

Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento

Jose A. Marin-Neto^a y Anis Rassi Jr.^b

^aDivisión de Cardiología. Departamento de Medicina Interna. Escuela Médica de Ribeirão Preto. Universidad de São Paulo. Ribeirão Preto. São Paulo. Brasil.

^bDirector Científico. Hospital Anis Rassi. Goiânia. Goiás. Brasil.

En 1909, Carlos Chagas descubrió un nuevo parásito, denominado *Trypanosoma cruzi*, y describió de manera detallada su ciclo de transmisión (vector, huéspedes) y las manifestaciones clínicas agudas del primer caso humano de la enfermedad que lleva su nombre¹. Pocos años después, se caracterizó plenamente la forma clínica principal de esta nueva entidad patológica (la cardiopatía de Chagas)². Los estudios de paleoparasitología que han permitido recuperar el ADN de *T. cruzi* en momias humanas indican que la enfermedad de Chagas afectaba ya a la humanidad hace 9.000 años³. Es de destacar que en 2009 también celebramos el bicentenario del nacimiento de Charles Darwin, quien posiblemente contrajera la enfermedad de Chagas durante su expedición a Sudamérica, según sugiere su vívida descripción de haber sufrido una picadura de triatoma y por algunos de los síntomas que después padeció⁴.

Tendencias recientes en la epidemiología

En las últimas décadas se han observado varias tendencias epidemiológicas en la enfermedad de Chagas. Ha habido un claro descenso del número de pacientes que se estima que albergan *T. cruzi*, pasando de los 16-18 millones de los años noventa a unos 8-10 millones de personas en la actualidad. Por otra parte, se estima que la incidencia de nuevos casos de infección disminuyó de manera constante, desde los 700.000 casos por año en 1983 y los 200.000 casos por año en 2000, hasta los 50.000 casos por año en la actualidad⁵. No obs-

tante, la enfermedad de Chagas sigue siendo la tercera enfermedad parasitaria más importante en el mundo, tras el paludismo y la esquistosomiasis.

La disminución general de la prevalencia y la incidencia de personas con infección crónica es consecuencia de diversos factores; los más importantes son los relacionados con el control efectivo de la transmisión por el vector. Un logro considerable en este contexto es el que ilustra el éxito de la Iniciativa de los Países del Cono Sur, puesta en marcha en 1991 en Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay, y que se practica en un área en la que se da aproximadamente el 60% de la prevalencia mundial de la infección por *T. cruzi*⁶. Esta iniciativa, basada en la aplicación mediante nebulización de insecticidas piretroides en las viviendas infestadas, logró interrumpir la transmisión del parásito a través de *Triatoma infestans* (una especie importante como vector en los domicilios) en Uruguay en 1997, en Chile en 1999 y en Brasil en 2006. Se ha conseguido también una interrupción parcial de la transmisión vectorial en Argentina, Bolivia y Paraguay. Hay otras iniciativas en marcha en Centroamérica (contra *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata*) y en los países andinos, y se está a la espera de sus resultados⁶.

La transmisión de la enfermedad de Chagas se ha reducido también mediante un examen de detección riguroso y de amplio alcance de la infección por *T. cruzi* en donantes de sangre y de órganos. Por ejemplo, en Brasil, los bancos de sangre aumentaron su control serológico del 13% existente en 1980 al 99% en 2006. En ese mismo periodo, el total de candidatos a donación de sangre infectados por *T. cruzi* disminuyó a una décima parte y pasó del 4 al 0,4%^{5,6}.

Aunque estas medidas de control han creado la esperanza de una eliminación completa de la enfermedad de Chagas en el año 2010, actualmente parece claro que la eliminación, entendida como una interrupción definitiva de la transmisión, continuará siendo un objetivo inalcanzable a menos que se mantengan las medidas de control y de vigilancia entomológica durante muchos años⁵. Además, en la

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1224-32

Correspondencia: Prof. J.A. Marin-Neto.
Director. Division of Cardiology. Department of Internal Medicine. Medical School of Ribeirão Preto. University of São Paulo.
CEP 14048-900 Ribeirão Preto. São Paulo. Brasil.
Correo electrónico: marin_net@yahoo.com

