

Dirección General de Epidemiología.
Dirección de Vigilancia Epidemiológica.

Vigilancia de Enfermedad de Chagas

Guía para el Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de Enfermedad de Chagas en fase Aguda a nivel de los Establecimientos de Salud PRIMERA EDICIÓN

Mayo 2010.

Autores

Dirección de Epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (DE-MPPS)

- Fátima Garrido
- Lavinia Rivas
- Julio Córdova
- Luíís Montiel

Dirección General de Salud Ambiental del MPPS (DGSA-MPPS)

- Guillermo Luces
- Marjorie Mendoza
- Leyda Celis

Direcciones de Salud de la Alcaldía Mayor de Caracas (DS-AMC) y del Estado Miranda

- Blanca Márquez
- Rafael Borges
- Carmen Yáñez
- Raiza Ruiz
- Cristina Sifontes
- William Freites
- Manuel Paiva
- Yaneth Acevedo
- Oswaldo Godoy

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (INHRR)

- Santos Hinojosa

Instituto Municipal de Cooperación y Atención de la Salud, de la Alcaldía del Municipio Chacao- Salud Chacao (IMCAS)

- Amalia García
- Manuel Garrido
- José Rafel Gonzalez
- Sofia Brunnicelli
- Karen Malavé
- Yelitza Guzmán
- Liliana Vergara
- Yolanda Gonzalez

Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela (IMT-UCV)

- Belkisyolé Alarcón de Noya
- Laura Naranjo
- Ivan Mendoza
- Oscar Noya G
- Jaime R. Torres
- Raiza Ruiz
- Jhon Ossenkopp
- Salha Abdul
- José Antonio Suarez
- Zoraida Diaz
- Juan Marquez
- Julio Castro

Organización Panamericana de la Salud

- Renato Gusmão

Servicios de Pediatría e Infecciosas Pediátricas y del Adulto y Ambulatorio del Hospital Universitario de Caracas.

- Armando Martín
- Humberto Gutiérrez
- Eduardo Villarroel

Índice

Introducción

- I. Enfermedad de Chagas
 - Epidemiología
 - Vías de transmisión
 - Clasificación Clínica
 - Diagnóstico
- II. Fase Aguda de la Enfermedad de Chagas.
- III. Vigilancia de la Enfermedad de Chagas. Componente: Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de Casos en fase aguda de la enfermedad.
 - A. Objetivos
 - B. Actividades
 - C. Estrategias
 - D. Ámbito y alcance de aplicación
 - E. Definiciones operativas
 - F. Responsabilidades
 - G. Duración
- IV. Pautas para Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de Casos de Enfermedad de Chagas en la fase aguda.
 - A. Detección de casos sospechosos
 - B. Diagnóstico etiológico
 - C. Investigación de T. Cruzi en gota gruesa para vigilancia de malaria.
 - D. Investigación de casos y brotes.
 - E. Notificación epidemiológica de casos.
 - F. Manejo y tratamiento de casos.
 - G. Seguimiento y Control.
- V. Flujograma de manejo de casos
- VI. Ficha epidemiológica de Casos de Enfermedad de Chagas en fase Aguda.
- VII. Bibliografía consultada.

Introducción

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, ubicada en la categoría B57 de la CIE-10, es una enfermedad producida por la infección con *Trypanosoma cruzi*, parásito unicelular que se transmite a través de triatominos, insectos hematófagos, que pueden compartir la vivienda con el hombre y **o cohabitar con** mamíferos domésticos y silvestres.

Esta enfermedad es endémica desde México hasta la Argentina, estimándose unas 16.000.000 de personas infectadas.

La enfermedad **frecuentemente** transcurre silenciosamente; el paciente, el personal de salud y la población en general pueden ignorar su existencia tanto en el período crónico como en el período agudo, debido a la ausencia de síntomas y signos que demanden atención médica.

En consecuencia, si no se piensa en la enfermedad, esta puede transcurrir libremente y solo detectarse cuando los daños fisiopatológicos provocados se tornan irreversibles.

Esta situación se describe en numerosos ámbitos de las Américas y a pesar de que la infección por *T. cruzi* constituye un importante problema, una gran proporción de los **infectados**, que son aproximadamente unos 17.000.000 en el continente, son desconocidos; a pesar de los avances de conocimiento en materia de diagnóstico y manejo de la infección/enfermedad de Chagas.

Atendiendo a la gravedad de la Enfermedad de Chagas como problema de salud pública en América, la Organización Mundial de la Salud, aprobó como resolución N° 14 de la 51ª Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en el año 1998, la meta de “eliminación de la enfermedad de Chagas para el año 2010”.

En Venezuela, la Enfermedad de Chagas se considera como un problema de riesgo para aproximadamente 6 millones de personas que viven en 198 municipios de 14 entidades federales, dentro de un territorio de 101.488 Km²; que incluye entre los estados más afectados a Trujillo, Lara, Portuguesa y Barinas, debido a sus características geográficas de pie de monte, con zonas cafetaleras y viviendas de bahareque y paja, que facilitan la infestación por triatominos como son el *Rhodnius prolixus*, *Triatoma maculata* y *Panstrongylus geniculatus*, vectores de la enfermedad.

El principal vector intradomiciliario en Venezuela, es el *Rhodnius prolixus* que puede ser encontrado en 22 estados y en el distrito capital.

Existen alrededor de 10 especies de palmas que albergan triatominos en ambientes naturales y que probablemente contribuyen en los procesos de domiciliación.

La prevalencia de la enfermedad de Chagas en Venezuela ha **disminuído** desde aproximadamente 45% en los años 50 a menos del 10% en la década del 90, debido fundamentalmente a la aplicación de insecticida y el mejoramiento de las viviendas.

Los estados con mayores tasas de prevalencia para el período de 1992-2000 son Carabobo (35,7%), Lara (15,8%), Anzoátegui (9,9%), Portuguesa (9,7%), Táchira (9,5%) y Cojedes (8,9%).

En el año 2000, el índice de seroprevalencia nacional fue de 8,3%, predominando en las regiones occidental y central y el índice de seroprevalencia en los menores de 10 años que para los años 96 al 99 se mantenía por debajo de 1%, aumento a 1%, lo que significa aumento en la transmisión entre la población que no había nacido cuando la prevalencia de esta enfermedad era elevada.

Los indicadores entomológicos de infestación a *Rhodnius prolixus* han venido ascendiendo, de un índice casa de 0,7% en 1990 a 5,2% en el año 2000, este último es el más alto de la década.

Asimismo los índices parasitológicos presentan un incremento notable en este período, de un índice de infección casa a *Trypanosoma cruzi* de 0,04 a 0,5% (**indicador inusual pero ilustrativo**), lo que está acorde con el mayor índice de seroprevalencia en los menores de 10 años.

