TS circulante en sangre del hospedador vertebrado infectado. Estas formas alcanzan el intestino medio del insecto y es allí donde se diferencian a epimastigote metacíclico, el cual se multiplica repetidamente por división binaria y se adhiere a las membranas peri-microvillares de las células intestinales para diferenciarse a TM en un proceso conocido como metaciclogénesis, aun así, ambas formas del parásito podrían ser detectadas en las heces y orina del vector. Cuando los TM infectan un hospedero vertebrado invaden células de diferentes tejidos y se diferencian en amastigotes, los cuales se replican en el citoplasma. Después de varias rondas de división celular se diferencian a tripomastigotes altamente móviles los cuales rompen la membrana celular y son liberados al torrente sanguíneo. Estos TS pueden infectar otras células o bien ser ingeridos por el insecto vector durante la ingesta de sangre del hospedador, completándose de esta manera el ciclo vital del parásito.

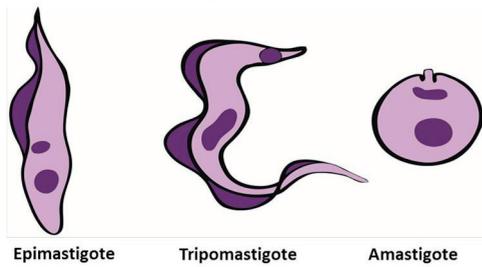


Figura 1. Formas evolutivas de los tripanosomátidos.

Epimastigote: presenta forma elongada, con cinetoplasto en forma de barra o bastón localizado en la región anterior del núcleo. Puede ser encontrado en el tubo digestivo del insecto vector y en cultivo axénico. **Tripomastigotes:** su forma es elongada, fina y larga, el flagelo emerge y se adhiere a lo largo del cuerpo del parásito. Esta forma es altamente infectante y puede ser encontrada en el insecto vector, sangre y espacio intercelular de hospedadores vertebrados; en glándulas anales de mamíferos del género *Didelphis* y cultivos de células infectadas. **Amastigote:** su forma es redondeada, con cinetoplasto en forma de barra o bastón en la región anterior del núcleo, flagelo corto. Esta forma puede ser encontrada en el interior de las células de hospedadores infectados, así como en cultivo axénico.

FORMAS DE TRANSMISIÓN DE *T. CRUZI*

La principal forma de transmisión de *T. cruzi* es la vía vectorial⁹, en la cual TM presentes en las heces infectadas de los insectos vectores penetran a través de laceraciones en la piel o a través de la mucosa de los mamíferos. Esta vía de transmisión es la causante de más del 80% de los casos conocidos en áreas endémicas. La principal estrategia de control en áreas de endemidadad ha sido la vigilancia y control de la actividad vectorial¹⁰.

Como se mencionó previamente el parásito puede ser transmitido por otras vías como la congénita, oral, transfusional, por trasplante de órganos y por accidente laboral. La vía oral es una forma importante de transmisión en el ciclo selvático y probablemente sea la más antigua, por ser la ruta natural para la infección de reservorios silvestre¹¹ e inclusive reservorios domésticos¹². Sin embargo, esta vía de transmisión en humanos no es la más común, ocurriendo de manera inusual a través de la ingesta de frutas o alimentos contaminados o por aspectos culturales relacionados con el consumo de carne cruda o poco cocida (**Figura 2**).

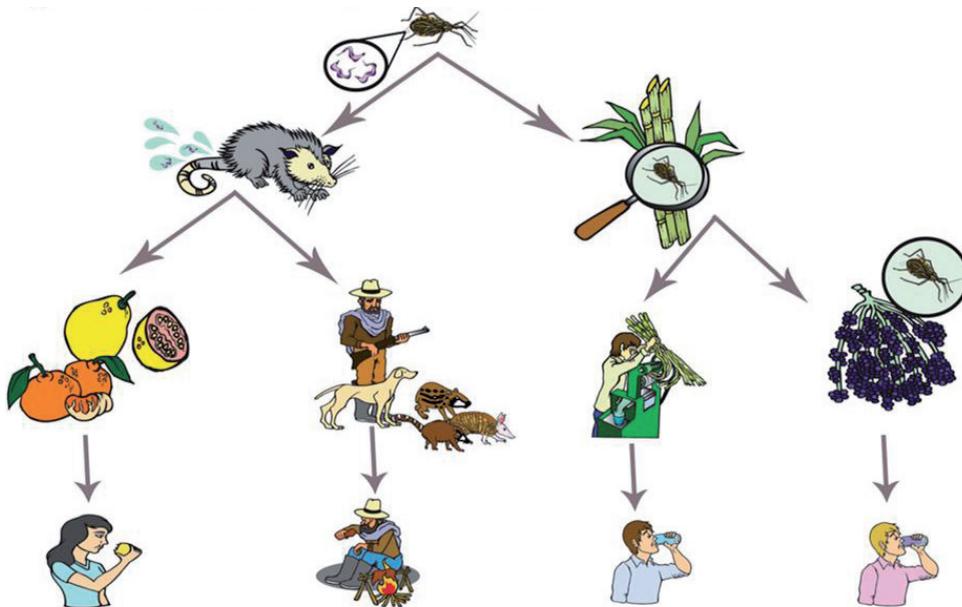


Figura 2. Formas de transmisión de ECh por vía oral.

La infección por vía oral con *T. cruzi* puede ocurrir en situaciones donde las frutas o alimentos son rociados con las secreciones de las glándulas anales odoríferas de los animales del género *Didelphis* (zarigüeya, fara) infectados con *T. cruzi*. Por consumo de carne de caza mal cocida de animales infectados. Cuando los insectos vectores infectados son triturados con el alimento durante su preparación (jugo de caña) o cuando se ingieren alimentos contaminados con deyecciones de triatomíneos.