Full English text available from: www.revespcardiol.org

actualidad es ya evidente que la infección causada por *T. cruzi* ha evolucionado de su forma enzoótica primitiva a una antropozoonosis generalizada y que el parásito se disemina actualmente a través de muchos ecotopos selváticos alterados progresivamente por el ser humano, en regiones como la Amazonia y el Chaco. Entre otras consecuencias negativas de la deforestación de la región amazónica, el resurgimiento de la infección aguda por *T. cruzi* puede ser una de las de mayor importancia⁷. Por ejemplo, recientemente se han descrito más de 400 casos agudos, la mayoría de ellos en brotes microepidémicos tras la transmisión oral. Esta vía de infección, de la que se notifican anualmente 100 nuevos casos, suele comportar una tasa de mortalidad más elevada, presumiblemente a causa de una carga de parásitos mayor. El problema se complica con la identificación en Brasil y México de al menos ocho especies vectoras secundarias capaces de invadir las viviendas y con la detección de una resistencia de los vectores a los actuales insecticidas piretroides en algunas zonas de Argentina y Bolivia⁵. Además, la evidencia existente respalda la hipótesis de que el parásito sigue introduciéndose en comunidades periurbanas, como se ha descrito en Arequipa (Perú)⁸.

Otro problema actual es el número creciente de pacientes con enfermedad de Chagas detectados recientemente en áreas no endémicas, como Norteamérica y varias regiones de Europa, Asia y Oceanía, a causa del aumento de movimientos migratorios de la población⁹. La tendencia de la enfermedad a la ubicuidad se pone de manifiesto en las encuestas serológicas, en las que se estima que actualmente viven en Estados Unidos entre 80.000 y 120.000 personas con infección crónica por *T. cruzi*. Por este motivo, la Food and Drug Administration recomienda en la actualidad el examen de detección universal de *T. cruzi* en los donantes de sangre. En España, donde se han asentado más de un millón de inmigrantes de Latinoamérica, los servicios especializados en medicina tropical y problemas de salud pública internacional se enfrentan a la necesidad de diagnosticar y tratar a pacientes con la enfermedad de Chagas¹⁰.

A pesar de los indudables logros que representan algunas de las tendencias epidemiológicas comentadas, y a la vista de los retos que quedan por abordar de forma adecuada, la prevención de la infección por *T. cruzi* resulta obligada, sobre todo a nivel primario (protección de personas en riesgo de contraer la infección) y secundario (aplicación de tratamiento tripanocida en las fases iniciales de la enfermedad para evitar la lesión de órganos e interrumpir la cadena epidemiológica de la enfermedad), tanto en los países endémicos como en los no endémicos¹¹. Así pues, la identificación del potencial de transmisión de la enfermedad de Chagas

a través de las transfusiones, trasplantes de órganos y vías verticales en países no endémicos y la identificación y prestación de asistencia a las personas ya infectadas han pasado a ser motivos de preocupación mundial. Por ejemplo, aunque el riesgo de enfermedad congénita se ha considerado generalmente bajo, no es en modo alguno desdeñable, pues los datos de las zonas endémicas indican que un 1-10% de los recién nacidos puede estar infectados.

Perspectivas actuales respecto a la patogenia y la fisiopatología de la miocardiopatía crónica de Chagas

La miocardiopatía crónica de Chagas (MCC), la manifestación más grave de la enfermedad de Chagas, es una forma inflamatoria de miocardiopatía dilatada que conduce a una amplia fibrosis cardíaca y un deterioro progresivo de la función contráctil ventricular. Hay varios mecanismos que pueden contribuir a la patogenia de la MCC y han sido objeto de una reciente revisión¹².

– En varios estudios anatomopatológicos independientes se ha demostrado una notable despoblación neuronal asociada a una regulación anormal del sistema autónomo cardíaco. Como consecuencia de esta disautonomía, los pacientes con enfermedad de Chagas carecen de la acción inhibitoria tónica que normalmente ejerce el sistema parasimpático sobre el nodo sinusal, así como del mecanismo de carácter vagal para responder con un inicio rápido de bradicardia o taquicardia a las modificaciones transitorias de la presión arterial o el retorno venoso. Aunque en las fases iniciales de la enfermedad se ha demostrado también una denervación simpática en el nodo sinusal y en regiones miocárdicas, teniendo en cuenta el notable predominio del deterioro parasimpático, la teoría neurogénica ha propuesto que un desequilibrio autonómico de larga duración daría lugar a una miocardiopatía inducida por catecolaminas¹³. Sin embargo, hay varios obstáculos conceptuales para esta teoría, como el carácter sutil y variable de la intensidad de la denervación cardíaca en los pacientes con MCC y la ausencia de correlación entre la denervación parasimpática y el grado de disfunción del miocardio¹². No obstante, las alteraciones neurogénicas pueden contribuir a desencadenar arritmias malignas y muerte súbita y alterar el control de la microcirculación coronaria.