En el marco de esta situación epidemiológica, se detecta en el mes de diciembre 2007 un brote de tripanosomiasis americana aguda o Enfermedad de Chagas agudo en el municipio Chacao del estado Miranda, debido a transmisión por alimentos; evidencia que presupone la transmisión activa del *T. cruzi* al ser humano en la zona urbana, por cualquiera de sus formas habituales de transmisión.

La detección de un brote de chagas agudo por transmisión oral en un estado fundamentalmente urbano plantea la necesidad de ampliar las acciones de

vigilancia en la lucha antichagásica a todo el territorio nacional, considerándolo como área endémica debido a las evidencias de colonización de domicilios y peridomicilios por triatomíneos con infección tripanosómica.

Esta ampliación de actividades de vigilancia incluye alertar al personal de salud y a la población a estar atentos a la probabilidad de ocurrencia y por tanto al diagnóstico de enfermedad de Chagas agudo por diferentes formas de transmisión, que van más allá del mecanismo vectorial tradicionalmente descrito y que incluyen otras formas de transmisión vectorial como la oral a partir del consumo de alimentos contaminados con heces de triatomíneos infectados o por otras formas de transmisión no vectorial descritas (congénita, transfusional, ocupacional) y que incluye a toda la población, recién nacidos y embarazadas.

Aunque la transmisión de *T. cruzi* no es eliminable porque se trata de una zoonosis que cuenta con un amplio ciclo silvestre; sí es eliminable la transmisión vectorial doméstica, vertical y transfusional, mediante la interrupción de la transmisión de vectores, **tamizaje diagnóstico a embarazadas y diagnóstico y tratamiento de recién nacidos infectados** y el examen sistemático de los donantes de sangre, **respectivamente**.

Para ello es insuficiente basar las actividades de prevención únicamente en la vigilancia entomológica; en consecuencia, es necesario incluir como componente de las acciones de prevención y control: la vigilancia y notificación obligatoria de casos agudos; por la repercusión que tienen en las acciones de detección de focos. La vigilancia de casos crónicos no conduce a la introducción de acciones de prevención debido a que cuando se conocen, su inicio se remonta a una situación pasada, con una historia de más de 10 años anteriores.

La vigilancia epidemiológica de casos agudos de tripanosomiasis americana permite el fortalecimiento de las medidas de prevención y control al detectar focos activos domiciliarios de transmisión y/o nuevas áreas de transmisión chagásica. Además, la vigilancia epidemiológica de formas agudas impacta la cronicidad de la enfermedad al permitir el diagnóstico oportuno y por tanto garantizar el acceso a tratamiento.

El alerta sanitaria nacional genera en el personal de salud la obligación de considerar en cuadros clínicos de síndrome febril prolongado de origen desconocido, el diagnóstico de tripanosomiasis aguda y por tanto la solicitud

del examen hematológico para pesquisar la presencia de *T. cruzi*, parásito de la enfermedad de Chagas.

En consecuencia, la vigilancia epidemiológica de casos agudos de enfermedad de Chagas constituye un componente fundamental en la prevención y control porque orienta las acciones de vigilancia y control entomológico, de reservorios y ambiente, de tal manera que los casos agudos detectados deben ser considerados como casos centinelas que desencadenan las acciones de investigación y control.

En este sentido, el Ministerio del Poder Popular para la Salud a través de la Dirección General de Epidemiología / Dirección de Vigilancia Epidemiológica pone a disposición del personal de salud la presente Guía que contiene un conjunto de pautas técnicas y operativas que deben sumarse a las actividades cotidianas de los servicios de salud para la Detección y Manejo de Casos de Chagas Agudo para complementar las acciones de prevención y control de la Enfermedad de Chagas.

Estas pautas definen los criterios y condiciones para la detección, diagnóstico, notificación epidemiológica, investigación y tratamiento de personas con Chagas agudo en todos los servicios del sistema público nacional de salud producto de la participación de diferentes instituciones involucradas en aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y de farmacovigilancia.

En la estructura de esta guía se introduce una revisión general sobre características epidemiológicas de la enfermedad y de la fase aguda, seguidas de los aspectos técnicos y operativos relacionados con la vigilancia de la Enfermedad Aguda de Chagas en los establecimientos de salud.

I. Enfermedad de Chagas.

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana, descubierta en Brasil, en el año de 1909, por el Dr. Carlos Justiniano Riveiro das Chagas en Brasil es endémica en la mayoría de los países latinoamericanos, donde constituye un serio problema de salud pública, con unas 20 a 25 millones de personas infectadas con el parásito y unas 6 a 8 millones de ellos con alguna manifestación clínica de la forma crónica de la enfermedad.

Epidemiología

El hombre y más de 150 especies de animales domésticos y salvajes (cánidos, felinos, roedores, marsupiales, edentados y quirópteros) actúan como reservorios del parásito a partir de los cuales se infecta el vector; y de ser primitivamente una zoonosis causada por *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *cruzi*, que inicialmente se transmitía principalmente entre pequeños mamíferos salvajes, pasó a los animales domésticos y a los seres humanos a través de triatomíneos, insectos del orden Hemiptera, Reduviidae, subfamilia Triatominae, principalmente los géneros *Rhodnius*, *Triatoma* y *Panstrongylus*; vectores ampliamente distribuidos en regiones tropicales y subtropicales en el continente americano desde el sur de los estados Unidos de América hasta el sur de Chile y Argentina. De esta manera, ocurren ciclos domiciliarios en el cual la participación humana es fundamental y ciclos silvestres con exclusión total del hombre en la cadena epidemiológica.

Los triatomíneos colocan hasta 300 huevos durante toda su vida que tiene una duración aproximadamente de 400 días, según la especie que se considere, y se desarrollan a través de 5 estadios ninfales (ninfas I; II; III; IV y V) desde el huevo hasta alcanzar el estado adulto. Son insectos hematófagos obligados y chupan sangre desde el estadio I, contagiándose con *T. cruzi* desde un animal o humano infectado y una vez en el insecto, el *T. cruzi* permanece en su intestino de por vida.

Vías de Transmisión.

La principal vía de transmisión es la vectorial, que se estima en más del 80% de los casos conocidos, en áreas tradicionalmente endémicas y en nuevas áreas, explicando la mayoría de las 200,000 nuevas infecciones que ocurren anualmente en América Latina, de acuerdo a la incidencia estimada para el año 2000.

La transmisión vectorial se realiza indirectamente, por el contacto de la materia fecal con parásitos, ya sea con el orificio de la piel producido por la picadura del triatomíneo para succionar sangre, por escoriaciones de la piel o por el depósito de heces sobre mucosas del huésped. Otra vía de transmisión vectorial posible es la transmisión oral descrita desde la década de 1960, en casos aislados y en forma de brotes.