La contaminación de los alimentos se produce por el contacto de estos con las heces del vector infectado, cuando inadvertidamente se tritura el insecto durante la preparación de los mismos ¹³⁻¹⁵ o cuando son contaminados con secreciones anales de marsupiales infectados ¹⁶. Los alimentos asociados con este tipo de transmisión han sido jugo de caña y de frutas (açai, guayaba y naranja); comida casera como: sopa, caldo, leche, agua y carne de caza ¹⁷⁻¹⁹ (**Figura 2**). Algunos estudios han confirmado que factores como la temperatura y humedad afectan la viabilidad del parásito en las preparaciones alimentarias; el parásito es viable hasta por nueve horas a 4°C, e incluso después de 12 h a 5°C, pero no lo es después de dos horas a -20°C ²⁰.

Cabe señalar que la transmisión oral ha reemergido en regiones donde se adelantó el control vectorial y en áreas rurales y periurbanas de baja endemicidad. Estos cambios epidemiológicos parecen ser consecuencia del desequilibrio ecológico dado por la destrucción de los ecosistemas y utilización de grandes áreas para monocultivos que llevan a disminución de las fuentes de alimentación de los insectos vectores ²¹. Por ello, triatomíneos silvestres migran a nuevos ecótopos o son atraídos a las viviendas por diferentes estímulos, entre ellos los lumínicos y fuentes alternativas de alimentación ²². Igualmente la presencia de reservorios silvestres, especialmente “faras” presentes en las zonas peri-urbanas y rurales, los cuales han sido reportados con altas tasas de infección, cercanas a 70% y la presencia en su orina y secreciones anales de TM que podrían contaminar los alimentos o elementos de cocina ²³.

EPIDEMIOLOGIA DE LA EChA POR TRANSMISIÓN ORAL

La ECh por transmisión vectorial es la más prevalente en poblaciones rurales de Latinoamérica con insectos vectores domiciliados. Las zonas endémicas se extienden desde el sur de Estados Unidos hasta el cono sur; un rango de hábitats y ambientes que incluyen la región amazónica. En la última década se ha observado una reducción en la incidencia de la EChA por transmisión vectorial, debido principalmente a estrategias de control vectorial con insecticidas y a la vigilancia en bancos de sangre, implementadas desde 1970 en varios países endémicos ²⁴. Sin embargo, en los últimos años se ha dado un aumento en la ocurrencia de nuevos casos de EChA por transmisión oral en Brasil, Venezuela, Bolivia y Colombia ^{6,15,25-31}.

La EChA por transmisión oral se presenta generalmente como microepidemias o microbrotes que aparecen de forma súbita e involucran un bajo número de personas, ocasionalmente se presentan casos aislados ^{32,33}. Adicionalmente, en los sitios de ocurrencia de los brotes se ha observado ausencia de vectores en las viviendas, no obstante, se han detectado triatomíneos infectados en árboles, palmas y estructuras como gallineros ubicadas en el peridomicilio ³⁴. También se ha reportado mayor presencia de pequeños mamíferos pertenecientes al género *Didelphis* en ambientes peridomésticos ³⁵, y dado que el ciclo entero de *T. cruzi* (epimastigote, tripomastigote y amastigote) se lleva a cabo dentro de las glándulas odoríferas ³⁶ estos marsupiales podrían eventualmente actuar como fuente potencial para la infección humana sin necesidad del insecto vector. Ahora bien, las zarigüeyas son animales omnívoros, de hábitos nocturnos y merodeadores, que suelen acercarse a las viviendas en busca de alimento ³⁷ y expulsan de manera violenta el contenido de sus glándulas anales para actividades de marcaje territorial o como respuesta ante una situación de peligro. De esta forma, estos reservorios podrían fácilmente contaminar alimentos con las formas infectantes del parásito ³⁶. Cabe señalar, que algunos estudios han demostrado la capacidad del *T. cruzi* para sobrevivir en los alimentos corroborando la posibilidad de ser transmitidos por vía oral ³⁸. Un aspecto epidemiológico común entre los diferentes microbrotes es un área de bosque cerca de las viviendas y por tanto, presencia de actividades humanas cerca del ciclo selvático del parásito. Por otra parte, en algunos lugares se ha observado una asociación entre la ocurrencia de estos brotes con la estación lluviosa y el fenómeno del niño ³⁹.

En un estudio reciente realizado en Belém, la capital del estado de Pará en Brasil donde se ha reportado el mayor número de casos de EChA asociados con el consumo de jugo de açai, encontraron que los casos no eran autóctonos por ausencia del ciclo enzoótico de *T. cruzi* en esta región, mientras que en las tres regiones que suministran la fruta de açai, el 66,7% de los mamíferos silvestres estaban infectados, 2 perros tuvieron hemocultivo positivo y 15,6% de los triatomíneos estaban infectados. Por lo tanto los casos urbanos presentados en Belém parecen ser el resultado de triatomíneos infectados que llegan junto con la fruta de regiones distantes y a este nuevo modo de transmisión los autores lo denominan “*Distantiae* transmission” ⁴⁰. Algo similar podría explicar la ocurrencia de numerosos casos de EChA en regiones de baja endemicidad y escasa presencia de vectores domiciliados.