– En modelos animales de la infección por *T. cruzi* y en estudios de la MCC en el ser humano, se han descrito varias anomalías microvasculares coronarias, entre ellas disfunción endotelial, aumento de la actividad plaquetaria, microtrombos y espasmos¹². Se ha observado una reactividad anormal

a los estímulos vasodilatadores y vasoconstrictores en las arterias coronarias epicárdicas de los pacientes con MCC. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con la inflamación y la lesión endotelial causadas directamente por *T. cruzi* o por células efectoras inmunitarias. También pueden causar una lesión isquémica y fibrosis del miocardio y es probable que participen en la génesis de los síntomas de tipo anginoso, alteraciones electrocardiográficas y defectos de perfusión en pacientes con enfermedad de Chagas con arterias coronarias angiográficamente normales. Se ha propuesto también que estas alteraciones microvasculares causan una perfusión de baja presión e isquemia en los límites de las zonas irrigadas por las arterias coronarias principales, lo que da lugar a la formación de las lesiones aneurismáticas características en dos localizaciones principales: el vértice y la pared posterior basal del ventrículo izquierdo.

– Según las revisiones recientes, está surgiendo un consenso respecto a que la persistencia del parásito y las respuestas inmunitarias nocivas que éste causa desempeñan un papel central en la patogenia de la MCC^{12,14-16}. La evidencia que respalda este concepto tiene múltiples orígenes: *a)* en los últimos años, los nuevos métodos más sensibles de detección del parásito, como la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de polimerasa (PCR), han mostrado una clara correlación topográfica de los antígenos de *T. cruzi* o el ADN del parásito con las alteraciones inflamatorias en las lesiones crónicas; *b)* la reducción de la carga del parásito mediante un tratamiento etiológico atenúa la lesión orgánica en el ser humano y en los animales infectados experimentalmente por *T. cruzi*; por el contrario, los tratamientos inmunosupresores y los estados de inmunodeficiencia suelen agravar la respuesta inflamatoria, y *c)* la reinfección o la exposición continua a la transmisión activa aumentan la carga del parásito y la gravedad de la enfermedad tanto en modelos experimentales como en casos humanos.

– Es indiscutible que existe una autoinmunidad en la enfermedad de Chagas. Sin embargo, su papel en la patogenia de la lesión miocárdica crónica es más controvertido. Los datos que respaldan la intervención directa de la imitación molecular o la activación policlonal en la patogenia de las lesiones miocárdicas atribuidas a la infección por *T. cruzi* son escasos y poco concluyentes¹⁴. No obstante, parece lógico concluir que la respuesta inmunitaria antiparasitaria puede ser una espada de doble filo si no se modula de forma adecuada¹⁷.

– También es plausible la hipótesis de que la naturaleza y la intensidad de la respuesta inmunitaria del huésped para controlar los parásitos en tejidos específicos desempeñen un papel de gran importancia en la determinación de por qué algunos indi-

viduos sufren una lesión orgánica (30-40%), mientras que la mayoría continúa toda la vida con la forma denominada indeterminada de la enfermedad crónica (es decir, sin manifestaciones clínicas de enfermedad).