Sin embargo, existen otras vías como la transfusión sanguínea, transmisión congénita, trasplante de órganos y la relacionada con accidentes de laboratorio u ocupacionales en trabajadores de la salud.

Clasificación Clínica

La enfermedad de Chagas evoluciona en tres fases: aguda, indeterminada y crónica; cada una de ellas con características clínicas y criterios diagnósticos y terapéuticos diferentes.

La Fase Aguda se inicia al momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías y dura entre 2 y 4 meses. Se caracteriza por presentar positividad en los estudios parasitológicos directos en sangre y los síntomas son inespecíficos.

La Fase Indeterminada corresponde a la etapa que sigue a la fase aguda y comienza cuando la parasitemia se vuelve indetectable por los métodos parasitológicos directos. Será forma indeterminada cuando no presenta síntomas ni signos de lesión visceral clínicamente evidentes con electrocardiograma y estudio radiológico de tórax y aparato digestivo normales.

La fase indeterminada puede durar toda la vida, o derivar en un 20 a 30% de los infectados a la fase crónica en la cual al cabo de 15 a 20 años aparece alguna manifestación orgánica cardíaca, digestiva, mixta o neurológica.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de la Enfermedad de Chagas se basa en la: clínica, epidemiología y laboratorio.

Para el diagnóstico de laboratorio, los exámenes adecuados dependen de la etapa clínica del paciente.

En la etapa aguda los estudios se centran en la búsqueda y reconocimiento del *Trypanosoma cruzi* en sangre (metodología parasitológica directa), porque en las etapas iniciales de la enfermedad se encuentran parasitemias importantes, y a medida que transcurre la infección van disminuyendo hasta hacerse mínimas y aleatorias.

En las etapas crónicas (inaparente o indeterminada y sintomática) las parasitemias son transitorias y por ello el diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante el hallazgo de anticuerpos circulantes contra el *T. cruzi* mediante **ELISA o inmunofluorescencia indirecta fundamentalmente.**

II. Fase Aguda de la Enfermedad de Chagas

En la fase inicial de la enfermedad de Chagas, algunos autores describen que las formas benignas representan el 75% de los casos, las formas de mediana gravedad el 19% y las formas graves el 6% de los casos, **con amplias variantes regionales a lo largo del continente.**

En general, la gran mayoría de los autores, consideran esta fase como benigna; sin embargo se han descrito formas severas y graves como meningoencefalitis y graves cardiopatías de inicio, que evoluciona a la muerte si no reciben tratamiento específico.

La mortalidad en la fase aguda se reporta por debajo del 10% y según la experiencia argentina, la mortalidad ha sido aproximadamente de un 2%.

Aunque las personas con infección aguda que cursan de manera asintomática no presentan síntomas y desde luego, no concurren a la consulta médica pasando a la cronicidad, por desconocer su situación de infectados; existe un porcentaje de casos que si presentan síntomas y que pasan desapercibidos en la atención médica, por el deficiente conocimiento de este período de la enfermedad en las áreas endémicas.

Por tanto es importante difundir en el personal de salud que las características clínicas mas frecuentes de esta fase se caracterizan por la presencia de fiebre como único síntoma o acompañado de pocos síntomas y aún más cualquier síntoma, lo que justifica que ante cuadros infecciosos, febriles prolongados e indeterminados debe pensarse en enfermedad de Chagas agudo.

La fiebre es el síntoma más destacado en Chagas agudo y está documentada su presencia en más del 95% de los casos. La fiebre no presenta una condición particular y puede presentarse en forma continua, remitente, intermitente, con doble o triple elevación diaria; incluso una característica mencionada y relativamente frecuente es la fiebre o febrícula vespertina.

La intensidad de la fiebre es extremadamente variable y va de simples febrículas vespertinas a hipertermias de 39 ó 40 grados. Los casos con elevada hipertermia se dan en los casos graves de niños pequeños, coincidiendo, aunque no siempre, con elevadas parasitemias.

III. Vigilancia de la Enfermedad de Chagas. Componente: Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de Casos Agudos.

La detección de casos agudos autóctonos es de gran importancia en salud pública porque comprueba la existencia de transmisión y orienta medidas inmediatas de prevención para la población y de tratamiento específico para el caso.

Con la finalidad de sistematizar y unificar las acciones de diagnóstico, manejo y tratamiento de casos agudos de enfermedad de Chagas se establecen los objetivos, actividades, estrategias, ámbito y alcance de las acciones, definiciones operativas, responsabilidad y duración

1. Objetivos

- a) Identificar focos activos de transmisión de la enfermedad de Chagas para prevención de casos.
- b) Prevención de formas crónicas de la enfermedad de Chagas.

2. **Actividades:** en el desarrollo de la vigilancia a partir de la detección oportuna de casos agudos para desarrollar acciones inmediatas de tratamiento individual y de investigación epidemiológica focal se especifican las siguientes actividades:

- a) Detección de casos sospechosos de enfermedad de Chagas en fase aguda mediante la búsqueda de casos a nivel de la población que demanda atención médica.
- b) Diagnóstico etiológico de enfermedad de Chagas en fase aguda mediante:
 - i. Investigación en laboratorio de muestras obtenidas de casos sospechosos detectados por búsqueda, o

- ii. Mediante la investigación paralela y simultánea de *T. cruzi* en láminas de gota gruesa colectadas a febriles para el diagnóstico de malaria
- c) Investigación epidemiológica de casos agudos y brotes de enfermedad de Chagas.
- d) Notificación epidemiológica de casos confirmados y probables de enfermedad de Chagas en fase aguda, para iniciar acciones de prevención y control.
- e) Tratamiento de casos de enfermedad de Chagas en fase aguda según las normas establecidas.
- f) Seguimiento y control clínico de enfermedad de Chagas en fase aguda

3. Estrategias

Para el exitoso desarrollo de la vigilancia de enfermedad de Chagas en fase aguda se requiere que las Direcciones Regionales en conjunto con la Dirección General de Epidemiología implementen mecanismos administrativos y técnicos para:

- a) capacitación del personal de salud en diagnóstico clínico y de laboratorio, atención al enfermo/infectado e investigación epidemiológica de casos y brotes.
- b) estandarización de los métodos diagnósticos en los laboratorios e identificación de los laboratorios participante y de referencia.
- c) Provisión de insumos y facilidades de movilización al personal de salud.
- d) Selección de establecimiento de referencia para manejo, seguimiento y tratamiento de casos.
- e) Suministro de medicamentos y garantía de insumos para seguimiento clínico y de laboratorio de los pacientes.

4. Ámbito y alcance de aplicación

Las pautas contenidas en esta guía están definidas para su aplicación en los establecimientos de salud y sus diferentes niveles de complejidad en todo el territorio nacional dado que el principal vector intradomiciliario, el *Rhodnius prolixus* puede ser encontrado en prácticamente todo el país.

