

Enfermedad de Chagas y Células Gliales Entéricas

Chagas Disease and Enteric Glial Cells

Fernando Ochoa-Cortes^a, María Marlene Martínez-Morales^b, Esteban Ramon Franco-Hernández^b, Guadalupe Idalid Hernández-Hernández^b, Marco Antonio Hernández-Bedolla^c, Alma Barajas-Espinosa^d

Abstract:

Chagas disease is caused by *Trypanosoma cruzi*, is the most dangerous American parasitosis and considered underdiagnosed. Transmission mechanisms of the parasite are by contact of vector's feces (triatomine) with broken skin, which defecates after a blood meal. Other mechanisms of transmission are by consuming triatomine-feces contaminated food, blood transfusion, organ transplant, congenital and health work accidents. Long-term, this parasite causes cardiopathies and GI tract compromise that can result in death. Antiparasitic drugs usually work in the acute stage and in parasitemia reactivation, but the chronic stage requires more drastic interventions. Thus, it is imperative search for alternatives that help with the management of this disease. In this review we portray the different sides of the disease and discuss the research advances related to Chagas GI visceropathies.

Keywords:

Trypanosoma cruzi, American Trypanosomiasis, Esophagopathy, Colopathy.

Resumen:

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* y es considerada como la parasitosis más peligrosa en América y se considera subdiagnosticada. La forma de transmisión de este parásito es por contacto de la piel lacerada con las heces de la chinche (triatomino); la cual defeca después de alimentarse de nuestra sangre. También se transmite vía alimentos contaminados con el excremento de la chinche, por donaciones de sangre, por donación o trasplante de órganos, congénita y por accidentes de laboratorio. A largo plazo, este parásito ocasiona cardiopatías y compromiso del tracto digestivo que pueden llevar a la muerte. Los antiparasitarios funcionan en la etapa aguda, o en caso de reactivación de la parasitemia, pero la forma crónica requiere de intervenciones más drásticas, por lo que es imperante la búsqueda de alternativas que coadyuven en el manejo de esta enfermedad. En este documento recorreremos las diferentes facetas de la enfermedad y se discuten avances en investigación en relación a las visceropatías intestinales chagásicas.

Palabras Clave:

Trypanosoma cruzi, Tripanosomiasis Americana, Esofagopatía, Colopatía

Introducción

En 1909, el médico brasileño, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, descubrió por primera vez al parásito causante de la enfermedad, al cual nombró *Trypanosoma cruzi*, e identificó cual era el insecto portador del parásito.¹⁻⁴ Así mismo, se dio un indicio de las alteraciones y síntomas de esta enfermedad, entre las que se encuentran

alteraciones cardíacas, digestivas y del sistema nervioso.¹⁻⁴ En 1928, Hoffman reportó la presencia de *Triatoma dimidiata* en los domicilios veracruzanos. Pero no fue sino hasta 1938 que el doctor Luis Mazzotti reportó los dos primeros casos agudos de esta enfermedad en México^{3,5,6} así como la presencia natural de *T. cruzi* en diferentes especies de triatominos en México.⁵

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-1559-8012>, Email: fernando_ochoa@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-4947-8852>, Email: marco_hernandez@uaeh.edu.mx

^d Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-3961-3280>, Email: alma_barajas@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción: 03/04/2020, Fecha de aceptación: 27/04/2020, Fecha de publicación: 05/07/2020

La enfermedad de Chagas es ocasionada por la presencia del parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*.⁷⁻⁹ Este parásito es portado por vertebrados como son armadillos, marsupiales, roedores, murciélagos, primates, perros y gatos que funcionan como reservorios, así como en vectores intra y peri domiciliarios como la chinche besucona o vinchuca.^{1,9-11} Estos insectos suelen vivir en agujeros de la pared o grietas arriba de las casas generalmente recubiertas de tejas o edificaciones mal construidas tanto en zonas rurales y urbanas y se alimentan de la sangre de personas mientras duermen.^{3,9,11} Cuando un triatomino (chinche) se alimenta de un animal que está contagiado consume, junto con la sangre, al parásito circulante.^{3,4}

Al cumplir 110 años de su descubrimiento, la Organización Mundial de la Salud la ha calificado como una enfermedad reemergente debido a los brotes en diferentes naciones incluyendo países desarrollados de Norte América y Europa,¹² aduciéndose a la globalización y a la gran movilidad que se tiene actualmente por parte de la población en general.^{7,13} México es endémico para la enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, la cual se considera la parasitosis más peligrosa o mortal en América.³ De hecho, esta enfermedad es una de las 14 enfermedades más peligrosas en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{3,13}

La tripanosomiasis americana puede causar serios problemas cardíacos y gastrointestinales y se presenta principalmente en Latinoamérica.^{8,9} En esta parasitosis se distinguen dos fases clínicamente importantes: aguda y crónica. La fase aguda puede pasar desapercibida debido a que es asintomática, o los síntomas son muy leves y poco característicos, en este momento es donde se encuentran circulando por el torrente sanguíneo una gran suma de parásitos.¹⁴ En tanto que la fase crónica se vincula principalmente con problemas cardíacos y gastrointestinales.^{3,9}

1. Tripanosomiasis Americana

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es una parasitosis sistemática, ocasionada por el *Trypanosoma cruzi*. Existen varias formas de transmisión para el humano, siendo la más común a través de la piel lesionada.^{3,6,7,13,15} El parásito se transmite al humano principalmente por contacto con las heces de insectos triatominos que se alimentan de sangre, pican en la piel de las extremidades expuestas, y defecan a un lado de la picadura. Si el excremento está contaminado con el parásito, estos ingresan en el organismo cuando la persona se rasca la picadura y contamina el sitio de la lesión, así como sus manos y posiblemente sus ojos, boca o alguna otra lesión abierta.^{3,6,7,13,15} Una vez en el organismo, los parásitos se desplazan en los vasos sanguíneos, para dispersarse por todo el organismo, arribando a los tejidos y órganos en los que penetra diversos tipos celulares para reproducirse.^{6,16,17} Cabe destacar que también hay otras formas de transmisión, como lo es por ingestión de carne cruda o poco cocida y de alimentos o bebidas contaminadas por insectos infectados, transmisión materno-fetal, donación de sangre, por trasplantes de órganos y otros tejidos no

sanguíneos o por accidentes de laboratorio del personal de salud.^{3,6,13,18}

A pesar de los grandes esfuerzos gubernamentales enfocados a la disrupción del ciclo vital del parásito, en la actualidad se sigue teniendo un gran número de casos a nivel mundial, cifra que oscila en las decenas de millones,^{6,7,13,14} y aun se consideran subdiagnosticados.¹² En zonas endémicas la problemática es un continuum que no se ha logrado erradicar con campañas dirigidas a la prevención y a la vigilancia epidemiológica.^{2,14} En diversas áreas de México, principalmente rurales, la seroprevalencia de anticuerpos contra el parásito está entre el 20 y 30% de la población de estudio.¹⁹ En 2005 un estudio realizado en el Estado de Nuevo León determinó, mediante microscopía óptica y Reacción en Cadena de la Polimerasa, que 31 de 52 triatominos silvestres identificados como *Triatoma gerstaeckeri*, capturados en los nidos de rata de campo (*Neotoma micropus*), fueron positivos a *T. cruzi*, significando una prevalencia de triatominos infectados de casi el 60%.²⁰

Por otra parte, en un estudio realizado en 2002 con donadores de sangre del IMSS en Veracruz, se encontró una seroprevalencia del 0.48% en suero de 420 voluntarios analizados mediante la técnica de ELISA, western blot e IFI, lo que condujo a la conclusión que la transfusión sanguínea es la segunda vía de transmisión de la enfermedad de Chagas.²¹ En otros estudios, también con donadores de sangre mexicanos, se encontró seroprevalencias del 0.2 al 2.8%, siendo el más relevante uno realizado con 64,969 donadores de 18 estados de la república que arrojó una seroprevalencia del 1.5%. Colocando al estado de Hidalgo entre los más afectados con el 2.2%.¹⁹ Cabe señalar que las cifras reportadas en población no donadora van de 0.9 a 1.6%^{22,23}, pero algunos autores las consideran subestimadas¹², destacando la necesidad de trabajo biomédico alternativo que ayude a mitigar la problemática.

2. El agente etiológico

El *Trypanosoma cruzi* es un protozoario flagelado, del orden *Kinetoplastida*, subgénero *Schizotrypanum*.²⁴ El *T. cruzi* pasa por las etapas de amastigote, tripomastigote, epimastigote y tripomastigote metacíclico para completar su ciclo de vida, aunque se reconocen varias etapas intermedias para completar su desarrollo.