– En los pacientes con MCC se producen diversas alteraciones cardiovasculares de carácter estructural y funcional, como consecuencia de tres procesos patológicos clave: inflamación, muerte celular y fibrosis. Los infiltrados inflamatorios consisten predominantemente en linfocitos CD8+. Las células miocárdicas sufren generalmente una miocitólisis y una necrosis en banda de contracción y son sustituidas por tejido fibroso. El sistema de conducción y las fibras y neuronas cardíacas intramurales también son objetivos frecuentes de *T. cruzi*. Se producen lesiones del tejido como consecuencia de la rotura de células infectadas que liberan tripomastigotes, la producción local de algunas citocinas proinflamatorias y otros mecanismos citotóxicos en los que intervienen los linfocitos T CD8+ y, con menor frecuencia, los linfocitos T CD4+. Es muy infrecuente encontrar parásitos amastigotos intactos en pacientes con infección crónica mediante el empleo de las técnicas histológicas estándar, pero se detectan con facilidad fragmentos antigénicos de *T. cruzi* y ADN del parásito con los métodos más sensibles (PCR o inmunohistoquímica). Las áreas focales o difusas de hipertrofia miocelular suelen coexistir con una intensa fibrosis reparativa y se produce sustitución y acumulación intersticial densa de fibras de colágeno. Pueden verse afectadas todas las áreas del corazón, incluido el sistema de conducción, lo que explica la frecuente aparición de bloqueos auriculoventriculares e intraventriculares y disfunción del nodo sinusal en los pacientes con MCC. Además, la destrucción lenta pero incesante de fibras cardíacas, con hipertrofia de los miocitos restantes y áreas de fibrosis entremezcladas, es la base del característico deterioro regional y general en la función sistólica ventricular y el desencadenamiento de arritmias malignas.

Visión general de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la miocardiopatía de Chagas

Las anomalías cardíacas pueden detectarse en todas las fases o formas de la enfermedad de Chagas. La etiología se establece mediante al menos dos pruebas serológicas positivas, generalmente ELISA, inmunofluorescencia o hemaglutinación, que detectan anticuerpos circulantes contra *T. cruzi*. La infección puede confirmarse también con métodos parasitológicos como el xenodiagnóstico o las técnicas basadas en PCR, que detectan productos de *T. cruzi* circulantes. Sin embargo, estos

métodos no están disponibles ampliamente para fines clínicos.

En la fase aguda, los signos y síntomas suelen ser leves y el electrocardiograma puede mostrar alteraciones difusas y de bajo voltaje del ST-T, así como un bloqueo auriculoventricular de primer grado; la radiografía de tórax muestra un grado variable de cardiomegalia; las pruebas serológicas de la infección por *T. cruzi* suelen ser negativas durante las primeras semanas, pero el diagnóstico puede hacerse mediante la detección de los parásitos circulantes por diversos métodos. El diagnóstico de la fase aguda a causa de una transfusión de sangre requiere un alto grado de sospecha, especialmente en las áreas no endémicas. Este concepto es aplicable también al problema creciente de identificar una reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con inmunodeficiencia crónica.

En la fase crónica, no es infrecuente que los pacientes con anomalías importantes del ECG estén asintomáticos y realicen trabajos que exigen actividad física extenuante. La disnea de esfuerzo, las palpitaciones, el mareo, el síncope, el dolor torácico, la fatiga y el edema son los síntomas más frecuentes de la MCC. Son la expresión de tres síndromes principales que pueden coexistir en el mismo paciente: insuficiencia cardíaca, disritmia cardíaca y tromboembolia sistémica y pulmonar.

Las anomalías del ECG incluyen diversas alteraciones de la conducción, alteraciones del ST-T, QRS de bajo voltaje, ondas Q patológicas y extrasístoles ventriculares. La conjunción de bloqueo de rama derecha del haz y hemibloqueo anterior izquierdo es una observación muy característica en la MCC crónica.

Pueden usarse diversos métodos de exploración por imagen para mostrar las anomalías segmentarias peculiares y notables del movimiento de la pared en ambos ventrículos. La lesión más característica es el aneurisma apical, pero la disinerxia en la pared posterolateral es la lesión que con mayor frecuencia se relaciona con el desarrollo de una taquicardia ventricular sostenida. Los aneurismas son también un origen de complicaciones tromboembólicas, tanto en la circulación pulmonar como en la sistémica.

En los casos más avanzados se produce una disfunción sistólica ventricular general, que desencadena una insuficiencia cardíaca congestiva, generalmente con signos destacados de congestión sistémica (hepatomegalia, distensión de las venas cervicales, anasarca). Esta característica peculiar de la MCC posiblemente esté ligada a una lesión inicial grave del ventrículo derecho (VD), una cámara cardíaca que a menudo no se tiene suficientemente en cuenta en la evaluación clínica y ecocardiográfica de la función cardíaca, pero que puede eva-

luarse con mayor facilidad mediante una angiografía radioisotópica.