5. Definiciones operativas

Las definiciones operativas tienen como objetivo sistematizar los conceptos utilizados para clasificación de casos, diagnóstico etiológico y tratamiento.

4.1. **Para clasificación de enfermedad de Chagas en fase aguda.** Se establecen las siguientes definiciones en la vigilancia de la etapa aguda de la enfermedad:

Caso Agudo sospechoso: Persona con fiebre de más de 5 días de duración, de etiología no identificada, acompañada o no de escalofríos y que presente uno o más de los siguientes síntomas o signos:

- Mialgias o Artralgia
- Debilidad General
- Astenia
- Diarrea
- Dolor Abdominal
- Disnea
- Dolor Torácico
- Taquicardia/palpitaciones
- Hepatomegalia
- Adenopatías
- Edema facial y/o Miembros Inferiores
- Eritema Nodoso (adultos)

En caso de recién nacidos son sospechosos los cuadros clínicos caracterizados por prematurez, hepatoesplenomegalia y fiebre prolongada, **tomándose en cuenta que la gran mayoría de los casos de transmisión congénita son asintomáticos y sólo detectables por el tamizaje serológico materno.**

Caso Agudo Confirmado: caso sospechoso o no, confirmado por laboratorio mediante la positividad de uno o más de los siguientes resultados:

- Parasitemia: Presencia del T. cruzi en examen directo, por cultivo, por aislamiento en animales de laboratorio, por xenodiagnóstico o PCR.
- Seroconversión o aumento de títulos ≥ 4 diluciones de anticuerpos positivos contra el T. Cruzi mediante 2 métodos de investigación:
 - Inmunofluorescencia Indirecta (IFI),

- Ensayo Inmunoenzimático (ELISA)
 - Aglutinación Directa (AD) con y sin Mercaptoetanol.
- Mediante examen anatomopatológico, en caso de fallecimiento, compatible por inmunohistoquímica o PCR.

Caso Agudo Probable: caso sospechoso sin confirmación de laboratorio, pero vinculado a un brote de transmisión vectorial o con nexo epidemiológico domiciliario

Caso Agudo Descartado: caso probable con serología repetida negativa a los 30 días de la primera muestra.

4.2. Para el diagnóstico etiológico de enfermedad de Chagas en fase aguda

- **Métodos Parasitológicos:** se trata de los métodos más recomendados en la investigación de tripanosomiasis aguda y se refieren en orden creciente de complejidad y sensibilidad los siguientes Gota Fresca y Gota Gruesa, Método de Strout, Método de Capilares, Hemocultivo, Xenodiagnóstico y PCR (Reacción en Cadena por la enzima Polimerasa). Cabe mencionar que la búsqueda de *T.cruzi* en gota gruesa a partir de sangre periférica es un método 100 % específico, pero de muy baja sensibilidad, dando numerosos falsos negativos, ya que la observación de los mismos depende del tamaño de la gota y la cantidad de parásitos circulantes. Por el contrario el método de Strout concentra los elementos parasitarios mediante centrifugación y tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 95 % .
- **Métodos Serológicos:** En la etapa aguda la capacidad de identificar anticuerpos se registra a partir de la 4a.semana de la infección. Para establecer un diagnóstico de fase aguda mediante serología convencional debe registrarse una seroconversión (de negativo a positivo) entre dos muestras pareadas de suero obtenidas con un mes de diferencia como mínimo. Los métodos serológicos determinan inmunoglobulinas humanas de los tipos M y G. El resultado positivo del diagnóstico parasitológico es la certificación de la infección, sin embargo un resultado parasitológico negativo no indica necesariamente ausencia de infección; por lo que se recomienda complementar la investigación de casos sospechosos con el seguimiento de la evolución de títulos serológicos en el

tiempo en los casos sospechados de infección. Los métodos recomendados en esta etapa son la Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), el Ensayo Inmunoenzimático (ELISA) y Aglutinación Directa (AD) con y sin Mercaptoetanol.

- **Interpretación de los resultados serológicos.** En la fase aguda es bien limitada, al menos en un primer momento, la producción de anticuerpos de la clase IgG, por lo cual las reacciones serológicas, en general, son negativas, positivizándose las más sensibles (TIF) recién a los 15 o 20 días de evolución por lo cual debe priorizarse la investigación parasitológica.
- **Resultados serológicos contradictorios:** En el caso de encontrar resultados “No concordantes” entre las dos pruebas serológicas empleadas, se recomienda:
 - Repetir nuevamente ambos ensayos, para descartar errores operativos.
 - Efectuar una tercera reacción serológica o remitir la muestra a un laboratorio de mayor complejidad para su resolución.
 - En caso de persistir la discordancia de resultados, analizar una nueva muestra en un lapso de 20 a 30 días.

4.3. Para el tratamiento etiológico de enfermedad de Chagas en fase aguda.

- **Medicamentos para tratamiento específico de tripanosomiasis aguda:** Para tratamiento en el período agudo chagásico se dispone de tratamiento específico con dos productos disponibles: **Nifurtimox** (Nitrofurfuriliden-amino) y **Benznidazol** (Nitroimidazolacetamida); sin embargo sólo está accesible el Benznidazol de la Casa Roche que se administra a la dosis de 5 á 7 mg/kg/día, a cualquier edad, durante 30 días. **OMS mediante se puede contar con Nifurtimox.**

El Benznidazol y el Nifurtimox son medicamentos de alta complejidad y por tanto solo pueden ser recomendados por profesionales que conozcan bien las complejidades que se relacionan con ellos y de la propia enfermedad de Chagas. La fase aguda es una situación de emergencia, siempre requiere tratamiento bien conducido, pues puede entrañar gravedad y se considera curable en un razonable número de casos. **Un médico** sin experiencia en el tema

especifica debe buscar un colega o una institución calificada para su orientación. Según la experiencia argentina, el tratamiento con estas drogas ha sido efectiva en el 80% de los casos.