El reservorio natural del parásito, está conformado por vertebrados de sangre caliente como armadillos, tlacuaches, roedores, murciélagos y primates silvestres, además de ciertos animales domésticos como perros, gatos e incluso ratas.^{7,13} El *T. cruzi* utiliza dos huéspedes para completar su ciclo vital (Figura 1): un vertebrado, en el cual se multiplica dentro de la célula como amastigote; y un insecto vector, en el que se reproduce en su tubo digestivo como epimastigote.¹⁶ El ciclo de vida del parásito comienza cuando el insecto se alimenta de la sangre de un animal mamífero que se encuentra contaminado o infectado con *tripomastigotes* sanguíneos, los cuales están circulando en la fase aguda de la enfermedad.^{25,26} Estos *tripomastigotes* comienzan una serie de cambios morfológicos mientras se encuentran en el tubo digestivo del triatomino. Pasan a *epimastigotes*,

con capacidad de reproducirse por fisión binaria, que viajan con el contenido intestinal, hasta alcanzar el intestino distal donde se convierten en tripomastigotes metacíclicos, los cuales se excretan con la defecación del insecto inmediatamente después de alimentarse.²⁷ En el momento en que las heces entran en contacto con la piel del animal picado, los tripomastigotes metacíclicos son arrastrados al rascarse e ingresan al torrente sanguíneo por la lesión que deja la picadura o al tocarse la mucosa intacta (oral, nasal o conjuntival).²⁶⁻²⁸ Una vez en el torrente sanguíneo, los tripomastigotes metacíclicos comienzan a infectar diferentes tipos de células nucleadas y se establecen en el citoplasma, donde evolucionan en amastigotes que, después de un corto período rompen las células huésped para así poder ser liberados en la circulación sanguínea y linfática, como tripomastigotes sanguíneos o circulantes, que seguirá tomando nuevas células, para poder reproducirse como amastigotes.^{26,27,29,30} Durante esta etapa (fase aguda) se da una parasitemia alta y existe la probabilidad de una nueva picadura por el insecto, lo que mantiene una alta probabilidad de transmisión. Sin embargo, en la fase crónica, la forma sanguínea del parásito será difícil que se haga evidente.^{25,31}

Es importante notar que *Trypanosoma rangeli* y *Trypanosoma cruzi* son organismos unicelulares que cohabitan en amplias regiones de América, por lo que, comparten vectores (del género *Rhodnius*) y reservorios.³² Ambos son protozoarios flagelados, pero morfológica, biológica y bioquímicamente diferentes. Siendo el *T. cruzi* clínicamente importante como el agente causal de la enfermedad de Chagas y el *T. rangeli* no se considera patógeno para el humano. Por eso es necesaria la identificación y diferenciación precisa de este con el *T. cruzi*.^{6,32} A la fecha, se siguen haciendo estudios para entender la biología de *T. rangeli* y poder tener una epidemiología claramente diferenciada de *T. cruzi*. Pues las investigaciones realizadas en animales experimentales, no han sido suficientes para demostrar la forma intracelular.^{14,32}

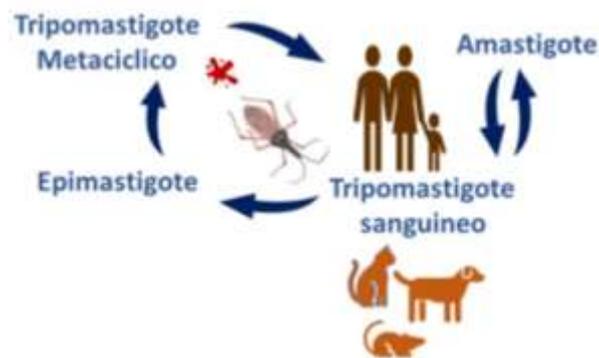


Figura 1. Etapas de desarrollo de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas.

Tripomastigote sanguíneo (altamente infeccioso) es deglutido por el vector (triatomino) al picar al huésped o reservorio en busca de sangre. Los tripomastigotes se convierten a epimastigotes que se alinean y reproducen en el intestino medio del triatómino. Los epimastigotes son arrastrados al intestino distal, donde se convierten en

tripomastigotes metacíclicos (altamente infecciosos) que son excretados con las heces. tripomastigote sanguíneo infecta células del huésped donde pasa a amastigote (fase reproductiva).

3. El vector

Estudios recientes han relacionado a la chinche de cama (*Cimex lectularius*) como posible transmisor del *T. cruzi*.³³ Sin embargo, los triatominos, grupo de insectos artrópodos hematófagos ampliamente distribuidos en el continente americano, siguen siendo considerado el principal vector.^{6,7,13,15,34} Los adultos son fáciles de distinguir a simple vista ya que son de considerable tamaño (20-35mm), mientras que las ninfas en estadio inicial miden unos cuantos milímetros. Este insecto se encuentra escondido durante el día en grietas del suelo, paredes, techo, debajo de la cama, detrás de cuadros, adornos y techumbres; sale por las noches, es atraída por la luz artificial y evacua pocos minutos después de haberse alimentado.³⁵ Todas las especies de triatominos pueden funcionar como vector y transmitir el *Tripanosoma cruzi*, pero los más importantes se agrupan en los géneros *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*.^{7,9,13} En México, entre las especies más importantes se encuentran: *Triatoma dimidiata*, se considera uno de los vectores más importantes en la transmisión de la enfermedad de Chagas, se encuentra ampliamente distribuido en el continente americano. En México se ha reportado en 16 estados, incluido Hidalgo, Colima, Chiapas, Campeche, Estado de México, Guerrero, Guanajuato, Jalisco, Oaxaca, Nayarit, Quintana Roo, Puebla, Tabasco, San Luis Potosí, Yucatán y Veracruz.^{5,35,36} *Meccus longipennis*, se considera propio de México y se distribuye en los estados de Aguascalientes, Colima, Chihuahua, Jalisco, Guanajuato, Nayarit, Michoacán, Zacatecas y Sinaloa.^{37,38} *Meccus mazzottii*, se considera endémico en México, localizándose en los estados de Guerrero, Durango, Michoacán, Jalisco, Oaxaca y Nayarit.^{5,35,36} *Meccus pallidipennis*, se ha identificado como el principal insecto infectado con *T. cruzi* en el estado de Oaxaca⁵, pero también ha sido capturado en los estados de México, Colima, Guerrero, Guanajuato, Morelos, Michoacán, Jalisco, Nayarit, Querétaro, Puebla, Zacatecas y Veracruz.^{5,20,37,39} *Meccus phyllosomus* se ha encontrado en el estado de Oaxaca^{6,14,37}, al igual que *Meccus picturactus*, que también ha sido reportado en Jalisco, Colima y Nayarit.^{15,38} *Triatoma gerstaeckeri* se ha localizado y reportado en el estado de Chihuahua, Coahuila, Hidalgo, San Luis Potosí, Sinaloa, Nuevo León, Tamaulipas, Zacatecas y Veracruz.^{20,35,40} *Triatoma mexicana* ha sido reportado en los estados de San Luis Potosí, Guanajuato e Hidalgo.^{6,14} *Triatoma rubida* ha sido reportado en Baja California, Baja California Sur, Guerrero, Chihuahua, Nayarit, Sonora, Veracruz y Sinaloa.^{6,14} *Dipetalogaster máxima* se encuentra solo en el estado de Baja California Sur desde La Paz hasta Los Cabos, este insecto es el más grande transmisor de la enfermedad de Chagas ya que la hembra y el macho llegan a medir aproximadamente 41-42 mm y 33-35 mm.^{2,5,6} *Panstrongylus rufotuberculatus* este insecto se localiza en los estados de Campeche, Chiapas y Veracruz.^{6,35} *Rhodnius prolixus* ha sido reportado y

localizado en Oaxaca y Chiapas.⁵⁶ Lo que sugiere que el estado de Hidalgo son vectores importantes nativos: *T. dimidiata*, *T. gerstaeckeri* y *T. mexicana*, y cobran relevancia las especies *M. pallidipennis*, *T. rubida* y *P. rufotuberculatus*, por su cercanía geográfica con los estados de México, SLP, Veracruz y Puebla.

4. Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Chagas se presenta en dos etapas: la etapa aguda y la crónica. Esta última se puede subdividir en crónica indeterminada y la crónica determinada o sintomática.

4.1 Etapas

4.1.1 Etapa aguda

Se observa tras un período de incubación de 4 a 10 días cuando la vía de transmisión es transfusional o por trasplante de órganos, pero se puede prolongar por más tiempo, hasta de 2 a 4 meses.^{41,42} En esta etapa el parásito se encuentra en la circulación sanguínea y es altamente infeccioso. Las personas adultas son asintomáticas o con sintomatología inespecífica, generalmente: fiebre, lesiones cutáneas, edema, adenopatías satélites, hepatomegalia y esplenomegalia. Otros síntomas que se pueden presentar son anorexia, astenia, mialgias, cefalea y, en algunas ocasiones, artralgias.^{41,42} En aproximadamente la mitad de las personas infectadas se presentará una lesión de la piel y una inflamación de los párpados de un ojo, característica de la enfermedad de Chagas, por lo que se le denomina "chagoma" y signo de Rhomana, respectivamente.^{2,7,13,43}

4.1.2 Etapa crónica indeterminada

Se presenta aproximadamente en un 70% de los casos; no ocurre daño en órganos blanco y por lo tanto no suelen presentar síntomas el resto de la vida, por lo que se lleva de una forma indeterminada.⁴⁴ En esta etapa las personas no presentan ninguna manifestación clínica, signos en el electrocardiograma, radiografía de tórax u otros estudios de gabinete, pero dan un resultado positivo en los estudios de laboratorio de muestra biológicas.^{18,44} Se estima que el 70 y 80% de los pacientes evolucionará de forma positiva y sin riesgo de daño cardíaco o digestivo.²⁷ Sin embargo, las personas "sin manifestaciones clínicas" aparentes siguen infectadas por el parásito, lo que ocasiona la conservación del ciclo vital del *T. cruzi*.¹⁸