La muerte súbita cardíaca puede producirse incluso en pacientes previamente asintomáticos y es la causa más frecuente de mortalidad en la MCC. Generalmente se asocia a taquicardia ventricular o fibrilación ventricular o, más raramente, a un bloqueo auriculoventricular completo o una disfunción del nodo sinusal. El registro Holter muestra episodios de taquicardia ventricular no sostenida en casi un 40% de los pacientes con anomalías del movimiento de la pared y una clase funcional I/II de la New York Heart Association (NYHA), y en el 90% de los casos en los que hay una insuficiencia cardíaca (NYHA III/IV), incidencia superior a la observada en otras miocardiopatías.

Los pacientes con MCC y dolor torácico pueden plantear un problema diagnóstico difícil, en especial en países no endémicos, pues la enfermedad a menudo se asemeja a un síndrome isquémico, ya que puede producir alteraciones notables del ST-T, ondas Q patológicas y muestra diversos tipos de defectos de perfusión miocárdica cuando se evalúa mediante una gammagrafía miocárdica. Dado que la angiografía coronaria suele ser normal, se ha propuesto que estas alteraciones se deben a una alteración microvascular.

Principios aplicables al tratamiento de los pacientes con miocardiopatía de Chagas

El tratamiento de las manifestaciones clínicas de la MCC se basa en gran parte en medidas con las que se ha demostrado que mejoran la supervivencia o la calidad de vida de los pacientes con otras etiologías de la insuficiencia cardíaca o alteraciones del ritmo. Sin embargo, la traslación empírica de las intervenciones terapéuticas de eficacia demostrada en otros contextos a pacientes con MCC puede no ser apropiada, dadas las características fisiopatológicas específicas que se observan en esta enfermedad. Así pues, el abordaje empírico, ampliamente adoptado, no se basa en una evidencia aportada por estudios realizados específicamente en pacientes con MCC.

El tratamiento clínico de la insuficiencia cardíaca congestiva se basa en la restricción del consumo de sodio, diuréticos (generalmente se necesitan dosis diarias altas), digitálicos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y espironolactona (puesto que se incluyó a algunos pacientes con MCC en el ensayo RALES y se cree que este fármaco podría atenuar el proceso fibrótico). El uso de bloqueadores beta se ha visto limitado por la bradicardia y las alteraciones de la conducción pero, cuando el paciente los tolera, estos fármacos (generalmente a dosis más bajas) pueden influir favorablemente en la evolución clínica de la enfer-

medad. El trasplante cardiaco es en la actualidad una alternativa válida para algunos pacientes con una insuficiencia cardiaca incontrolable. A pesar del peligro de que se reactive la infección (lo que generalmente se evita con inmunosupresión de baja intensidad para prevenir el rechazo o con pretratamiento con agentes tripanocidas), los resultados recientes del trasplante cardiaco en pacientes con MCC han sido comparables a los mejores resultados alcanzados en la insuficiencia cardiaca de otras etiologías.

Se recomienda el empleo de amiodarona como tratamiento de primera elección para los pacientes con disritmias ventriculares complejas, en especial cuando hay una disfunción miocárdica significativa. No es infrecuente que la taquicardia ventricular coexista con alteraciones de la conducción avanzadas en diversas áreas cardiacas, y la implantación de un marcapasos puede ser necesaria en estas situaciones. El uso de un cardioversor-desfibrilador implantable se recomienda de forma empírica para determinados pacientes que sobreviven a una parada cardiaca o que presentan taquiarritmias ventriculares sostenidas hemodinámicamente inestables o resistentes al tratamiento. Sin embargo, estos pacientes continúan necesitando un empleo concomitante de amiodarona, y puede que no obtengan finalmente un efecto beneficioso con el dispositivo debido a la aplicación demasiado frecuente de descargas desencadenadas por la alta densidad de salvas de TV.

El marcapasos con estimulación en múltiples localizaciones y la resincronización cardiaca se utilizan probablemente en exceso para el tratamiento de pacientes con MCC, sin que haya ninguna evidencia que respalde su efecto beneficioso. Hay varios motivos de preocupación acerca del empleo de un tratamiento de resincronización cardiaca en la MCC: es probable que la disineria causada por una fibrosis extensa afecte a la resincronización; además, la prolongación del QRS se asocia con frecuencia a un bloqueo de rama derecha del haz y el efecto de la resincronización en esta situación no ha sido bien establecido.