- **Reacciones adversas y eventos adversos al tratamiento específico para tripanosomiasis aguda:** Como se trata de medicamentos con reacciones secundarias de intolerancia en algunos pacientes, es conveniente la vigilancia médica continuada mientras dure la administración de la droga. Se aconseja comenzar el tratamiento con dosis bajas, aumentando paulatinamente hasta llegar a la dosis ideal en 5 ó 6 días.
- **Reacciones adversas al BENZNIDAZOL:** se han descrito las siguientes reacciones adversas:
 - Erupción cutánea (dermatopatía) se presenta en el 30% de los casos al 8vo o 9no día (no son causa de suspensión del tratamiento).
 - Fotosensibilidad en 50% casos
 - Polineuritis (10 a 30% de los casos al final del tto).
 - Cefalea
 - Anorexia
 - Dolor abdominal
 - Pérdida de peso
 - Palpitaciones y opresión en el pecho
 - Mareos, náuseas y vómitos
 - Granulocitopenia
 - Trombocitopenia, leucopenia
 - Insomnio, desorientación y convulsiones
- **Reacciones adversas al NIFURTIMOX.** Este medicamento tiene mejor tolerancia en niños y adolescentes. Entre las reacciones adversas están descritas las siguientes:
 - Gastrointestinales (40 – 70%)
 - Pérdida de peso (reversibles)
 - Pérdida de apetito (reversibles)
 - Náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, dolores musculares
 - Reacciones de hipersensibilidad (dermatitis)
 - Fiebre
 - Neuropatía periférica
 - Palpitaciones / taquicardia
 - Trastornos neuropsiquiátricos (menos frecuentes, reversibles)

- Ictericia
- Menos frecuentes: cefalea, parestesias, insomnio, artralgias, leucopenia, trombocitopenia, hemólisis

Se destaca que toda infección tripanosómica detectada en la edad pediátrica es pasible de tratamiento etiológico exitoso con Benznidazol, hasta en un 80% de los casos.

6. Responsabilidades

La responsabilidad del desarrollo de las estrategias necesarias para implantar las pautas de diagnóstico, manejo y tratamiento de la tripanosomiasis aguda estarán bajo la responsabilidad de las Direcciones Regionales de Salud a través de acciones conjuntas de las coordinaciones de epidemiología, atención médica, laboratorio, bancos de sangre y salud ambiental.

Las Coordinaciones Regionales de Epidemiología garantizarán la vigilancia y seguimiento de las acciones locales para la detección, diagnóstico y notificación oportuna de casos desde los niveles locales hasta el nivel nacional.

Las Coordinaciones Regionales de Salud Ambiental garantizaran la coordinación con el Sistema de Vigilancia epidemiológica para desarrollar oportunamente la investigación y acciones de prevención y control de focos domiciliarios y/o peridomiciliarios.

Las Coordinaciones Regionales de Laboratorio y Bancos de Sangre garantizaran la gestión de calidad del diagnóstico etiológico de Chagas.

Las Coordinaciones Regionales de Atención Médica gestionaran las condiciones adecuadas para el manejo y seguimiento de casos.

7. Instituciones colaboradora

El Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela (IMT-UCV), el Hospital Universitario de Caracas y el Instituto Municipal de Cooperación y Atención de la Salud de la Alcaldía del Municipio Chacao-Salud Chacao (IMCAS) participaran como instituciones asesoras en el

desarrollo del componente de vigilancia de enfermedad de Chagas en fase aguda.

8. Duración

La aplicación de estas pautas tienen duración indefinida y serán ratificadas y/o reformuladas de acuerdo con la situación epidemiológica y su confrontación con los resultados de la aplicación práctica en los diferentes niveles de la organización sanitaria.

La evaluación de su aplicación será responsabilidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud y las sugerencias relacionadas con su contenido y aplicación pueden ser enviadas a la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio del Poder Popular para la Salud

IV. Pautas para el Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de casos de Enfermedad de Chagas en la fase aguda

Estas pautas tienen como objetivo unificar los criterios para la vigilancia de casos de enfermedad de Chagas en fase aguda. Se organizan de acuerdo con cada una de las actividades descritas en el punto III.2 de esta guía.

A. Detección de casos sospechosos de Chagas en fase aguda.

1. A nivel de todos los establecimientos de salud públicos y privados debe considerarse la posibilidad de casos de enfermedad de Chagas en fase aguda, ante todo paciente que cumpla con la definición de caso sospechoso; aplicando el principio de que **“ante todo cuadro infeccioso indeterminado, en medio endémico, corresponde pensar en Chagas”**.
2. La detección de casos aplica en los servicios de emergencia, hospitalización y atención ambulatoria en áreas rurales y urbanas.
3. La detección de casos abarca a la población general que consulta por sintomatología compatible con la definición de caso sospechoso e incluye recién nacidos y mujeres embarazadas.

4. En todo caso clasificado como sospechoso deberá llenarse la ficha epidemiología específica para sospecha de Enfermedad de Chagas en fase aguda y solicitar examen para identificar la presencia del *T. cruzi* y toma de muestra de sangre para investigación serológica.

B. Diagnóstico etiológico en casos sospechosos de enfermedad de Chagas en fase aguda.

5. El diagnóstico de laboratorio puede ser realizado a nivel de los laboratorios públicos y privados que estén habilitados para análisis clínico.
6. El personal del laboratorio debe estar debidamente entrenado para que en casos de solicitud de pruebas para pesquisa de enfermedad de Chagas agudo, tome las muestras para serología y realice un extendido de sangre periférica de acuerdo con las siguientes instrucciones.
 - a. A cada paciente se le tomará una muestra de sangre periférica en un tubo sin anticoagulante (tapa roja) que posteriormente será separado en dos alícuotas para determinar la presencia de IgG específica y que serán distribuidas de la siguiente manera:
 - Una parte para procesar en el laboratorio mas inmediato que tenga habilitada la investigación serológica y
 - otra para procesamiento en el Banco de Sangre Regional.
 - b. Con la misma muestra se realizarán preparaciones adicionales de gota gruesa, extendido (coloreados con Giemsa o derivados) y un examen en fresco; adicionalmente, se guardarán otros frotis sin colorear (sin fijar, colocando nombre encima con lápiz de grafito) para confirmación diagnóstica a nivel de los laboratorios de referencia.
7. Los laboratorios deberán llevar un registro de resultados y control de la entrega de los mismos.
8. Los laboratorios habilitados para efectuar diagnóstico serológico de Chagas, deberán instalar un Programa de Control de Calidad Interno y participar en los Programas de Control de Calidad Externos.

C. Investigación conjunta de *T. cruzi* en láminas de gota gruesa colectadas a febriles para el diagnóstico de malaria.

9. Se debe hacer énfasis en los servicios de salud ambulatorios y hospitalarios para intensificar la preparación de gota gruesa en febriles para vigilancia de malaria.
10. Los servicios de laboratorio que procesan las láminas de gota gruesa para vigilancia de malaria en febriles deben buscar la presencia de *Trypanosoma cruzi*.
11. Los servicios de laboratorio que procesan muestras de gota gruesa para investigación de malaria, deben incorporar en el formulario del resultado un espacio que informe sobre el resultado positivo de *T. cruzi*.
12. Los servicios de laboratorio que procesan muestras de gota gruesa para investigación de malaria, deben notificar inmediatamente el hallazgo de láminas con parasitemia por *T. cruzi* al servicio de epidemiología más cercano, desde donde se notificará a epidemiología regional con la finalidad de que se proceda a complementar las acciones de investigación clínica de focos y el tratamiento del paciente en conjunto con los servicios regionales de salud ambiental.