4.1.3 Etapa crónica determinada

Se desarrolla e inicia desde el momento en que la infección se hace presente y se encuentra resuelta la fase aguda. En hasta el 30% de los pacientes que adquieren la enfermedad se puede producir daño cardíaco y en cerca del 10% ocasionar problemas de vísceras huecas, principalmente en el esófago y colon.¹⁸ Esta fase se manifiesta y desarrolla 10 a 30 años posterior a la infección aguda.^{9,45,46} Las personas que presentan la enfermedad de Chagas crónica y un sistema inmunológico debilitado, pueden recaer con una evolución sintomática de la enfermedad.^{31,47} Las manifestaciones clínicas pueden ser casi iguales a la fase aguda, con algunas formas atípicas como la revitalización cerebral que se presenta como masa ocupante, pseudotumor o chagoma; seguido por una

meningoencefalitis con presencia de tripomastigotes en líquido cefalorraquídeo, lo que puede llegar a ser mortal.⁴⁸⁻⁵⁰ Durante la inmunosupresión, los signos y síntomas más significativos son: paniculitis, meningoencefalitis y miocarditis.⁴⁷ Esta etapa es conocida principalmente por anomalías cardíacas, que evolucionan a miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva.^{50,51} Cada año por lo menos del 2 a 5% de los pacientes que se encuentran en esta etapa, desarrollan manifestaciones cardíacas.^{44,50}

4.2 Complicaciones

La presencia crónica del parásito puede acarrear complicaciones graves que pueden conducir a la muerte, siendo la cardiopatía, esofagopatía y colopatía las más habituales (Figura 2).

4.2.1 Cardiopatía chagásica

La cardiopatía en su forma avanzada se presenta en hasta un 30 por ciento de los pacientes infectados con *T. cruzi* tras una evolución natural de la enfermedad de 10-30 años.⁵²⁻⁵⁴ Durante la fase aguda de la infección, un 5-10% de los pacientes muestran una miocarditis de desarrollo rápido hacia una forma complicada de cardiopatía de Chagas.^{3,52,53} Algunos pacientes en la fase crónica de la enfermedad con afectación cardíaca leve, pueden presentar insuficiencia cardíaca aguda tras una parasitemia desencadenada por el uso de inmunosupresores.⁵⁰ La cardiopatía chagásica es una cardiopatía fibrosante con afectación dominante segmentaria de la contractilidad que puede conducir a una arritmia ventricular asociada a bradiarritmias de origen sinusal y/o auriculoventricular.^{8,18,52,55} Se puede manifestar con dolor precordial, generalmente atípico, o puede presentar una cardiopatía isquémica, con presencia de fenómenos tromboembólicos graves.^{8,28,52}

4.2.2 Esofagopatía chagásica

También se le conoce como megaesófago o acalasia del esófago y se presenta con frecuencia antes de los 40 años de edad. En esta complicación de la enfermedad de Chagas, el esófago se muestra alargado y agrandado de manera segmentaria. A nivel celular, hay crecimiento excesivo de las capas musculares y en la mucosa hay una presencia de paraqueratosis causada por la migración celular acelerada en la que desaparece el estrato granuloso y persisten los núcleos en el estrato córneo. También se observa una destrucción de las neuronas parasimpáticas ganglionares, lo que provoca un daño avanzado del acoplamiento motor y una disminución de la capacidad contráctil. Debido a lo anterior, se presenta disfagia (dificultad para comer), odinofagia (dolor al tragar), regurgitación del contenido alimentario, hasta la orofaringe y en consecuencia eructación y ardor estomacal.^{10,52,56,57}

4.2.3 Colopatía chagásica

El megacolon aparece entre los 40 a 50 años con una deficiencia motora del colon, debida a la pérdida de estructuras parasimpáticas intramurales, generalmente en el sigmoides y recto. Clínicamente se manifiesta con distensión abdominal, inflamación, abdomen abultado o prominente por la obstrucción progresiva que dificulta la evacuación.^{3,9,18} Inherente a lo anterior, se puede presentar un endurecimiento progresivo de las heces

(fecaloma), en el recto o en el colon. Que se puede complicar con el desarrollo de un vólvulo u obstrucción debido a la torsión del tracto intestinal; por deficiencia motora, o por el bloqueo intestinal por fecaloma que finalmente puede ocasionar una perforación o rasgado de la pared intestinal.^{9,15}

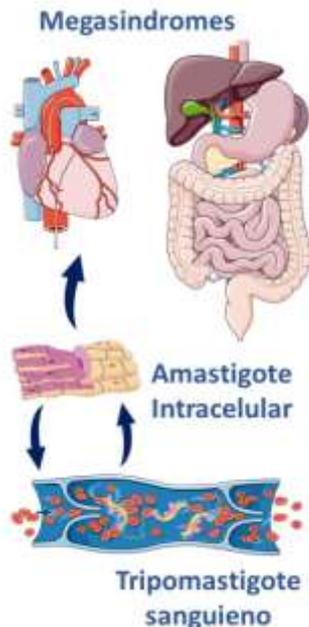


Figure 2. En etapa crónica, el *T. cruzi* causa inflamación y pérdida de la función de corazón, colon y esófago.

El *T. cruzi* para reproducirse cambia a su etapa de epimastigote que, es intracelular obligado, por lo que invade las células nucleadas y posteriormente, cuando las ha sobrepoblado, escapa de ellas matándolas. Entra a circulación sanguínea como tripomastigote y alcanza nuevas células para invadirlas y seguir reproduciéndose. Según el grado de infección se inicia una pérdida de la función, acompañado de un crecimiento anormal del órgano infectado.

5. Diagnóstico

Durante la etapa aguda de la infección se realiza un diagnóstico mediante la búsqueda directa del *T. cruzi* por medio de una exploración en fresco de sangre, en preparaciones teñidas con Giemsa, ya sea en gota gruesa o con métodos de concentración como el strout.^{18,25,54} Otras pruebas serológicas que se utilizan son la inmunofluorescencia indirecta, prueba de ELISA, hemaglutinación indirecta, fijación de complemento y aglutinación directa.^{18,27} En los últimos años también se han utilizado pruebas para la detección de secuencias de ADN satelital y mini círculos del kinetoplasto de *T. cruzi* basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) punto final y tiempo real.^{53,54,58} El xenodiagnóstico es un método que aún se puede utilizar, con el objeto de vigilancia y control sanitario. Esta técnica tiene una sensibilidad del 85-100% en la etapa aguda y de un 20-50% en la etapa crónica.^{18,27,29}

Durante la etapa crónica de la enfermedad es muy importante la revisión del historial epidemiológico y la valoración clínica aunada con los ensayos diagnósticos de laboratorio y gabinete, los cuales dependerán del órgano afectado. Ejemplo de ello son, radiografía, manometría (motilidad), endoscopia^{9,10,18,39,52}, u otros estudios imagenológicos para observar los órganos, su función y estructuras.¹⁰ Una alternativa es el aislamiento de *T. cruzi* mediante cultivos de tejido que puede ayudar a identificar la cepa por el uso de técnica para diferenciar el patrón electroforético, estructura molecular, virulencia y otras propiedades. Utilizando la técnica de PCR, el *T. cruzi* ha sido detectado dentro del músculo cardiaco que ha sido dañado, al igual que se ha encontrado en el encéfalo del paciente.⁵⁹ Los análisis anteriores ayudarán en la elección del tratamiento, que actualmente sigue siendo mayoritariamente paliativo, como el vaciamiento del esófago mediante dilataciones neumáticas, reducción farmacológica de la función del musculo y finalmente la quirúrgica para eliminar la zona de obstrucción o extirpación de la parte afectada, en el caso de esófago y colon.¹⁰

6. Tratamiento

Los pacientes con diagnóstico temprano que han residido poco tiempo con el parásito se benefician en gran medida con los antiparasitarios, evitando contraer daños viscerales graves.⁶⁰⁻⁶² Por lo tanto, es recomendable el uso de compuestos con acción tripanocida tan pronto como se detecta la parasitemia, impidiendo el avance hacia la fase crónica y evitando el compromiso de los órganos blanco.^{18,46,60,62} En la fase crónica el uso antiparasitario es poco efectivo, 10- 50%, pero deseable para dar fin a la progresión de la enfermedad hacia el daño cardiaco o digestivo.^{18,63,64} El uso de antiparasitarios como el Nifurtimox y Benznidazol en etapas crónicas dirigido a la forma intracelular o amastigote tiene una eficacia deficiente (50-60%).^{13,65} El tratamiento con antiparasitarios está contraindicado en mujeres que presenten estado de gravidez, durante la lactancia⁶⁶, o en aquellos pacientes que se encuentran en fases avanzadas que tengan problema cardiaco, renal, respiratorio o hepático, debido al éxito limitado y su alta incidencia de reacciones adversas.^{13,62,67} De igual forma, en pacientes pediátricos, se debe informar sobre las limitaciones y reacciones adversas de los medicamentos.¹⁸