Dada la alta incidencia de fenómenos tromboembólicos en la MCC, se recomienda el empleo de anticoagulantes orales para los pacientes con fibrilación auricular, embolia previa y aneurismas apicales con trombos, incluso en ausencia de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia. Sin embargo, los factores sociales y económicos desfavorables pueden limitar la aplicación de este tratamiento, debido al aumento del riesgo de hemorragias.

La terapia de células madre está actualmente en fase de investigación en los pacientes con MCC, tras los estudios preclínicos preliminares realizados en modelos de ratón que sugirieron un posible

efecto beneficioso, y después de unos pocos estudios observacionales en el ser humano.

El tratamiento etiológico en la MCC establecida se está examinando científicamente en la actualidad en el proyecto BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT)¹⁸. Hasta el 24 de julio de 2009, se ha incluido en el ensayo BENEFIT a unos 1.700 pacientes en Argentina, Bolivia, Brasil y Colombia, y se les ha asignado aleatoriamente y a doble ciego a tratamiento con benznidazol o a placebo. Se realizará un seguimiento durante un periodo medio de 5 años.

Conclusiones

Aunque se han producido avances significativos en la mayor parte de los campos relativos al conocimiento y el control de la enfermedad de Chagas, queda mucho trabajo por hacer después de transcurrido un siglo. En especial, existe una clara necesidad de trabajos de investigación concertados para asegurar un progreso científico más eficaz y constante hacia la obtención de un conocimiento mejor de los aspectos fisiopatológicos y sus consecuencias clínicas y pronósticas. Por ejemplo, en vez de nuevas descripciones de alteraciones del sistema autónomo en nuevos grupos pequeños de pacientes con enfermedad de Chagas (algo que ya hizo una investigación sistemática iniciada a finales de los años sesenta)¹⁹, los investigadores deben intentar responder a la pregunta crucial de si la disautonomía cardiaca tiene una influencia pronóstica en esos pacientes o no. Otro ejemplo de investigación sistemática es la que tiene como objetivo desarrollar nuevas puntuaciones adicionales para la estratificación del riesgo en los pacientes con miocardiopatía de Chagas, pero sin apartarse de lo que ya se ha demostrado claramente que constituyen factores de riesgo pronósticos potentes e independientes²⁰. Por último, se espera el desarrollo de nuevos fármacos más potentes contra *T. cruzi*, ahora que se ha aclarado su genómica y se han diseñado posibles objetivos para el tratamiento tripanocida. Las iniciativas en este sentido parecen actualmente factibles, puesto que una entidad patológica anteriormente limitada a Sudamérica puede pasar a ser ahora un problema de salud pública mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. Bull Soc Path Exotique. 1909;6:304-7.
2. Chagas C, Vilella E. Cardiac form of American trypanosomiasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1922;14:5-61.
3. Aufderheide AC, Salo W, Maden M, Streitz J, Buikstra J, Guhl F, et al. A 9,000-year record of Chagas' disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:2034-9.

4. Adler S. Darwin's Illness. *Br Med J*. 1965;1:1249-50.
5. Dias JC, Prata A, Correia D. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:193-6.
6. Moncayo A, Ortiz-Yanine MI. An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol*. 2006;100:663-77.
7. Pinto AYN, Valente SA, Valente VC, Ferreira-Junior AG, Coura JR. Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:602-14.
8. Levy MZ, Bowman NM, Kawai V, Waller LA, Cornejo del Carpio JG, Cordova Benzaquen E, et al. Chagas disease transmission in periurban communities of Arequipa, Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1822-8.
9. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85.
10. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al; Grupo de Trabajo del II Taller «Enfermedad de Chagas importada, un nuevo reto de Salud Pública». Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:285-93.
11. Rassi A Jr, Dias JCP, Marin-Neto JA, Rassi A. Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart*. 2009;95:524-34.
12. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109-23.
13. Köberle F. Chagas' heart disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol*. 1968;6:63-116.
14. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitologica*. 2007;52:1-12.
15. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med*. 2008;8:510-8.
16. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, Shirani J, Carvalho ACC, Spray DC, et al. Perspectives on *Trypanosoma cruzi* —Induced heart disease (Chagas disease). *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:524-39.
17. Dutra WO, Gollob KJ. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:287-92.
18. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*. 2008;156:37-43.
19. Amorim, DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*. 1982;57 Suppl:48-60.
20. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.