D. Investigación epidemiológica de casos y brotes.

13. Una vez confirmado un caso agudo (sintomático o asintomático), la investigación epidemiológica debe incluir dos grandes componentes: investigación individual de caso e investigación de los contactos.
14. La investigación epidemiológica del caso individual debe incluir la historia de las exposiciones en lugares u oportunidades de riesgo con la finalidad de dilucidar el lugar en que ocurrió la transmisión y si ésta fue autóctona o no, apoyándose en la ficha epidemiológica.
15. La investigación epidemiológica de contactos debe ampliarse a la familia y comunidad en búsqueda de brotes.
16. Cuando el caso es autóctono debe precisarse la presencia del vector en el domicilio y peridomicilio y el mecanismo de transmisión implicado

(vectorial, oral, vertical, transfusional, accidental) con la finalidad de orientar las medidas de control pertinentes y establecer las pautas para el desarrollo de la encuesta seroepidemiológica.

17. La investigación de casos y brotes deberá ser complementado con la pesquisa entomológica domiciliar y del entorno de la vivienda y la encuesta serológica en la población residente en la localidad de donde proviene el caso; actividades bajo la responsabilidad de las Direcciones Regionales de Salud Ambiental.
18. La investigación de contactos relacionados (sintomáticos o no) debe incluir exámenes en fresco de sangre periférica y pruebas serológicas.
19. Cuando el mecanismo de transmisión identificado sea oral debe iniciarse una investigación propia de un Brote de Enfermedad Transmitida por Alimentos y manejarse como tal.

E. Notificación epidemiológica de casos para iniciar acciones de prevención y control.

20. Los casos clasificados como confirmados y probables de enfermedad de Chagas en fase aguda son de notificación obligatoria inmediata mediante remisión de copia de la ficha epidemiológica del caso con los datos recolectados hasta esa fecha y semanal mediante la inclusión en el formato EPI-12..
21. La copia de ficha epidemiológica debe ser remitida al servicio de epidemiología del área correspondiente al establecimiento que notifica el caso.
22. La definición de caso agudo confirmado se refiere fundamentalmente a la evidencia de parasitemia aguda por identificación del agente o por el hallazgo de seroconversión.
23. Un caso sospechoso con nexo epidemiológico en quien no se evidencie parasitemia ni seroconversión al iniciar la investigación, se procede a clasificar como caso probable.
24. En los pacientes clasificados como casos probables se debe notificar, iniciar tratamiento y seguimiento por laboratorio mediante pruebas

serológicas semanales para determinar posible seroconversión y clasificación definitiva a las cuatro semanas.

25. El hallazgo de parasitemia por *T. cruzi* en una lámina colectada para diagnóstico de malaria es condición para clasificar a la persona como caso agudo confirmado.
26. La notificación de morbilidad debe llevarse a cabo a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
27. Los formularios a utilizar en el manejo de casos sospechosos, confirmados y probables de enfermedad de Chagas en fase aguda son:
 - Registros de caso sospechoso en formatos de consultas y/o atenciones medicas en los establecimientos de salud ambulatoria y hospitalaria (DSP02/EPI10 u otro).
 - La ficha de investigación epidemiológica que será llenada en cada caso sospechoso, remitida al nivel inmediato superior en casos confirmados o probables y utilizados para la evaluación epidemiológica y seguimiento del caso.
 - El formulario EPI-12 para la notificación semanal de casos confirmados y probables.
28. Los establecimientos de salud deben archivar las fichas epidemiológicas de todos los casos, incluidos los sospechosos, en una carpeta organizada en orden cronológico.
29. Los servicios regionales de epidemiología y salud ambiental deben analizar periódicamente los resultados y monitorear el funcionamiento del sistema de vigilancia.

F. Manejo y Tratamiento de casos según las normas establecidas.

30. Los profesionales involucrados en la atención de los casos deben prestar especial atención a los siguientes síntomas y signos clínicos, e incluir inicialmente las evaluaciones de laboratorio y exámenes paraclínicos a continuación especificadas:
 - Fiebre mayor de 5 días con o sin escalofríos
 - Edema facial incluyendo bípapebral y/o en Miembros inferiores

- Palidez cutánea-mucosa
- Adenopatías cervicales pequeñas
- Toque del Estado general (astenia, hiporexia)
- Síntomas Cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones arritmia, dolor torácico, ortopnea, ingurgitación yugular, signos de insuficiencia cardíaca)
- Clínica de meningoencefalitis (cefalea)
- Dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales
- Hepatomegalia y/o Esplenomegalia
- Eritema Nodoso
- Parestesias, especialmente en cara
- Rash con o sin prurito

Exámenes de Laboratorio y Paraclínicos Iniciales

- Hematología Completa- VSG
- Urea-Creatinina-glicemia-transaminasas-proteínas totales y fraccionadas-Bilirrubina Total y fraccionada. Ex de orina
- Rx de tórax: Cardiomegalia (Relación cardiotorácica 0.5 ó más)
- EKG: Taquicardia sinusal, arritmias supraventriculares o ventriculares, bloqueos A-V, bloqueos de rama, desviación del eje, complejo de bajo voltaje, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T.
- Ecocardiograma: sólo si hay alteración cardiovascular

31. En todo caso agudo debe valorarse en la condición clínica del paciente los siguientes criterios de hospitalización:

- Signos de Insuficiencia Cardíaca (ortopnea, taquicardia, cardiomegalia, ingurgitación yugular y edema en MsIs)
- Derrame pericárdico
- Bloqueo AV
- Arritmias ventriculares/auriculares
- Síncope
- Meningoencefalitis
- Paciente Inmunosuprimido
- Paciente con patología subyacente
- Domicilio lejano

32. Todo caso agudo que se identifique requiere tratamiento quimioterápico específico, con Beznidazol (Radarnil®) con presentación de 100mg/tab o con Nifurtimox (Lampitz®) con presentación de 120 mg/tab de acuerdo con los protocolos y normas del Ministerio del Poder Popular para la Salud.

33. En cada estado se debe seleccionar el mecanismo para la atención del paciente **chagásico** agudo, considerando el sistema de salud como una red de complejidad que debe ser accesible a la población.

34. La droga de primera elección es el Nifurtimox administrando 10 mg/kg/día dividida en tres dosis con las comidas por 90 días de acuerdo con lo establecido en la siguiente tabla.