Actualmente, existen varios fármacos con efecto antiparasitario que siguen siendo estudiados; entre estos se incluye: el itraconazol, risedronato, pamidronato, ibandronato y pentamidina, posaconazole, Anfotericine B, entre otros.^{51,61,68,69} Sin embargo, el uso y efectividad de dichos fármacos siguen en validación, por lo que, los únicos fármacos aprobados internacionalmente para el tratamiento de la Tripanosomiasis americana son el benznidazol y el nifurtimox.^{70,71} Para ambos se reporta hasta un 100 % de eficacia, pero su efectividad disminuye de manera directa con el tiempo de infección, por lo que se debe de prescribir tan pronto como se contrae la infección y esta se diagnostica.^{13,72} Una vez comenzado el tratamiento, se le debe dar seguimiento al paciente por varias semanas, con la finalidad de monitorear signos de

intolerancia a los fármacos.^{13,62,67} Debido a su toxicidad, es aconsejable realizar estudios de seguimiento, antes de iniciar el tratamiento, a los 20 días de haber comenzado y después de finalizarlo. Se recomiendan biometría hemática completa, transaminasa glutámico pirúvica y transaminasa Glutámico-Oxalacética, nitrógeno ureico y creatinina, además de evitar bebidas alcohólicas por el riesgo del efecto antabus.^{2,7,13,18}

Benznidazol: Es el tratamiento de elección debido a su efectividad y menores efectos secundarios. En adultos se maneja una dosis de 5-10mg/kg/día dos a tres veces por día por un periodo de 60 días y en individuos que pesan más de 60 kg se debe alargar el tiempo de tratamiento hasta por 90 días^{61,73} para no superar los 300 mg.^{2,13,18,44}

Entre los efectos secundarios se han descrito: náuseas; vómito; anorexia; diarrea; dermatitis; depresión medular; neuropatía periférica cuya frecuencia aumenta con dosis de 8 mg/kg/día por más de 30 días; dermatitis y agranulocitosis ocurren al término del tratamiento y se pueden acompañar de ageusia, o inhibición del sentido del gusto.^{18,26,44,61,73}

Nifurtimox: Es considerado un tratamiento viable por la OMS, pero en países como Canadá se cataloga en estado de investigación y debido a sus efectos secundarios se considera como de segunda elección. Nifurtimox tiene una efectividad 80-90% y se estima que tiene un efecto mayor en el parásito intracelular.^{13,72} Se maneja en dosis de 5-8 mg/kg/día ya sea en adulto o niño, con incrementos graduales para evitar efectos adversos, incluyendo anorexia, neurosis y posibles perturbaciones psíquicas. Por lo tanto, el primer día se da 1/4, al segundo y tercer día se da 1/2 y al cuarto día se da la dosis calculada.^{2,13,18,26,39,61}

7. Prevención

La principal estrategia para prevenir la infección por el *Trypanosoma cruzi* es la interrupción del ciclo de vida.^{2,7,13,15} El propósito principal es evitar la colonización del hogar por los triatominos, ya que estos se han adaptado en gran medida a las rutinas del humano y suelen habitar en escondites intra y peri domiciliarios (Figura 3). Para prevenir la infestación se recomienda mantener el área peri domiciliario limpia de cacharros, material de construcción como rocas y tabiques o maderos y leña u otros enseres de poca utilidad.^{2,7,13,15} Se recomienda deshacerse de dichos materiales o almacenarlos lo más alejado de las áreas de habitación. Los gatos y perros son uno de los principales reservorios domésticos, por lo que se debe tener especial cuidado con las mascotas y llevarlos al veterinario de manera periódica.^{2,43,74} Es difícil controlar a los animales callejeros o silvestres extra domiciliarios que también sirven de reservorio, pero pueden mejorar las condiciones de casa mediante la limpieza de sus patios o corrales, disminuyendo los riesgos para la familia.^{2,6,43} Es importante mencionar que en poblaciones en riesgo puede ser necesario rociar con sustancias piretroides, con actividad insecticida que se aplican a cosechas, plantas de jardín, animales domésticos y humanos; compuestos organofosforados y carbamatos, utilizados principalmente en el control de plagas², muy útiles siempre y cuando sean usados correctamente.^{44,75}

En zonas endémicas, la existencia del insecto en los domicilios familiares comprende el principal peligro de infección, por lo tanto, se debe instruir y concientizar a la población (control físico) para que tome acciones de limpieza de la vivienda cada 15 días, en espacios donde los insectos puedan refugiarse y reproducirse, tales como, detrás de los muebles, debajo de las camas, roperos y detrás de cuadros fotográficos, con la finalidad de prevenir la infestación domiciliar por los vectores.^{2,18} Se recomienda la remoción de techos utilizados para guardar herramientas, leña y materiales de construcción, al menos una vez al mes para evitar la aparición de pequeños roedores e insectos.^{2,18} El almacenamiento y producción agrícola deben estar alejados de la vivienda y evitar la entrada a la vivienda de animales como las gallinas, perros y gatos.^{2,18} La comunidad debe ser instruida para colaborar junto con el personal de salud y reportar la presencia de insectos en las viviendas (Vigilancia comunitaria).^{2,18} Paralelo a ello, se deben hacer estudios entomológicos que confirmen la presencia del tripanosoma en el triatomino para determinar si hay propagación de infección en las comunidades.^{2,18} Para realizar esto, el personal de salud deberá hacer colecta de insectos en áreas en riesgo, evaluar y determinar las medidas de control (Vigilancia por el personal de salud).^{2,18} Se recomienda de igual manera, el control de vectores mediante control químico periódico, cada 6 meses, mediante el uso de insecticidas en los muros internos y externos de cada vivienda y en espacios donde se tenga material almacenado.^{2,18}

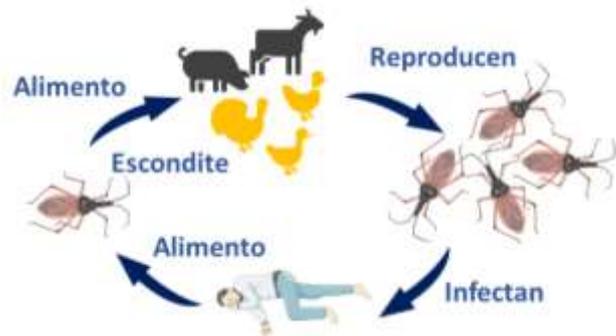


Figura 3. Animales de granja fomentan el desarrollo de colonias del triatomino.

Los triatominos son insectos cosmopolitas que, viven de manera silvestre y se han adaptado fácilmente a los hábitos de vida del humano. Han aprendido a cohabitar en los espacios perimetrales de las viviendas, especialmente en lugares con recovecos donde se pueden esconder durante el día. Es aquí donde cobran gran importancia los animales domésticos como las aves de corral y animales de granja que ayudan a mantener las colonias de triatominos al proporcionarles escondite y una fuente de alimento perdurable. Ahí, los triatominos encuentran las condiciones ideales para reproducirse, lo que aumenta la posibilidad de infección con el *T. cruzi*.

8. Células gliales entéricas en tripanosomiasis americana

Diversos estudios han ahondado desde el entendimiento de la biología y genética del parásito, los vectores y la interacciones huésped-parásito, hasta los mecanismos moleculares de interacción celular y variabilidad genética.⁵⁹ El *Trypanosoma cruzi* posee mecanismos sofisticados para la evasión de la respuesta inmune, por lo que se considera de los parásitos intracelulares más exitosos; no puede ser destruido por el sistema inmune, produce enzimas que le ayudan a invadir diversos tipos celulares para después replicarse.^{57,59,76} Así, aunque los mecanismos proinflamatorios de la infección se han abordado, los mecanismos que maneja el parásito para evadir el sistema inmune en el individuo infectado son complejos y efectivos, por lo que se requiere de intervenciones para el avance positivo en el desarrollo de fármacos y vacunas.^{76,77} Diversas moléculas han sido blanco para la generación de vacunas contra el parásito, incluido Enolatas y Plásmidos de ADN con resultados medianamente positivos al desarrollo de cardiopatía, pero sin reporte de su efecto en colopatía.⁷⁸⁻⁸⁰ Por lo tanto, estudios recientes claman por que aún se requieren de investigación que coadyuve en el manejo en las diferentes etapas de la enfermedad y en el desarrollo de alternativas terapéuticas.^{9,21}

La mayoría de los estudios refieren que las cepas de *T. cruzi* encontradas en México presentan tropismo muscular y uno de ellos las catalogó como 100 % infectivas.²⁴ En un reporte se estableció que en 10 de 60 casos con Tripanosomiasis hubo una asociación a mega vísceras en estados de la costa este de México.⁵ Los pacientes afectados con megaesófago y megacolon (esofagopatía y colopatía) ostentan una sintomatología que deriva del compromiso peristáltico causado por las alteraciones del sistema nervioso entérico (SNE), especialmente del sistema nervioso parasimpático. El SNE, perteneciente al sistema nervioso autónomo, está comprendido por dos plexos nerviosos contenidos dentro de la pared del tracto gastrointestinal: el submucoso y mientérico.⁶³ Este último tiene entre sus funciones la modulación de los movimientos del tubo digestivo mediante una red de distintos tipos de células: neuronales y gliales. Algunos cambios en número o función de estas células conducen a perturbación del movimiento peristáltico, hipertrofia muscular y ensanchamiento de la luz del órgano.^{63,81} Entre las neuronas entéricas se identifican neuronas motoras, interneuronas y neuronas aferentes primarias intrínsecas. En el plexo mientérico tenemos neuronas motoras excitatorias (colinérgicas) e inhibitorias. Estas últimas tienen efecto relajante del tracto gastrointestinal, mediado principalmente por las neuronas nitrérgicas, que ejercen su función a través de la producción de óxido nítrico (NO).^{63,81}