El primer brote documentado de EchA de probable transmisión oral ocurrió en 1965 en la localidad de Teutona en el estado de Rio Grande do Sul, Brasil e involucró 17 personas⁴¹. Posteriormente, se registraron microepidemias de EChA, relacionadas con ingesta de alimentos contaminados en Belém (Pará, Brasil), Catolé de Rocha (Paraíba, Brasil), Rio Bispo (Amapá, Brasil), Abaetetuba (Pará, Brasil), Igarapé-Miri (Pará, Brasil) y Teté (Amazonia, Brasil)⁴²⁻⁴⁷. En 2005, se reportaron dos brotes que afectaron un total de 51 personas. El primero en Navegantes, (Santa Catarina, Brasil) que afectó a 25 personas de las cuales cinco fallecieron, el estudio epidemiológico de esta microepidemia no dejó duda de que la transmisión se relacionó con la ingesta de jugo de caña^{48,49}. El segundo brote se presentó en Igarapé da fortaleza (Amapá, Brasil), donde 26 personas se infectaron después de ingerir jugo de açaí contaminado con parásitos⁴⁸. En total en el período comprendido entre 1968 y 2005 se han detectado 442 casos autóctonos de Ech en Brasil, de los cuales 437 corresponden a EChA y de estos 311 casos se presentaron asociados a microbrotes⁵⁰. En contraste, durante el período de 2000 a 2010 fueron reportados más de 1000 casos agudos en 138 brotes, principalmente en regiones selváticas de la Amazonia brasilera, de estos casos 776 (71%) han sido atribuidos a epidemias de transmisión oral¹⁹⁻⁵¹.

Venezuela, también ha sido escenario de casos de ChA por transmisión oral²⁷. En el año 2007, se registró el mayor brote de EChA por transmisión oral hasta ahora reportado, el cual afectó a 120 personas infectadas por ingerir jugo de guayaba en el comedor de una escuela de Chacao. En esta ocasión se presentó la muerte de un niño²⁷. En el 2009 se registra un nuevo brote, esta vez en Chichiriviche (estado de Vargas) el cual afectó a 54 niños y cuatro adultos los cuales compartieron el almuerzo escolar⁵².

En Colombia la EChA era inusual, entre 1990 y 1999 se detectaron dos brotes de EChA asociados a miocarditis de posible transmisión oral. El primero ocurrió en el municipio de Tibú (Norte de Santander) en un grupo de soldados, con seis casos confirmados de miocarditis chagásica aguda. El segundo brote ocurrió en el municipio de Guamal (Magdalena), donde los casos provenían en su mayoría del corregimiento de San Antonio, vereda Carretero y del corregimiento Sitio Nuevo⁵³. Entre 2002 a 2005 se reportaron 10 nuevos casos⁵⁴. Sin embargo, en años posteriores se observó un incremento notable, de tal forma que entre 2008 y 2012 se han detectado sesenta y cuatro nuevos casos agudos, de estos sesenta casos se relacionaron con microbrotes y los restantes fueron casos aislados. De los nueve brotes registrados en el país, seis se presentaron

en el departamento de Santander en los municipios de Lebrija, Bucaramanga, Piedecuesta, San Vicente y Girón^{29,55} y los brotes restantes en los departamentos de Bolívar, Cesar y Antioquia^{30,31} (**Figura 3**).

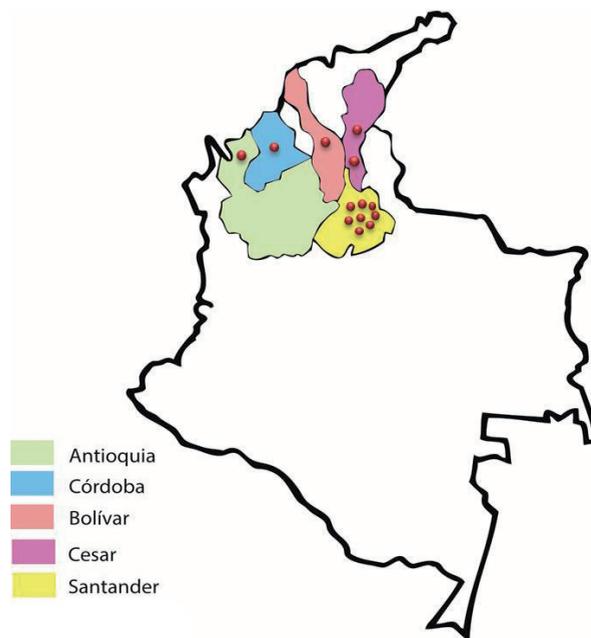


Figura 3. Distribución por departamentos de brotes y casos aislados de enfermedad de Chagas agudo de probable transmisión oral en Colombia, detectados durante el período de 2008 a 2012. Los puntos rojos corresponden a los municipios donde se registraron brotes o casos aislados de EChA.

T. cruzi ha sido clasificado en seis grupos filogenéticos (Unidades discretas de tipificación o DTUs) renombradas como TcI-TcVI⁵⁶ y recientemente se ha reportado Tcbat⁵⁷. Estos grupos presentan heterogeneidad no solo en su distribución geográfica sino en los vectores que infectan, el ciclo de transmisión y las formas clínicas⁵⁸. De esta manera, TcI se encuentra asociado con el ciclo doméstico y la cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) en los países del norte de Suramérica, Centroamérica y la Amazonia brasilera; Tc II con el ciclo doméstico y las formas clínicas, incluidas las formas digestivas en los países del cono sur y centro y sur de Brasil, Tc V y VI en sur de Brasil y países del cono sur asociados con CCC y megasíndromes digestivos⁵⁸. Los casos de EChA han sido reportados principalmente en Amazonia brasilera y en países del norte de Suramérica como Colombia y Venezuela donde predomina TcI, sin embargo aunque la mayoría de casos fueron debidos a este DTU, también se han reportado casos producidos por Tc II, Tc III, Tc IV and Tc V^{29,51,59,60}. Cabe resaltar que en las infecciones por Tc I se han encontrado co-infecciones de subgenotipos de este DTU en un mismo paciente y han estado

involucrados principalmente genotipos asociados con el ciclo selvático ^{29,60}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ECh

La ECh se desarrolla en dos fases clínicas: aguda y crónica; cada una de ellas con características clínicas, criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes. En el caso particular de la transmisión vectorial, la fase aguda se inicia con la infección y generalmente es asintomática, afecta principalmente a niños. Cuando ocurren los síntomas, los más comunes son: inflamación en el sitio de inoculación (Chagoma), edema palpebral unilateral (signo de Romaña), fiebre y dolor de cabeza. Esta fase usualmente se resuelve espontáneamente entre dos a cuatro meses, sin embargo algunos casos (2-6%) pueden llevar a la muerte ⁶¹. Esta fase cursa con alta parasitemia.