PESO Kg	DOSIS CADA 8 H
10-13	30 mg
14-16	60 mg
17-26	90 mg
27-37	120 mg
38-43	150 mg
44-50	180 mg
51-60	210 mg
61-70	210 mg
71-80	240 mg

35. Cuando esté indicado el tratamiento con Beznidazol se debe administrar 5-8 mg/kg/día dividido en 2 dosis con las comidas por 60 días de acuerdo con lo sugerido en la siguiente tabla:

PESO Kg	DOSIS CADA 12 H	DIA
10-13	50 mg	100 mg
14-20	75 mg	150 mg
21-25	100 mg	200 mg
26-29	125 mg	250 mg
30-37	150 mg	300 mg
38-43	175 mg	350 mg
44-50	200 mg	400 mg
51-60	250 mg	500 mg
61-70	300 mg	600 mg
71-80	350 mg	700 mg

36. En todo caso con tratamiento se debe realizar vigilancia estricta de reacciones adversas (efectos colaterales conocidos o esperados) y eventos adversos (efectos desconocidos o no esperados).

37. En tratamiento con Nifurtimox se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- a. Las contraindicaciones relativas son enfermedad hepática, renal, hematológica o neurológica previas y las contraindicaciones absolutas son embarazo en el primer trimestre.

- b. Si es necesario el tratamiento con Benznidazol, solo debe administrarse bajo estricta vigilancia médica.
- c. Mantener vigilancia de peso, signos neurológicos y pruebas de laboratorio. En caso de pérdida de peso, trastornos neurológicos y/o alteraciones de las pruebas de laboratorio u otras manifestaciones de intolerancia independiente de la dosis diaria debe reducirse.

38. En tratamiento con Benznidazol se debe tomar en cuenta lo siguiente:

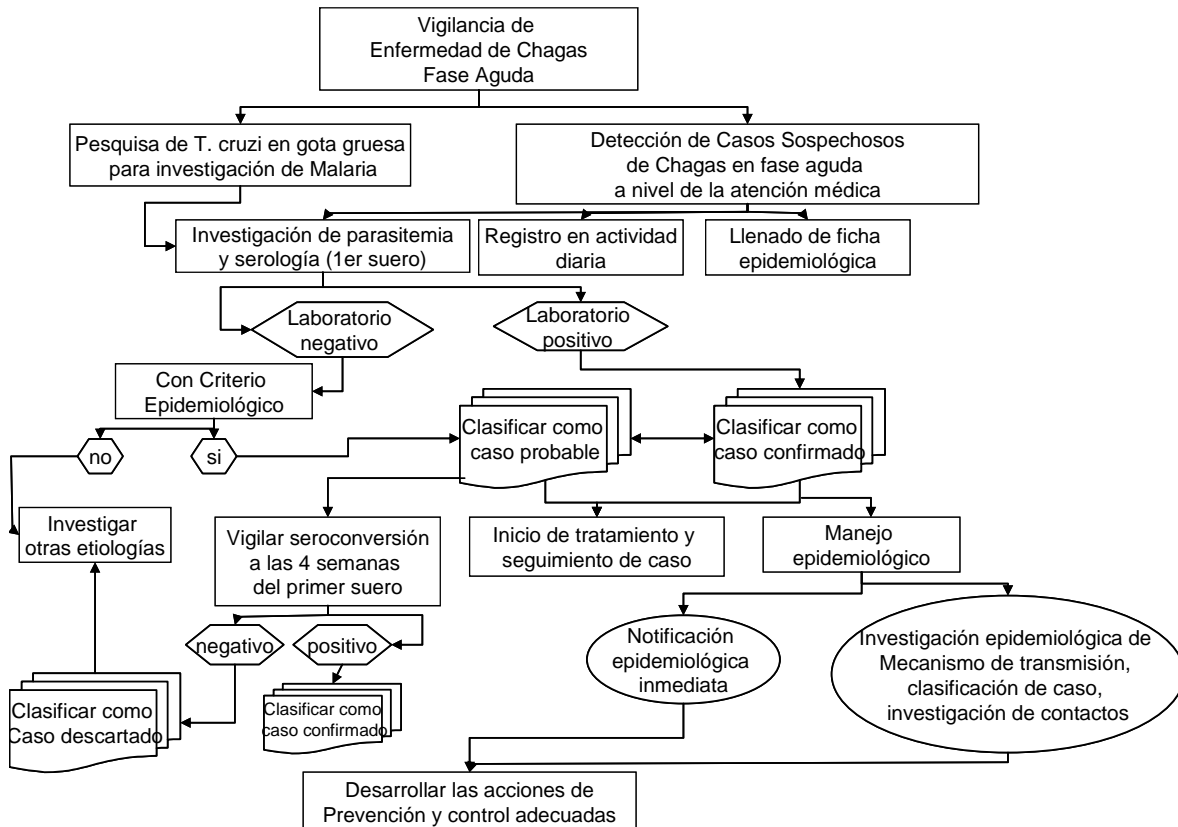
- a. Las contraindicaciones relativas son enfermedad hepática, renal, hematológica o neurológica previas y las contraindicaciones absolutas son embarazo en el primer trimestre.
- b. Si es necesario el tratamiento con Benznidazol, solo debe administrarse bajo estricta vigilancia médica.
- c. Durante el tratamiento con Benznidazol debe realizarse hematología semanal mientras dure el tratamiento y mantener vigilancia estricta de: Náuseas y erupción cutánea. En caso de que se presenten acompañadas de fiebre, púrpura y/o adenopatías, polineuropatía moderada a severa debe suspenderse el tratamiento y cambiar a Nifurtimox.
- d. Debe recomendarse al paciente que durante el tratamiento tenga las siguientes precauciones
 - No ingerir alcohol
 - Administrar con las comidas
 - Indicar tratamiento de protección gástrica
 - No exponerse al sol
 - Dar prioridad para casos psiquiátricos.
 - Limitar la actividad física

G. Seguimiento y control clínico de casos.

- 39. Todos los casos confirmados deben ser evaluados por especialistas y seguidos en la red de atención de salud que corresponda a la localidad donde haya sido detectado el caso o el brote.
- 40. Debe colectarse una nueva muestra de suero a las cuatro semanas de la primera muestra.

41. En general, deben obtenerse muestras cada cuatro semanas luego de iniciar el tratamiento, para realizar: hematología completa, frotis de sangre, niveles séricos de ALT y creatinina, además de serología específica de control.
42. Los pacientes deben ser evaluados clínicamente y por laboratorio.
43. La evaluación clínica de los pacientes será semanal durante el tratamiento y luego cada tres meses por 2 años e incluye realización de electrocardiograma semanal durante el tratamiento y luego cada tres meses por 2 años de acuerdo con la evaluación cardiológica del paciente.
44. La evaluación de laboratorio se realizará mediante hematología y serología.
45. La evaluación hematológica se realizará semanalmente durante el tratamiento y luego cada tres meses por 2 años, vigilando la presencia de leucopenia y trombocitopenia.
46. La evaluación serológica se realizará en los pacientes serológicamente dudosos o negativos con sintomatología sospechosa de Enfermedad de Chagas Agudo (casos probables).