En la enfermedad de Chagas la forma gastrointestinal implica una penetración inflamatoria de los plexos entéricos y la degeneración de las neuronas entéricas; diversos trabajos han relacionado las células entero gliales con las respuestas inflamatorias entéricas. Se observó una correlación de la localización de las células entero gliales con denervación intestinal en pacientes chagásicos con y sin megaesófago e individuos seronegativos.⁸² Los pacientes con megaesófago presentaron una reducción de la peristalsis y una afectación de la deglución, megaesófago con aumento

del lumen e hipertrofia muscular. Microscópicamente, los infiltrados inflamatorios se localizan en las capas musculares como en la capa interna y externa y en el área de los plexos neuronales como el submucoso y mientérico.^{57,83} Se ha demostrado que, durante la enfermedad de Chagas existe un aumento del grosor de la pared del colon, hipertrofia difusa de las células musculares y una mayor deposición de colágeno, lo que indica fibrosis temprana en las áreas dañadas. El recuento de mastocitos aumentó significativamente en las capas musculares.⁸⁴ Utilizando muestras completas de colon para el estudio histopatológico del músculo liso intestinal y la plasticidad de los nervios entéricos se encontró que, en la etapa aguda, todos los animales infectados mostraron lesiones inflamatorias asociadas con parasitismo intenso y difuso en las capas musculares y submucosa con cambios inflamatorios degenerativos intensos y fibras reticulares que sugieren necrosis inflamatoria de las células musculares.⁸⁴ El proceso inflamatorio en colon se ha vinculado directamente con los plexos neuronales.^{85,86} Los pacientes chagásicos con megacolon muestran infiltrado inflamatorio intenso con predominio de células mononucleares vinculado comúnmente con plexos neuronales del colon. Los pacientes chagásicos sin megacolon se evidenciaron con solo un proceso inflamatorio leve y disperso, mientras que en los individuos no infectados no se vio ningún proceso inflamatorio significativo.⁸⁷ En la etapa crónica, el parasitismo es mínimo, con afectación de la arquitectura del plexo mientérico focalizada en las áreas inflamadas con una disminución significativa en el número de neuronas y en la densidad de los haces de nervios intramusculares.⁸⁴ El proceso inflamatorio a largo plazo media el daño neuronal y la denervación intramuscular e intramural, lo que lleva a cambios fenotípicos en las células del músculo liso asociadas con la fibrosis. Dichos cambios estructurales a largo plazo son capaces de representar el mecanismo básico para el desarrollo del megacolon chagásico.⁸⁴ La denervación intestinal se ha asociado a la producción de NO inducida por Interferón gamma⁸⁸ una citoquina proinflamatoria que contribuye en la activación glial.⁸⁹ La infección por *Trypanosoma cruzi* daña algunas clases de neuronas, lo que implica que algunos sistemas de neurotransmisores entéricos particulares pueden verse afectados y, en consecuencia, la capacidad de su acción sobre la función intestinal se reduciría.⁸⁵ Se estima que las lesiones y la muerte neuronal inician temprano en la fase aguda y siguen a través de la fase crónica, lo que lleva a trastornos de la motilidad en el tubo digestivo.^{57,63,85,86} Junto con la denervación observada hay un proceso inflamatorio, que se intensifica durante la fase crónica.⁷⁶

Las lesiones inflamatorias del sistema nervioso entérico se correlacionan con una disminución notable en el número de neuronas.^{86,90} Por otro lado, en estudios recientes se ha propuesto que el uso de aspirina, también conocido como ácido acetilsalicílico (AAS), influye en la patogénesis de la enfermedad.^{81,91,92} Se ha informado que, la utilización de dosis bajas de aspirina en la enfermedad de Chagas crónica parece influir con un aumento en el número de neuronas nitrérgicas y disminuye parcialmente la hipertrofia del esófago, lo que interviene en los tiempos de tránsito intestinal.⁸¹ Por lo

que se propuso usarla como un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de este aspecto de la patología de la enfermedad de Chagas.⁸¹ Además, un estudio en modelo murino demostró que la administración de AAS en animales infectados con *T. cruzi* causaron atrofia de las neuronas del plexo mientérico del colon, atribuyéndole un papel en la mejora de la función intestinal.^{93,94} Paralelo a esto, se ha mostrado que el Selenio o ejercicio moderado ayuda a disminuir la parasitemia y reduce el daño intestinal.⁹⁵⁻⁹⁸ Nuevos y viejos agentes farmacológicos están siendo estudiados, además de nuevas aproximaciones nanotecnológicas para su entrega directa en las células blanco infectadas con el amastigote, la forma más difícil de eliminar y causa directa del daño tisular. Y aunque prometedoros, como el ravuconazol, E5700, CRA-3316, K-777 (inhibidor de la cruzipaina), siguen siendo materia de estudio.^{52,53,62} Finalmente, se considera que en la enfermedad de Chagas, las afectaciones a sistema gastrointestinal en algunas regiones es baja o inexistente, lo que se atribuye a las cepas de *T. cruzi* que afectan la región, el estado nutricional del huésped, etc.^{4,10,52} Sin embargo, se reconoce que existen formas leves de disfunción o alteraciones en la motilidad sin llegar a desarrollar megavisceras, por lo que se estima que tal vez pasen desapercibidas o erróneamente diagnosticadas.^{4,10,52} En el mismo sentido, estudios recientes demostraron que, en todo el tracto gastrointestinal, otros componentes del sistema nervioso entérico responden al proceso inflamatorio, un ejemplo claro son las células entero gliales.^{82,87} Estas células ejercen un papel importante en la conservación del sistema nervioso entérico en el tracto gastrointestinal.^{99,100} Los mecanismos exactos por los cuales las células entero gliales actúan para conservar la homeostasis del tracto gastrointestinal aún no son completamente claros; por otro lado, en datos recientes se han identificado que las células entero gliales son las principales fuentes de factores neurotróficos para el sistema nervioso entérico.^{87,100,101} Interesantemente, algunos estudios indican que, en presencia de sustancias proinflamatorias, una subpoblación de dichas células muestra una expresión mejorada de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y S-100, proteínas marcadoras de las células entero gliales.¹⁰⁰ Estudios anteriores demostraron que la alta expresión de GFAP por las células entero gliales pueden representar un mecanismo para proteger los plexos entéricos contra el proceso inflamatorio o algún tipo de infección.^{87,89,100} En estudios histopatológicos de esófago de humano, se encontró una mayor población de células GFAP y S100B positivas en pacientes seropositivos a *T. cruzi*, y una reducción en los mismos marcadores en megaeosófago; comparado con tejido de pacientes sanos.⁸² Sugiriendo que, las células gliales de mientérico son afectadas diferencialmente en la etapa aguda que en la crónica.¹⁰² Además, existe una correlación entre las áreas denervadas con la disminución de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) y un incremento de Sustancia P en muestras postmortem de esófago de pacientes chagásicos.³⁰ Ambas sustancias regulan directa o indirectamente la función glial en SNC y SNE.^{103,104} Más aún, se ha mostrado neuro regeneración de neuronas VIP y NOS en megacolon,^{103,105} situación que ha sido atribuida a la producción del factor

neurotrófico derivado de parasito (PDNF), el cual se sugiere ayuda también a la evasión de sistema inmune e invasión celular.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Es bien sabido que las células gliales entéricas poseen los mecanismos de reconocimiento a patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP), conformados por los receptores de reconocimiento a patrones (RRP), entre los que se encuentran los receptores tipo Toll.^{89,108,109} Dichos receptores son importantes para la respuesta inmune innata despertada por microorganismo, incluido *T. cruzi*.¹¹⁰ Similarmente en células gliales entéricas de humano se encontró que ante estímulo proinflamatorio, estas células cambian a un fenotipo reactivo, al cual se le ha atribuido un posible efecto detrimental intestinal.^{89,100,111} Sin embargo, no se sabe con certeza su papel en la modulación de este tipo de eventos, o si su activación esté encaminada a restablecer la función intestinal o como un factor protector ante el desbalance causado por la presencia del patógeno.^{89,100,112}

Conclusión. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con enfermedad de Chagas pueden desarrollar disfunción de la motilidad esofágica y colónica como resultado de la degeneración o daño de las neuronas mientéricas. Sin embargo, de 10-30 % de los infectados desarrollan megavisceras y el restante 70% pasan por una fase indeterminada que podría desarrollar cuadros clínicos gastrointestinales no reportados o asociados a otros factores. Se ha sugerido la necesidad de estudios enfocados al entendimiento de los mecanismos celulares que emplean células entéricas gliales para combatir la presencia de patógenos, incluido el *T. cruzi*.^{82,99,100,104,109,113} Las células gliales entéricas o algunos de sus componentes se ven estimulados por la presencia de un agente proinflamatorio.^{89,109} Se ha confirmado que el *T. cruzi* estimula la producción de factores de crecimiento celular que a su vez, estimula la proliferación de neuronas en sistema gastrointestinal.^{82,106,107} En zonas intestinales con menor daño nervioso se ha mostrado también la presencia de redes gliales no comprometidas que podrían estar ejerciendo un efecto protector hacia estas.^{82,87} Evento que podría estar relacionado al estímulo de progenitores neurales con GDNF,^{101,106,112} o la presencia de flora intestinal.^{110,111,114} Por lo que es imperante, estudios que ayuden a esclarecer y determinar el papel de las células gliales ante este fenómeno, las cuales han sido señaladas, por diversos autores, con un papel preponderante y como posible blanco terapéutico en distintos procesos inflamatorios y funcionales del sistema digestivo.^{63,82,89,100}

Contribución de los autores:

MMM-M y ERF-H participaron de manera activa en la búsqueda y revisión de literatura, así como en la escritura del documento, GIH-H y MAH-B participaron en la escritura del documento, FO-C y AB-E participaron de manera activa en la generación de ideas, búsqueda, revisión de literatura y escritura del manuscrito. Todos los autores contribuyeron en la discusión significativa de las ideas plasmadas en el documento.