La fase crónica presenta una forma inicial denominada indeterminada en la cual el parásito no es detectable por métodos parasitológicos directos, la serología es positiva, no hay presencia de síntomas clínicos y pruebas como el electrocardiograma y estudios radiológicos de tórax son normales. Esta fase puede durar toda la vida en la mayoría de individuos infectados, pero entre un 30 a 40% de ellos, 15 a 20 años después pueden presentar manifestaciones cardíacas, digestivas, mixtas o neurológicas y esta forma representa la fase crónica sintomática. La manifestación clínica más frecuente y severa de la fase crónica es la CCC. Esta se caracteriza por anomalías en el sistema de conducción acompañado por extrasístoles ventriculares, taquicardia, bradicardia, tromboembolismo y cardiomiopatía dilatada con falla congestiva. Adicionalmente se observa fibrosis, necrosis, vasculopatía, miocarditis difusa y aneurisma ventricular, característica patognomónica de la ECh crónica ⁶²; finalmente uno de cada tres pacientes con CCC muere por falla cardíaca. Otras alteraciones menos frecuentes comprometen el sistema digestivo con la presencia de megacolon, megaesófago acompañado de desórdenes motores del sistema gastrointestinal como acalasia del cardias, disfagia, pérdida de peso y hallazgos radiológicos característicos ⁶³. El megacolon chagásico ha sido reportado en países del cono sur de Suramérica. En Colombia, nuestro grupo reportó el único caso de megacolon chagásico asociado con cardiomiopatía ⁶⁴.

En pacientes coinfectados con VIH o inmunosuprimidos la ECh se reactiva de forma más severa, y se observan alteraciones de tipo neurológico y cardíaco. Se han reportado casos de abscesos cerebrales por *T. cruzi*, que no se observan en pacientes inmunocompetentes. Las personas infectadas por VIH y con otras inmunodepresiones, incluidas aquellas que reciben trasplantes de órganos, corren el riesgo de una reactivación, dada por la replicación del parásito.

La presentación clínica de la EChA por transmisión oral es similar a la observada en la EChA por transmisión vectorial, sin embargo se observan algunas diferencias muy particulares; después de un período de incubación de 3 a 22 días post ingesta, se presenta fiebre, la cual se caracteriza por ser constante, prolongada y no muy elevada, acompañada de cefalea, mialgias, dolor epigástrico, vómito, artralgia, hepato y esplenomegalia. En general los síntomas persisten por cuatro a ocho semanas. Posteriormente los pacientes desarrollan miocarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco ocasionando la muerte. Esta forma de transmisión presenta una alta mortalidad y peor pronóstico mientras menor sea la edad del paciente ⁶⁵.

PATOGENIA DE LA EChA POR TRANSMISIÓN ORAL

Los mecanismos de infección de *T. cruzi* por vía oral han sido estudiados en el modelo murino, observándose una penetración masiva de las formas infectivas (TM) que invaden el epitelio de la mucosa gástrica y resisten el pH ácido del ambiente gástrico por la expresión de glicoproteínas de superficie altamente resistentes a la proteólisis. Aparentemente los TM se unen a la mucina gástrica a través de la proteína gp82 expresada en la superficie del parásito y específica del estadio metacíclico ⁶⁶ (**Figura 4**). Posteriormente, los TM migran a través de la capa mucosa e invaden las células epiteliales mediante la interacción de la proteína gp82, la cual también promueve la invasión de TM *in vitro* a células epiteliales humanas. Una vez en el citoplasma de la célula se diferencian en amastigotes y aproximadamente cerca de cuatro días después de la infección oral con TM se observan nidos de amastigotes replicantes en el interior de las células del epitelio del estómago, para posteriormente diferenciarse al estadio metacíclico y ser detectables en sangre ⁶⁷.

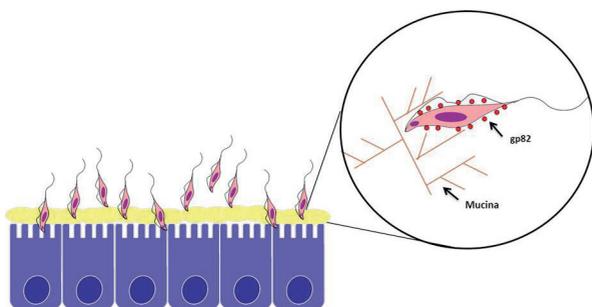


Figura 4. Mecanismo de invasión por vía oral.

Los tripomastigotes metacíclicos presentan la glicoproteína gp82 en su superficie, la cual les permite unirse y atravesar la capa de mucina presente en el estómago, así mismo esta proteína permite la adhesión e invasión a las células del epitelio gástrico en un mecanismo mediado por calcio (Modificado de Yoshida *et al*, 2011).