Conflicto de Intereses:

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento:

Este trabajo fue realizado con fondos otorgado a FO-C por la Secretaría de Educación Pública, a través del Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior, proyecto PRODEP-2019-0053. GIH-H recibió una beca de estudiante bajo el mismo proyecto.

Agradecimientos:

Algunas imágenes fueron adaptadas de Servier Medical Art, <https://smart.servier.com/>, bajo el Creative Commons Attribution 3.0.

Para el manejo de la literatura se utilizó la versión gratuita de Mendeley Cites Add-In Microsoft Word y Mendeley Reference Manager v1.19.4, Copyright © 2020 Mendeley Ltd. (Elsevier Inc., New York, NY, USA).

Referencias:

- Crocchi L, Catalá S MM. Módulo de Actualización. *Editor Científica Univ.* 2002;1-29. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000000155cnt-07-enfermedad-de-chagas-modulo.pdf>.
- Secretaría de Salud Estados Unidos Mexicanos. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2010, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. Diario Oficial de la Federación. México D.F. 1° de junio 2011. *D Of La Fed Mex.* 2011;73. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/vectores/descargas/pdf/nom_032_ssa2_2010_norma_ptev.pdf.
- Rojo-Medina J, Ruiz-Matus C, Salazar-Schettino PM, González-Roldán JF. Enfermedad de Chagas en México. *Gac Med Mex.* 2018;154(5):605-612. doi:10.24875/GMM.18004515
- Salazar-Schettino, Paz María; Bucio-Torres, Martha Irene; Cabrera-Bravo, Margarita; de Alba-Alvarado, Citlalli; Castillo-Saldaña, Diana Rocío; Zenteno-Galindo, Edgar Arturo; Rojo-Medina, Julieta; Fernández-Santos, Nadia Angelica; Perera-Salazar MG. Enfermedad de Chagas en México. *Rev la Fac Med la UNAM.* 2016;59(3):1-16.
- Velasco-Castrejon O, Rivas-Sanchez B. Notes for the history of Chagas Disease in Mexico. *Medigraphic.* 2008;65(enero-febrero):57-79.
- Secretaría de Salud Estados Unidos Mexicanos. Manual De Procedimientos Para La Enfermedad De Chagas En México. *Secr Salud.* 2019:1-109. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/447946/Manual_de_Procedimientos_para_la_Enfermedad_de_Chagas_en_Mexico.pdf.
- CDC. *Parasites - American Trypanosomiasis (Also Known as Chagas Disease);* 2019. <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/index.html>.
- Gascón J, Albajar P, Cañas E, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por Trypanosoma cruzi no es endémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(2):99-106. doi:10.1157/13115545
- Carabarin-Lima, Alejandro; Gonzalez_Vazquez, María Cristina; Rodríguez_Morales, Olivia; Baylon_Pacheco; Lidia; Rosales_Encian; Jose Luis; Reyes_Lopez_Pantonio; AM. Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: An update. *Acta Trop.* 2013;127(2):126-135. doi:https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.04.007
- Werner, Heitmann G. I, Jercic L. MI, et al. Parte II. Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y adolescencia. *Rev Chil Infectol.* 2008;25(3):194-199. doi:10.4067/s0716-10182008000300009
- Coura JR. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102(review):113-122. doi:10.1590/s0074-02762007007500001
- Lopez-Nicolas MM, Ria. Enfermedad de Chagas en Europa Tutor : Mercedes Martínez Grueiro. 2019.
- WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). <https://www.who.int/chagas/en/>. Published 2017.
- Estados Unidos Mexicanos S de S. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento de La Enfermedad de Chagas;* 2015.
- UNAM; 110 años del descubrimiento de la enfermedad de chagas. In: UNAM, ed. *110 Años Del Descubrimiento de La Enfermedad de Chagas.* Mexico: UNAM; 2019:1-161.
- MSAL. Curso sobre enfermedades vectoriales para Agentes Comunitarios y Salud. V:Chagas. *Minist Salud Pres la Nación.* 2010;1:62.
- Wainszelbaum M. Trypanosoma cruzi : Mecanismos reguladores de la metacicloogénesis Universidad de Buenos Aires Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Trypanosoma cruzi : Mecanismos reguladores de la metacicloogénesis. *Univ Granada.* 2012:185.
- Chile M de SG de. Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. *Guía Diagnóstico, Trat y Prevención la Enferm Chagas.* 2010;1(1):1-35. file:///Users/natalia vergaramallegas/Documents/Magister/2do año/Epi 2/info Chagas/_ Documentos-Trypanosoma-Guía_Clinica_Enf_de_Chagas_2011.pdf.
- Monteón-Padilla, Víctor M.; Hernández-Becerril, Nidia; Guzmán-Bracho, Carmen; Rosales-Encina, Jose L.; Reyes-Lopez A. American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) and Blood Banking in Mexico City: Seroprevalence and Its Potential Transfusional Transmission Risk. *Arch Med Res.* 1999;30(5):393-398. doi:https://doi.org/10.1016/S0188-4409(99)00062-4
- Molina-Garza ZJ, Rosales-Encina JL, Galaviz-Silva L, Molina-Garza D. Prevalencia de Trypanosoma cruzi en triatomíneos silvestres de Nuevo León, México. *Salud Pública Mex.* 2007;49(1):37-44. doi:10.1590/S0036-36342007000100006
- Ramos-Ligonio A, Ramírez-Sánchez ME, González-Hernández JC, Rosales-Encina JL, López-Monteón A. Prevalencia de anticuerpos contra Trypanosoma cruzi en donadores de sangre del IMSS, Orizaba, Veracruz, México. *Salud Pública Mex.* 2006;48(1):13-21. doi:10.1590/s0036-36342006000100004
- Velasco-Ccastrejon, Oscar; Valdespino, Jose Luis; Tapia-Conyer, Roberto; Salvatierra, Benito; Guzmán-Bracho, Carmen; Magos, Clementina; Llausas, Alejandro; Gutierrez, Gonzalo; Sepulveda J. Seroprevalencia de la enfermedad de chagas en México. *Salud Pública Mex.* 1992;34(2). doi:https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5487
- Salazar PM, Rojas G, Bucio M, et al. Seroprevalence of Trypanosoma cruzi antibodies and associated risk factors among the population under 18 years of age in Veracruz, Mexico. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2007;22(2):75-82. doi:10.1590/S1020-49892007000700001
- Gómez-hernández C, Rezende-oliveira K, Antônio G, et al. Molecular characterization of Trypanosoma cruzi Mexican strains and their behavior in the mouse experimental model Caracterização molecular de cepas mexicanas de Trypanosoma cruzi e seu comportamento no modelo experimental do camundongo. *Rev da Sociedade Bras Med Trop.* 2011;44(6):684-690.
- Alducin-Télez C, Rueda-Villegas E, Medina-Yerbes I, et al. Prevalencia de serología positiva para Trypanosoma cruzi en pacientes con diagnóstico clínico de miocardiopatía dilatada en el estado de Campeche, México. *Arch Cardiol Mex.* 2011;81(3):204-207.
- Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. Trypanosoma cruzi and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):655-681. doi:10.1128/CMR.00005-11
- Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, et al. Response of Adipose Tissue to Early Infection With Trypanosoma cruzi (Brazil Strain). *J Infect Dis.* 2012;205(5):830-840. doi:10.1093/infdis/jir840
- Alarcón De Noya B, Torres J, Suárez A, et al. Guía para el diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedad de Chagas en fase aguda a nivel de los establecimientos de salud Guideline for diagnosis, evaluation and treatment of acute Chagas Disease for