Otra glicoproteína de superficie implicada en el proceso de invasión a nivel de mucosa gástrica es la gp90, ésta actúa como modulador negativo de la invasión de células *in vitro* ⁶⁸. Según estudios realizados por Yoshida *et al*, en los que evaluaron tres cepas del parásito; una de un paciente infectado por vía oral (SC), otra aislada de marsupiales (G) y una última de *Triatoma infestans* (CL), encontraron que la cepa SC presentó mayor expresión de gp90, comparada con las cepas G y CL. Adicionalmente, la cepa SC mostró alta capacidad de infectar ratones vía oral y baja capacidad de infectar células *in vitro* en comparación con las otras cepas. Adicionalmente, presentó mayor susceptibilidad a proteólisis por jugos gástricos en comparación con las otras dos cepas, sugiriendo que este sería un factor determinante en la capacidad infectiva por vía oral del parásito ⁶⁹. Gp82 y gp90 son glicoproteínas expresadas en la superficie del TM, por una parte, gp82 es la principal molécula de adhesión, su interacción con la célula hospedera favorece la internalización del parásito, mientras que gp90 funciona como un regulador negativo de la invasión, por lo tanto, su expresión se correlaciona inversamente con la infectividad del parásito.

DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN POR *T. CRUZI*

El diagnóstico se puede hacer con métodos parasitológicos directos en los cuales se observa el parásito en sangre o por métodos inmunológicos indirectos que detectan anticuerpos específicos. Sin embargo, en la práctica, sólo es posible detectar eficientemente la forma circulante de *T. cruzi* durante la fase aguda de la infección es decir, entre 15 a 45 días

post infección, cuando la parasitemia es muy alta, por esta razón en este periodo de tiempo el diagnóstico se realizaría con un simple exámen directo de sangre. En etapas posteriores, como la fase crónica, la parasitemia en general es baja, intermitente o nula, por lo que el diagnóstico de la infección en esta fase se basa, fundamentalmente, en la determinación de anticuerpos específicos contra antígenos de *T. cruzi*.

Métodos Parasitológicos en casos de Chagas agudo

En orden creciente de sensibilidad:

- Gota fresca y gota gruesa
- Strout
- Método de capilares (microstrout)
- Hemocultivo
- Xenodiagnóstico
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Métodos serológicos

Las técnicas de diagnóstico serológico se dividen en dos grandes grupos: las técnicas denominadas convencionales, que utilizan como antígeno el parásito completo como es el caso de la inmunofluorescencia indirecta (IFI), o extractos solubles y/o purificados que contienen una mezcla compleja de antígenos como en los casos de hemaglutinación indirecta (HAI) y los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA). Las pruebas no convencionales, utilizan por el contrario antígenos recombinantes o péptidos sintéticos en formato ELISA, aglutinación de partículas de gel, inmunocromatografía o Western Blot ⁷⁰.

Determinación de Ig M e IgG

En cuanto a los anticuerpos en la etapa inicial, son del tipo IgM y son gradualmente reemplazados por anticuerpos de la clase de IgG. Los anticuerpos IgG específicos alcanzan niveles máximos a partir de la tercera o cuarta semana y se mantienen elevados si no se recibe tratamiento ⁷¹. Un resultado serológico reactivo es indicativo de infección y no del estado clínico del paciente. A pesar de los avances tecnológicos de los últimos tiempos, ningún ensayo serológico alcanza el 100% de sensibilidad y especificidad, de manera que el diagnóstico de confirmación se basa en la concordancia de, por lo menos, dos técnicas de principios y antígenos diferentes ⁷². Adicionalmente, es preciso realizar pruebas de diagnóstico diferencial con otras infecciones o enfermedades que pueden dar

lugar a reacciones falsamente positivas. Es el caso de: leishmaniasis mucocutánea y visceral, malaria, enfermedad del sueño, sífilis, toxoplasmosis, hepatitis, lupus eritematoso sistémico, esquistosomiasis, artritis reumatoide, paracoccidiosis, mononucleosis y enfermedades autoinmunes⁷³. En caso de encontrar resultados no concordantes entre las dos pruebas serológicas empleadas se recomienda:

- Repetir ambos ensayos
- Efectuar una tercera reacción serológica
- Si persiste la discordancia repetir los estudios a los 20 o 30 días.

Tratamiento de la ECh

Actualmente, existen dos únicos medicamentos recomendados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: beznidazol (BNZ) y nifurtimox (NFX)⁷⁴. BNZ actúa sobre la cadena respiratoria de *T. cruzi*, por su parte, NFX actúa mediante la generación de radicales libres y metabolitos reactivos. NFX es prescrito a una dosis de 8-10 mg/kg durante 60 días, mientras la dosis de BNZ es de 5-7,5 mg/Kg por día durante 30-60 días.

En los adultos, BNZ presenta una alta tasa de efectos adversos, los cuales incluyen: rash que varía desde fotosensibilidad hasta dermatitis severa con erupciones cutáneas, mialgias, linfadenopatías, neuropatías y desórdenes asociados a supresión de la actividad de la médula ósea como agranulocitosis y púrpura trombocitopénica⁷⁵. Por su parte, NFX causa efectos gastrointestinales en el 50-75% de los pacientes, estos son: anorexia, náuseas, vómitos y molestias abdominales. Adicionalmente, irritabilidad, insomnio, desorientación, cambios del estado de ánimo, parestesias y con menos frecuencia temblores. Dado el tiempo de duración más corto y menores efectos colaterales del BNZ éste es el fármaco de elección para el tratamiento de la ECh. No obstante, es urgente la búsqueda de nuevos fármacos que presenten mayor eficacia y sean mejor tolerados por los pacientes.

La fase aguda en los casos de transmisión por vía oral constituye una situación de emergencia; por lo cual el tratamiento deberá ser instaurado a la mayor brevedad. En esta fase de la enfermedad los medicamentos son muy efectivos y se considera una tasa de cura cercana al 100% en niños⁷⁶ y del 65-80% en adultos⁷⁷. Sin embargo, se han detectado fallas terapéuticas con variaciones en la efectividad de los fármacos entre

0-100%, en casos de EChA involucrados en dos grandes brotes en Venezuela⁷⁸. Estas variaciones podrían estar asociadas a polimorfismos genéticos del parásito o a diferencias en el metabolismo de las drogas de los pacientes⁷⁸.

CONCLUSIÓN

La transmisión oral de la ECh constituye una importante vía de transmisión que lleva a EChA, caracterizada por una gran morbilidad y mortalidad. Además, presenta aspectos epidemiológicos diferentes a los de la transmisión vectorial, tales como: ocurrencia de casos en forma de microbrotes de EChA, y presencia en zonas de baja endemia, ya sean rurales o urbanas, donde no hay vectores domiciliados. Esta forma de transmisión se produce por la ingesta de insectos triturados junto con los alimentos o comida contaminada con heces de insectos infectados o secreciones anales de marsupiales. Adicionalmente, por el consumo de carne cruda de animales silvestres.

Teniendo en cuenta lo inusual de esta forma de transmisión, un caso agudo de ECh debe sospecharse frente a todo síndrome febril prolongado, acompañado de signos como: adenopatía, edema facial, edema de miembros inferiores, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, miocarditis, exantema, meningoencefalitis y manifestaciones hemorrágicas. El diagnóstico se confirma con la presencia del parásito a través del examen microscópico. La detección temprana de un caso de EChA es de vital importancia para asegurar la recuperación de los pacientes, ya que permitiría iniciar el tratamiento oportuno. En Colombia, a pesar de la certificación de interrupción de la transmisión vectorial domiciliar en algunos municipios, como ha ocurrido en otros países como Brasil, esto no excluye la posibilidad de transmisión oral y es necesario implementar medidas educativas en la comunidad para el manejo seguro de alimentos y el conocimiento de la posibilidad de contaminación, además extender el conocimiento hacia la comunidad médica en cuanto al diagnóstico diferencial, manejo clínico y cardiológico adecuado para evitar los casos fatales que generalmente acompañan estos microbrotes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. WHO. Chagas diseases (American Trypanosomiasis); Fact Sheet No 340; World Health Organization: Geneva, Switzerland, updated March, 2013.
2. Ministerio de la Protección Social. Guía Protocolo para la vigilancia en salud pública de Chagas. Bogotá. Instituto Nacional de Salud. 2010.
3. OPS. Evidencia en salud y control de enfermedades. 2013. disponible en: http://www.paho.org/col/index.php?view=article&catid=392&id=1935%3A%20misi%3A%20nacional-de-la-ops-verifica-interrupcion-de-la-transmision-vectorial-domiciliar-de-la-enfermedad-de-chagas-en-10-municipios-de-boyaca-y-santander&format=pdf&option=com_content&Itemid=487
4. WHO. Control and prevention of Chagas disease in Europe. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
5. Coura JR, Junqueira CV. Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio, 2012; 107(2): 145-154.
6. Benítez JA, Araujo B, Contreras K, Rivas M, Ramírez P, Guerra W, Calderón N, et al. Urban outbreak of acute orally acquired Chagas disease in Táchira, Venezuela. J Infect Developing Countries 2013; 7(8): 638-641.
7. Ramírez JD, Montilla M, Cucunubá ZM, Floréz AC, Zambrano P, Guhl F. Molecular epidemiology of human oral Chagas disease outbreaks in Colombia. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7(2):e204.
8. Coura JR. Emerging Chagas diseases in Amazonian Brazil. Trends Parasitol 2002; 18: 171-75.
9. WHO. Technical report of the TDR disease reference group on Chagas disease, human African. Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Research priorities for Chagas diseases, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis, 2012.
10. Vazquez-Prokopec GM, Spillmann C, Zaidenberg M, Kitron U, Gurtler RE. Cost-Effectiveness of Chagas Disease Vector Control Strategies in Northwestern Argentina. PLoS Negl Trop Dis 2009; 3(1): e363.
11. Dias E. Estudos sobre o *Schizotrypanum cruzi* [tesis doctoral]. Rio de Janeiro: Universidade do Rio de Janeiro; 1933.
12. Dias E. Xenodiagnóstico e algumas verificações epidemiológicas na moléstia de Chagas. In: Reunião da Sociedade de Patologia Regional, Buenos Aires. 1935;1: 89-119.
13. Parker ER, Aisha S. Chagas Disease: Coming to a Place Near You. Dermatol Clin 2011; 29: 53-62
14. Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AM, Franco R, Dias V, Passos L. Chagas' Disease as a Foodborne Illness. J Food Protect 2009; 72(2): 441-446.
15. Souza- Lima R, Vale M, Rodriguez J, Lima AR, da Silva A, Bemfica JM et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop 2013; 46: 510-514.
16. Deane MP, Lenzi H, Jansen A. *Trypanosoma cruzi*: Vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal host, the opossum *Didelphis marsupialis*. Mem Inst Oswaldo Cruz 1985; 79: 513-515.
17. Bastos CJ, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, de Jesus RS et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4:e711.
18. Steindel M, Kramer Pacheco L, Scholl D, Soares M, Moraes M, Eger I et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60: 25-32.
19. Shikanai-Yasuda MA, Barbosa-Carvalho N. Oral transmission of Chagas disease. Clin Infect Dis 2012; 54: 845-852.
20. Neves AI, Gomes FS, Freitas AM, Almeida RN, Valente VC, Valente AS. Estudo Experimental da Viabilidade do *Trypanosoma Cruzii* no Açai e Infecção em Camundongos. In 59th Annual Meeting of Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)2007.
21. Roque AL, Xavier SC, Rocha MG, Duarte AC, D'Andrea PS, Jansen AM. *Trypanosoma cruzi* transmission cycle among wild and domestic mammals in three areas of orally transmitted Chagas disease outbreaks. Am J Trop Med Hyg 2008; 79:742-749.
22. Pinto Dias JC. Tendencias sociales de la enfermedad de Chagas para las próximas décadas. Salud Colectiva 2012; 8: 39-48.
23. Pinto CM, Ocaña-Mayorga S, Lascano MS, Grijalva MJ. Infection by trypanosomes in marsupials and rodents associated with human dwellings in Ecuador. J Parasitol 2006; 92: 1251-1255.
24. Coffield DJ Jr, Spagnuolo AM, Shillor M, Mema E, Pell B, Pruzinsky A et al. A Model for Chagas Disease with Oral and Congenital Transmission. PLoS ONE 2013; 8:e67267.
25. Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? Mem Inst Oswaldo Cruz 2013; 108(8): 962-7.
26. Pinto AY, Ferreira AG Jr, Valente Vda C, Harada