- health institutions. *Av Cardiol.* 2008;28(4):250-267. http://www.sscardio.org/wp-content/uploads/07_chagas_250-267.pdf.
29. Haberland A, Munoz Saravia SG, Wallukat G, Ziebig R, Schimke I. Chronic Chagas disease: from basics to laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(2). doi:10.1515/cclm-2012-0316
 30. Nascimento, Rodolfo Duarte; Rocha-Martins, Patricia; De Souza-Lisboa, Adre; Jorge-Abad, Sheila; Morais-Da Sielveira, Alexandre Barcelos; D'Avila-Reis D. An imbalance between substance P and vasoactive intestinal polypeptide might contribute to the immunopathology of megaesophagus after Trypanosoma cruzi infection. *Hum Pathol.* 2013;44(2):269-276. doi:<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.020>
 31. Burgos JM, Diez M, Vigliano C, et al. Molecular Identification of Trypanosoma cruzi Discrete Typing Units in End-Stage Chronic Chagas Heart Disease and Reactivation after Heart Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):485-495. doi:10.1086/655680
 32. Cuba C a C. Revisión de los aspectos biológicos y diagnósticos del Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli Review of biological and diagnostic aspects of. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998;31(2):207-220.
 33. Salazar R, Castillo-Neyra R, Tustin AW, Borrini-Mayori K, Náquira C, Levy MZ. Bed bugs (Cimex lectularius) as vectors of Trypanosoma cruzi. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(2):331-335. doi:10.4269/ajtmh.14-0483
 34. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease (2000 : Brasília B, WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease (2000 : Brasília B. Control de la enfermedad de Chagas : segundo informe del comité de expertos de la OMS. 2003.
 35. Salazar Schettino PM, de Haro Arteaga I, Uribarren Berrueta T. Chagas disease in Mexico. *Parasitol Today.* 1988;4(12):348-352. doi:10.1016/0169-4758(88)90004-X
 36. Cruz-Reyes A, Pickering-López JM. Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years - A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(4):345-354. doi:10.1590/S0074-02762006000400001
 37. Goldsmith RS, Zárate RJ, Zárate LG, et al. Clinical and epidemiologic studies of Chagas' disease in rural communities of Oaxaca, Mexico, and an eight-year followup: II. Chila. *Bull Pan Am Health Organ.* 1992;26(1):47-59.
 38. Tobar.Peña AI. "Influencia de variables socioambientales sobre la distribución de triatominos vectores del Trypanosoma cruzi (L) en la Región Sanitaria VII del estado de Jalisco, México. 2016.
 39. Palmezano Diaz, Jorge Mario; Plazas Rey, Lisette Katherine; Rivera Castillo, Karina Esther; Ruedas Rojas VP. Enfermedad de chagas: realidad de una patología frecuente en Santander, Colombia. *Infectologia.* 2015;28(1):81-90.
 40. Cedraz SS, Silva PCC da, Minowa RKY, et al. Características do estudo eletrofisiológico na Doença de Chagas. *Einstein (São Paulo).* 2013;11(3):291-295. doi:10.1590/S1679-45082013000300006
 41. Moretti E, Basso B, Castro I, et al. Chagas' disease : study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(1):53-55. doi:S0037-86822005000100010
 42. Garcia A, Lorca M, Veloso C, Munoz P, Bahamonde MI. Diagnostic Value of Detecting Specific IgA and IgM with Recombinant Trypanosoma cruzi Antigens in Congenital Chagas' Disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52(6):512-515. doi:10.4269/ajtmh.1995.52.512
 43. Polanco-Rodríguez AG, Ruiz-Piña HA, Puerto-Manzano FI. La investigación participativa en niños como herramienta en la promoción de la salud para la prevención de la Enfermedad de Chagas en Yucatán, México. *Rev Biomédica.* 2017;28(3):125-137. doi:10.32776/revbiomed.v28i3.573
 44. Andrade JP de, Marin Neto JA, Paola AAV de, et al. I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica: resumo executivo. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):434-442. doi:10.1590/S0066-782X2011000600002
 45. Abuhid IM, Pedroso ERP, De Rezende NA. Scintigraphy for the detection of myocardial damage in the indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):30-34. doi:10.1590/S0066-782X2010005000064
 46. Bautista-López NL, Morillo CA, López-Jaramillo P, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as diagnostic markers in the progression to Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2013;165(4):558-566. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.001
 47. Tanowitz HB, Machado FS, Jelicks LA, et al. Perspectives on Trypanosoma cruzi-Induced Heart Disease (Chagas Disease). *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(6):524-539. doi:10.1016/j.pcad.2009.02.001
 48. Montgomery SP, Parise ME, Dotson EM, Bialek SR. What Do We Know About Chagas Disease in the United States? *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(6):1225-1227. doi:10.4269/ajtmh.16-0213
 49. Hotez PJ. Neglected Parasitic Infections and Poverty in the United States. Aksoy S, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(9):e3012. doi:10.1371/journal.pntd.0003012
 50. Marin-Neto JA, Simoes MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(5):536-541. doi:10.1590/0037-8682-0028-2013
 51. Pereira PC, Navarro E. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2013;19(1):34. doi:10.1186/1678-9199-19-34
 52. Rosas, Fernando; Venegas, Diego; Cabrales M. *Enfermedad de Chagas.* Primera. (Impresos PF e, ed.). Bogota: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007.
 53. Ferrer E. Artículo de Revisión Biomedicina. Técnicas Moleculares para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. *Univ Oriente, Venez.* 2015;27(3):359-371. doi:ISSN: 1315-0162
 54. Barrera YK, Guevara JM, Pavía PX, et al. Evaluación de las pruebas de PCR TcH2AF-R y S35-S36 para la detección de Trypanosoma cruzi en tejido cardiaco de ratón. *Biomedica.* 2008;28(4):616-626. doi:10.7705/biomedica.v28i4.68
 55. Piña-Vázquez C, Reyes-López M, Ortíz-Estrada G, De La Garza M, Serrano-Luna J. Host-parasite interaction: Parasite-derived and -induced proteases that degrade human extracellular matrix. *J Parasitol Res.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/748206
 56. Fernández R V, De M. Aspectos Clínicos de la enfermedad de Chagas. In: Panamericana OS, ed. *Reunión Conjunta OMS/OPS de in-vestigadores Sobre "Aspectos Clínicos de La Enfermedad de Chagas."* Salvador, Bahia, Brasil; 1974:141-158.
 57. Zhang L, Tarleton RL. Parasite Persistence Correlates with Disease Severity and Localization in Chronic Chagas' Disease. *J Infect Dis.* 1999;180(2):480-486. doi:10.1086/314889
 58. Rahhal, M.; Herlei, T.; Albarenque, F.; Zubieta M. Validación analítica de una PCR cuantitativa en tiempo real para la detección de ADNSat de Trypanosoma cruzi: cálculo de la precisión, linealidad y límite de detección. In: *11o Jornadas Científicas y de Gestión, Hospital El Cruce.*
 59. Monteon, Victor M.; Furuzama-Carballeda, Janette; Alejandre-Aguilar, Ricardo; Aranda-Frausto, Alberto; Rosales-Encina, Jose I.; Reyes PA. American Trypanosomiasis: In Situ and Generalized Features of Parasitism and Inflammation Kinetics in a Murine Model. *Exp Parasitol.* 1996;83:267-274.
 60. Geurts N, Opendakker G, Van den Steen PE. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in protozoan parasitic infections. *Pharmacol Ther.* 2012;133(3):257-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.11.008
 61. Rassi A, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):275-291. doi:10.1016/j.idc.2012.03.002
 62. Romero EL, Morilla MJ. Nanotechnological approaches against Chagas disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(4-5):576-588. doi:10.1016/j.addr.2009.11.025
 63. Gallego D, Mañé N, Gil V, Martínez-Cutillas M, Jiménez M. Mecanismos responsables de la relajación neuromuscular en el tracto gastrointestinal. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2016;108(11):721-731. doi:10.17235/reed.2016.4058/2016
 64. Jimenez V, Kemmerling U, Paredes R, Maya JD, Sosa MA, Galanti N. Natural sesquiterpene lactones induce programmed cell death in Trypanosoma cruzi: A new therapeutic target? *Phytomedicine.* 2014;21(11):1411-1418. doi:10.1016/j.phymed.2014.06.005
 65. Apt B, W, Heitmann G, I, Jercic L, MI, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento

- antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chil Infectol.* 2008;25(5):384-389. doi:10.4067/s0716-10182008000500013
66. Laura BG, Vanesa NM, Mireia CB, Fernando MD, Silvia GB. Enfermedad de Chagas y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(3):162-168. doi:10.4067/s0717-75262011000300005
67. Bahia MT, De Figueiredo Diniz LDF, Mosqueira VCF. Therapeutical approaches under investigation for treatment of Chagas disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(9):1225-1237. doi:10.1517/13543784.2014.922952
68. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):55-68. doi:10.1016/j.actatropica.2009.10.023
69. Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Evaluation of benznidazole treatment combined with nifurtimox, posaconazole or AmBisome® in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(6):527-532. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.08.002
70. Perez CJ, Lymbery AJ, Thompson RCA. Chagas disease: the challenge of polyparasitism? *Trends Parasitol.* 2014;30(4):176-182. doi:10.1016/j.pt.2014.01.008
71. Abad-Franch F, Ferraz G, Campos C, et al. Modeling Disease Vector Occurrence when Detection Is Imperfect: Infestation of Amazonian Palm Trees by Triatomine Bugs at Three Spatial Scales. Gürtler RE, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(3):e620. doi:10.1371/journal.pntd.0000620
72. Drugbank. nifurtimox. 2020. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB11820>.
73. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1899-1908. doi:10.1056/NEJMoa1313122
74. Mexicana R. *Trypanosoma cruzi*: Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab.* 2004;51(4):205-219.
75. Zeledón R, Ponce C. A skin test for the diagnosis of Chagas's disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1974;68(5):414-415. doi:10.1016/0035-9203(74)90164-3
76. Cruz Reyes A, Luis Rosales Encina J. *Trypanosoma cruzi* Infection: Mechanisms of Evasion of Immune Response. In: IntechOpen, ed. *Biology of Trypanosoma Cruzi.* 1st ed. IntechOpen; 2019:1-13. doi:10.5772/intechopen.84359
77. Herrera-Mayorga V, Lara-Ramírez EE, Chacón-Vargas KF, et al. Structure-based virtual screening and in vitro evaluation of new trypanosoma cruzi cruzain inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1-13. doi:10.3390/ijms20071742
78. Arce-Fonseca M, González-Vázquez MC, Rodríguez-Morales O, et al. Recombinant enolase of *Trypanosoma cruzi* as a novel vaccine candidate against Chagas disease in a mouse model of acute infection. *J Immunol Res.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/8964085
79. Rodríguez-Morales O, Pérez-Leyva MM, Ballinas-Verdugo MA, et al. Plasmid DNA immunization with *Trypanosoma cruzi* genes induces cardiac and clinical protection against Chagas disease in the canine model. *Vet Res.* 2012;43(1):2-11. doi:10.1186/1297-9716-43-79
80. Rodríguez-Morales O, Carrillo-Sánchez SC, García-Mendoza H, et al. Effect of the plasmid-DNA vaccination on macroscopic and microscopic damage caused by the experimental chronic trypanosoma cruzi infection in the canine Model. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/826570
81. Massocatto CL, Martins Moreira N, Muniz E, et al. Treatment with low doses of aspirin during chronic phase of experimental Chagas' disease increases oesophageal nitreergic neuronal subpopulation in mice. *Int J Exp Pathol.* 2017;98(6):356-362. doi:10.1111/iep.12259
82. Nascimento RD, de Souza Lisboa A, Fujiwara RT, et al. Characterization of enteroglia cells and denervation process in chagasic patients with and without megaesophagus. *Hum Pathol.* 2010;41(4):528-534. doi:10.1016/j.humpath.2009.05.018
83. Martins PR, Nascimento RD, dos Santos AT, de Oliveira EC, Martinelli PM, d'Avila Reis D. Mast cell-nerve interaction in the colon of *Trypanosoma cruzi*-infected individuals with chagasic megacolon. *Parasitol Res.* 2018;117(4):1147-1158. doi:10.1007/s00436-018-5792-z
84. Campos CF, Cangussú SD, Duz ALC, et al. Enteric neuronal damage, intramuscular denervation and smooth muscle phenotype changes as mechanisms of Chagasic megacolon: Evidence from a long-term murine model of tripanosoma cruzi infection. *PLoS One.* 2016;11(4):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0153038
85. Da Silveira ABM, D'Avila Reis D, De Oliveira EC, et al. Neurochemical coding of the enteric nervous system in chagasic patients with megacolon. *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2877-2883. doi:10.1007/s10620-006-9680-5
86. da Silveira ABM, Lemos EM, Adad SJ, Correa-Oliveira R, Furness JB, D'Avila Reis D. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. *Hum Pathol.* 2007;38(8):1256-1264. doi:10.1016/j.humpath.2007.01.020
87. da Silveira ABM, Freitas MAR, de Oliveira EC, et al. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglia cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients. *Hum Pathol.* 2009;40(2):244-251. doi:10.1016/j.humpath.2008.04.025
88. Arantes RME, Marche HFF, Bahia MT, Cunha FQ, Rossi MA, Silva JS. Interferon-γ-Induced Nitric Oxide Causes Intrinsic Intestinal Denervation in *Trypanosoma cruzi*-Infected Mice. *Am J Pathol.* 2004;164(4):1361-1368. doi:10.1016/S0002-9440(10)63222-1
89. Liñán-Rico A, Turco F, Ochoa-Cortes F, et al. Molecular Signaling and Dysfunction of the Human Reactive Enteric Glial Cell Phenotype: Implications for GI Infection, IBD, POI, Neurological, Motility, and GI Disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8). doi:10.1097/MIB.0000000000000854
90. Machado EMM, Camilo Júnior DJ, Pinheiro SW, et al. Morphometry of Submucous and Myenteric Esophageic Plexus of Dogs Experimentally Reinfected with *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(4):545-548. doi:10.1590/S0074-02762001000400017
91. Massocatto MCL, Moreira NM, Muniz E, et al. Aspirin prevents atrophy of esophageal nitreergic myenteric neurons in a mouse model of chronic Chagas disease. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-8. doi:10.1111/dote.12449
92. Oda JY, Belém MO, Carlos TM, et al. Myenteric neuroprotective role of aspirin in acute and chronic experimental infections with *Trypanosoma cruzi*. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-13. doi:10.1111/nmo.13102
93. Souza NDD, Belin BS, Massocatto CL, et al. Effect of acetylsalicylic acid on total myenteric neurons in mice experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(2):e20180389. doi:10.1590/0001-3765201920180389
94. Maifirino LBM, Liberti EA, Watanabe IS, De Souza RR. Morphometry and acetylcholinesterase activity of the myenteric neurons of the mouse colon in the chronic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(5):721-725. doi:10.4269/ajtmh.1999.60.721
95. Pereira de Souza, Andrea; Sieberg, Ryan; Li Hua; Cahill, Hannah R.; Zhao, Dazhi; Araujo-Jorge, Tania C; Tanowitz, Herbert B.; Jelicks LA. The role of selenium in intestinal motility and morphology in a murine model of *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res.* 2010;106(6):1293-1298. doi:10.1007/s00436-010-1794-1
96. Moreira NM, Santos FDN, Toledo MJDO, et al. Moderate physical exercise reduces parasitaemia and protects colonic myenteric neurons in mice infected with trypanosoma cruzi. *Int J Exp Pathol.* 2013;94(6):426-435. doi:10.1111/iep.12049
97. Moreira NM, De Moraes SMF, Dalálio MMO, Gomes ML, Sant'Ana DMG, De Araújo SM. Moderate physical exercise protects myenteric metabolically more active neurons in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Dig Dis Sci.* 2014;59(2):307-314. doi:10.1007/s10620-013-2901-9
98. Moreira NM, Zanoni JN, de Oliveira Dalálio MM, de Almeida Araújo EJ, Braga CF, de Araújo SM. Physical exercise protects myenteric neurons and reduces parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. *Exp Parasitol.* 2014;141(1):68-74. doi:10.1016/j.exppara.2014.03.005
99. Barcelos Morais Da Silveira A, De Oliveira EC, Neto SG, et al.

- Enteroglia cells act as antigen-presenting cells in chagasic megacolon. *Hum Pathol.* 2011;42(4):522-532. doi:10.1016/j.humpath.2010.06.016
100. Ochoa-Cortes F, Turco F, Lina-Rico A, et al. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2). doi:10.1097/MIB.0000000000000667
101. McKeown SJ, Mohsenipour M, Bergner AJ, Young HM, Stamp LA. Exposure to GDNF Enhances the Ability of Enteric Neural Progenitors to Generate an Enteric Nervous System. *Stem Cell Reports.* 2017;8(2):476-488. doi:10.1016/j.stemcr.2016.12.013
102. Nogueira-Paiva NC, da Fonseca KS, de Vieira PMA, et al. Myenteric plexus is differentially affected by infection with distinct *Trypanosoma cruzi* strains in Beagle dogs. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(1):51-60. doi:10.1590/0074-0276130216
103. Fung C, Boesmans W, Cirillo C, Foong JPP, Bornstein JC, Berghe P Vanden. VPAC receptor subtypes tune purinergic Neuron-to-Glia communication in the Murine submucosal plexus. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(April):1-16. doi:10.3389/fncel.2017.00118
104. Marpegan, Luciano; Krall, Thomas J.; Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide entrains circadian rhythms in astrocytes. *J Biol Rhythms.* 2009;24(2):135-143. doi:10.1177/0748730409332042. Vasoactive
105. Moreira, Milena Dionizio; Brehmer, Axel; Chavez de Oliveira, Enio; Neto, Salustiano Neto; Luquetti, Alejandro O.; Lacerda-Bueno, Liliana; Toshio-Fujimara, Ricardo; Riveiro de Freitas, Michelle Aparecida; Morais da Silveira AB. Regenerative process evaluation of neuronal subclasses in chagasic patients with megacolon. *Hum Pathol.* 2013;74(2):181-188. doi:https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.012
106. Weinkauff C, Pereiraperrin M. *Trypanosoma cruzi* promotes neuronal and glial cell survival through the neurotrophic receptor TrkC. *Infect Immun.* 2009;77(4):1368-1375. doi:10.1128/IAI.01450-08
107. Chuenkova M V., Pereira Perrin M. *Trypanosoma cruzi*-Derived Neurotrophic Factor: Role in Neural Repair and Neuroprotection. *J Neuroparasitology.* 2010;1:1-6. doi:10.4303/jnp/n100507
108. Brun P, Gobbo S, Caputi V, et al. Toll like receptor-2 regulates production of glial-derived neurotrophic factors in murine intestinal smooth muscle cells. *Mol Cell Neurosci.* 2015;68:24-35. doi:10.1016/j.mcn.2015.03.018
109. Turco F, Samelli G, Cirillo C, et al. Enteroglia-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut.* 2014;63(1):105-115. doi:10.1136/gutjnl-2012-302090
110. Rodrigues MM, Oliveira AC, Bellio M. The immune response to *Trypanosoma cruzi*: Role of toll-like receptors and perspectives for vaccine development. *J Parasitol Res.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/507874
111. Kimono D, Sarkar S, Albadrani M, et al. Dysbiosis-associated enteric glial cell immune-activation and redox imbalance modulate tight junction protein expression in gulf war illness pathology. *Front Physiol.* 2019;10(OCT):1-24. doi:10.3389/fphys.2019.01229
112. Von Boyen GBT, Schulte N, Pflüger C, Spaniol U, Hartmann C, Steinkamp M. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:2-8. doi:10.1186/1471-230X-11-3
113. Ochoa-Cortes F, Liñán-Rico A, Jacobson KA, Christofi FL. Potential for developing purinergic drugs for gastrointestinal diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7). doi:10.1097/MIB.0000000000000047
114. Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, et al. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron.* 2015;85(2):289-295. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.037