- GS, Valente SA. Urban outbreak of acute Chagas disease in Amazon region of Brazil: four-year follow-up after treatment with benznidazole. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25(1): 77-83.
27. Alarcon de Noya B, Diaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis* 2010; 201:1308–1315.
 28. Santalla J, Oporto P, Espinoza E, Rios T, Brutus L. Primer brote reportado de la enfermedad de chagas en la Amazonía Boliviana: reporte de 14 casos agudos por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en Guayaramerín, Beni-Bolivia. *Biofarbo* 2011; 19(1): 52 – 58.
 29. Ramírez JD, Montilla M, Cucunubá ZM, Floréz AC, Zambrano P, Guhl F et al. Molecular Epidemiology of Human Oral Chagas Disease Outbreaks in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7(2): e2041.
 30. Soto H, Tibaduiza T, Montilla M, Triana O, Suárez DC, Torres MT et al. Investigation of vectors and reservoirs in an acute Chagas outbreak due to possible oral transmission in Aguachica, Cesar, Colombia. *Cad Saude Publica* 2014;30(4):746-56.
 31. Ríos JF, Arboleda M, Montoya AN, Alarcón EP. Probable outbreak of oral transmission of Chagas disease in Turbo, Antioquia. *Biomédica* 2011;31(2):185-95.
 32. Coura JR, Junqueira AC, Fernandes O, Valente AS, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends Parasitol* 2002; 18:171-176.
 33. Beltrão HdB, Cerroni MdeP, Freitas DR, Pinto AY, Valente VdaC, Costa E de G et al. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Pará State, Brazil, in 2007. *Trop Doct* 2009; 39:231-232.
 34. Angulo VM, Esteban L, Luna KP. *Attalea butyracea* palms adjacent to housing as a source of infestation by *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae). *Biomédica* 2012; 32: 277-285.
 35. Herrera L, Urdaneta-Morales S. *Didelphis marsupialis*: a primary reservoir of *Trypanosoma cruzi* in urban areas of Caracas, Venezuela. *Ann Trop Med Parasit* 1992; 86: 607-612.
 36. Deane MP, Lenzi HL, Jansen AM. Double development cycle of *Trypanosoma cruzi* in the opossum. *Parasitol Today* 1986; 2:146-147.
 37. Contreras JR. *La comadreja overa*. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina; 1983. (Fauna Argentina, Publicacion 11).
 38. Barbosa RL, Dias VL, Pereira KS, Schmidt FL, Franco RM, Guaraldo AM et al. Survival in vitro and virulence of *Trypanosoma cruzi* in açai pulp in experimental acute Chagas disease. *J Food Prot* 2012; 75(3):601-6.
 39. Benchimol-Barbosa PR. Trends on acute Chagas' disease transmitted by oral route in Brazil: Steady increase in new cases and a concealed residual fluctuation. *Int J Cardiol* 2010; 145: 494–496.
 40. Xavier SCdC, Roque ALR, Bilac D, de Araújo VAL, Neto SFdC, Lorosa ES et al. Distantiae Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A New Epidemiological Feature of Acute Chagas Disease in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(5): e2878.
 41. Nery-Guimarães F, Silva NN, Clausell DT, Mello Al, Rapone T, Snell T et al. Um surto epidêmico de doença de Chagas de provável transmissão digestiva ocorrida em Teutônia (Estrela-Rio Grande do Sul). *Hospital* 1968; 73:1767-1804.
 42. Shaw J, Lainson R and Fraiha H. Epidemiology of the first autochthonous cases of Chagas' disease recorded in Belém, Pará, Brazil. *Rev Saude Publica* 1969; 3:153-157.
 43. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JC et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33:351-357.
 44. Da Silva Valente SA, Vera da Costa Valente, das Neves Pinto AY, Barbosa MJ, Dos Santos MP, Sa Miranda CO. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir mammals and parasites. *Transac Roy Soc Trop Med and Hyg* 2009; 103: 291-297.
 45. Pinto AYN, Harada GS, Valente V, Abud JE, Gomes F, Souza GC et al. Cardiac attacks in patients with acute Chagas disease in a family micro-outbreak, in Abaetetuba, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(5): 413-419.
 46. Pinto AYN, Valente SAS, LR, Silva O, Castro TB, Valente VC. Ocorrência de tripanossomíase aguda familiar no município de Igarapé-Miri, Pará: gravidade de apresentação clínica em idosos. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(1): 381.
 47. Barbosa-Ferreira JM, Guerra JA, Santana Filho FS, Magalhães BM, Coelho LI, Barbosa MG. Cardiac involvement in Acute Chagas' Disease cases in the Amazon region. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (6): 147-149.
 48. Ianni BM, Mady C. Como Era Gostoso o Meu Caldo de Cana. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:379-381.
 49. Steindel M, Kramer L, Scholl D, Soares M, de Moraes MH, Eger I et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. *Diag Micr Infect Dis* 2008; 8: 25–32.
 50. Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa

- E, Sobel J et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of acaí palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 653–655.
51. Monteiro WM, Magalhaes LK, de Sa AR, Gomes ML, Toledo MJ, Borges Let al. Trypanosoma cruzi IV causing outbreaks of acute Chagas disease and infections by different haplotypes in the Western Brazilian Amazonia. *PLoS One* 2012;7(7):e41284.
 52. Suarez J, Suárez C, Alarcon de Noya B, Espinoza R, Chiurillo MA, Villaroel A et al. Enfermedad de chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac méd* 2010; 118:212-222.
 53. Cáceres D NR, Corredor A, Gualdrón L, Slait E, Dib JC. Investigación de un brote de síndrome febril con miocarditis aguda en Guamal, Magdalena. Colombia: Ministerio de Salud 1999; 170-178.
 54. Nicholls RS, Cucunubá ZM, Knudson A, Flórez AC, Montilla M, Puerta CJ et al. Enfermedad de Chagas aguda en Colombia, una entidad poco sospechada. Informe de 10 casos presentados en el período 2002 a 2005. *Biomédica* 2007; 27:8-17.
 55. Hernández LML, Cano ANR, Cucunubá ZM, Zambrano P. Brote de Chagas Agudo en Lebrija, Santander. *Revista Del Observatorio de Salud Pública de Santander (OSPS)* 2009; 4:28-36.
 56. Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O et al. new consensus for Trypanosoma cruzi intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(7):1051-4.
 57. Marcili A, Lima L, Cavazzana M, Junqueira AC, Veludo HH, Maia Da Silva F et al. A new genotype of Trypanosoma cruzi associated with bats evidenced by phylogenetic analyses using SSU rDNA, cytochrome b and Histone H2B genes and genotyping based on ITS1 rDNA. *Parasitology* 2009; 136(6):641-55.
 58. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol* 2012;12(2): 240-53.
 59. Andrade SG, Campos RF, Steindel M, Guerreiro ML, Magalhaes JB, Almeida MC et al. Biological, biochemical and molecular features of Trypanosoma cruzi strains isolated from patients infected through oral transmission during a 2005 outbreak in the state of Santa Catarina, Brazil: its correspondence with the new *T. cruzi* Taxonomy Consensus (2009). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 948-956.
 60. Muñoz-Calderón A, Díaz-Bello Z, Valladares B, Noya O, López MC, Alarcón de Noya B et al. Oral transmission of Chagas disease: typing of *Trypanosoma cruzi* from five outbreaks occurred in Venezuela shows multiclonal and common infections in patients, vectors and reservoirs. *Infect Genet Evol* 2013; 17:113-22.
 61. Rassi AJr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas diseases. *Lancet* 2010; 375: 1388–1402.
 62. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2007; 115: 279-283.
 63. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. *J Am Med Assoc* 2007; 298:2171-2181.
 64. Flórez O, Esper J, Higuera S, Barraza MF, Cabrera HB, Mantilla JC et al. Chagasic megacolon associated with *Trypanosoma cruzi* I in a Colombian patient. *Parasitol Res* 2010; 107: 439-442.
 65. Oksen DM. An epidemiological overview on oral outbreaks of Chagas disease in South America. Thesis. Presented to: Umeå International School of Public Health. To obtain Degree of Master of Science em Epidemiology and Global Health SE-901 85 Umeå, Sweden 2011.
 66. Staquicini DI, Martins RM, Macedo S, Sasso GRS, Atayde VD, Juliano Met al. Role of GP82 in the Selective Binding to Gastric Mucin during Oral Infection with Trypanosoma cruzi. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: e613.
 67. Yoshida N, Tyler K, and Llewellyn M. Invasion mechanisms among emerging food-borne protozoan parasites. *Trends Parasitol* 2011; 27: 460-463.
 68. Cortez M, Silva MR, Neira I, Ferreira D, Sasso GRS, Luquetti AO et al. Trypanosoma cruzi surface molecule gp90 downregulates invasion of gastric mucosal epithelium in orally infected mice. *Microbes Infect* 2006; 8: 36–44.
 69. Covarrubias C, Cortez M, Ferreira D, Yoshida N. Interaction with host factors exacerbates Trypanosoma cruzi cell invasion capacity upon oral infection. *Int J Parasitol* 2007;37: 1609–1616.
 70. WHO Expert Committee. Control of chagas disease - Second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 2003.
 71. Pinto Dias J. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. En XII Reunión de La Comisión Intergubernamental Del Cono Sur para la eliminación de Triatoma infestans y la interrupción de la transmisión transfusional de la Tripanosomiasis Americana (INCOST/Chagas). Washington, DC: Pan American Health Organization; 2004; 129–134.
 72. WHO, Technical Report Series. Control of Chagas disease: Second report of the WHO Expert Committee Geneva: WHO 2002; 1–109.
 73. Wendel S. Transfusion-transmitted American and

- African trypanosomiasis (Chagas disease and sleeping sickness): neglected or reality? *ISBT Science Series* 2006; 1: 140–151.
74. Wilkinson SR, Taylor MC, Horn D, Kelly JM, Cheeseman I. A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(13):5022–7.
75. Pinazo MJ, Munoz J, Posada E, López-Chejade P, Gallego M, Ayala E et al. Tolerance of benznidazole intreatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4896–4899.
76. Schijman AG, Altchek J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(3):441-449.
77. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014; 15,370(20):1899-908.
78. Trochine A, Creek DJ, Faral-Tello P, Barrett MP, Robello C. Benznidazole Biotransformation and Multiple Targets in *Trypanosoma cruzi* Revealed by Metabolomics. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(5):e2844.