V. Flujograma de Manejo de Casos de Enfermedad de Chagas en fase aguda.



VI. Ficha epidemiológica



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

FICHA N° _____
FECHA: _____
SEM EPIDEMIOLOGICA: _____
MUNICIPIO: _____
ESTADO: _____

FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA AGUDA

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

APELLIDOS Y NOMBRES: _____ SEXO: _____ EDAD: _____ C.I. _____

DIRECCIÓN: _____

OCCUPACIÓN: _____ SITIO DE TRABAJO: _____

NOMBRE DEL PADRE y/o MADRE: _____ TELEF: _____

MUNICIPIO: _____ PARROQUIA: _____ ESTADO: _____

FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS: _____ FECHA DE ATENCIÓN MÉDICA: _____

FECHA DE NOTIFICACIÓN: _____ FECHA DE INVESTIGACIÓN: _____

UBICACIÓN: _____ NUMERO DE HISTORIA: _____

II.- DATOS CLÍNICOS:

SIGNO O SÍNTOMA	SI	NO	FECHA
PIBRE			
CEFALEA			
LESIONES EN PIEL			
TIPO:			
ARTRALGIAS			
MIALGIAS			
EDEMA FACIAL:			
EDEMA MÉSIS:			
NAUSEAS O VÓMITOS			
DIARREA			
ESCALOFRIO			
TOS			
SOMNOLENCIA			
IRRITABILIDAD			
CONVULSIONES			
DISNEA			

SIGNO O SÍNTOMA	SI	NO	FECHA
HIPOREXIA			
PALPITACIONES/EXTRASISTOLES			
ADENOPATIAS, UBICACIÓN:			
TAQUICARDIA			
EDEMA			
HEPATOESPLENOMEGALIA			
_____ CMS X DEBAJO RCD			
HIPOTENSIÓN ARTERIAL			
DOLOR ABDOMINAL			
RIGIDEZ DE NUCA			
KERNING Y BRUZINSKY			
CIANOSIS			
ERITEMA NODOSO			
SINCOPE			
OTROS			

III.- ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS:

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
¿CONOCE EL CHIPO?		
¿PERROS, RATAS, O RABIPELADOS EN EN LA CASA?		
CONSUMO DE ALIMENTOS EN LA ESCUELA (ESPECIFIQUE)		
¿HA RECIBIDO TRANSFUSIONES? ¿FECHA?		
FAMILIARES O VECINOS CON SÍNTOMAS SEMEJANTES		

FACTORES DE RIESGO	SI	NO
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CHAGAS		
¿EMBARAZADA ACTUALMENTE? EG:		
OTRAS		FECHA

VII. Bibliografia consultada

1. Andrade ZA. Fisiopatogenia da doença de Chagas. Revista de Patologia Tropical , 29 (supl.): 131-140, 2000.
2. Benshimol Barbiza PR The oral transmission of Chagas Disease: an acute form of infection responsible for regional outbreaks. Int J Cardiol, 2006, 112: 132-133.
3. Brener Z, Andrade ZA & Barral Neto M (orgs.). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Editora, pp. 345-378, 2000.
4. Cançado JR. Terapêutica específica. In Dias JCP & Coura (orgs.) Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, pp. 323 -352, 1997.
5. Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo. 2da Reunión de la Iniciativa Intergubernamental de Vigilancia y Prevención de la Enfermedad de Chagas en la Amazonia. Noviembre 2005. http://www.idrc.org.sg/en/ev-106351-201-1-DO_TOPIC.html
6. Chagas CRJ. Trypanosomíase americana. Forma aguda da moléstia. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 8: 37-65, 1916.
7. Coura JR & Castro SL. A critical review on Chagas Disease chemotherapy. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 97: 3-24, 2002.
8. Dias E, Laranja FS & Nóbrega GCC. Doença de Chagas. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 43:495-582, 1946.
9. Dias JCP. Acute Chagas Disease. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 79: 85 -79, 1984. 9. Dias JCP. Doença de Chagas: clínica e terapêutica. Brasília, SUCAM, Ministério da Saúde. 94 pp., 1990.
10. Dias JCP & Coura JR. Epidemiologia. . In Dias JCP & Coura (orgs.) Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, pp. 33 -64, 1997.

11. Evaluation and treatment of Chagas Disease in the United States. A systematic Review. JAMA 2007, 298: 2171-2181.
12. Federación Argentina de Cardiología. Red Argentina de Chagas. Chagas y sociedad. La atención a la enfermedad. Revista de la Federación Argentina de Cardiología. Volumen 35 - Nº 2 Abril - Junio 2006
13. Laranja FS, Dias E & Nóbrega G, 1948. Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 46: 473-499.
14. Laranja FS, Dias E, Nóbrega G & Miranda A, 1956. Chagas' Disease. A clinical , epidemiologic and pathologic study. Circulation 14: 1035-1060.
15. Lungones, Humberto. S. Chagas agudo. Situación actual. Conferencia 1er Simposio Virtual de Enfermedad de Chagas. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c03lugon/c03lugon.htm>
16. WHO Recommended Surveillance Standards, Second Edition, October 1999", WHO/CDS/CSR/ISR/99.2. Tomado de OPS/OMS. Definición de Caso. Tripanosomiasis Americana. Boletín Epidemiológico, Vol. 24 No. 3, septiembre 2003 Luquetti AO & Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo Trypanosoma cruzi. In Trypanosoma cruzi e doença de Chagas (2a. Edição).
17. Moya PR & Moretti ERA. Doença de Chagas congênita. In Dias JCP & Coura (orgs.) Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, pp. 383-409, 1997.
18. Prata AR. Abordagem geral do paciente chagásico. In Dias JCP & Coura (orgs.) Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, pp. 115 - 126, 1997.
19. OMS. Control of Chagas Disease: Report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, 905, 2002.
20. OPS/OMS. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro-Washington, Doc. OPS/HCP/HCT/140/99, 32 p., 1999.

21. OPS/OMS. Análisis Preliminar de la Situación de Salud en Venezuela. 2001.
- 22.1 Republica de Honduras. Programa Nacional de Control de Chagas. Plan Estratégico Nacional de Chagas. 2003-2007. <http://www.paho.org/Spanish/ad/dpc/cd/dch-hon-plan.htm>
23. Rassi A, Luquetti AO, Rassi GG & Rassi Jr. A. Tratamiento específico da doença de Chagas. Uma visão de 1962 a 1999. Revista de Patologia Tropical 29 (supl.): 157 -163, 2000.
24. Sosa, Sergio y Estani, Elsa. Epidemiología y Control de la Enfermedad de Chagas. 5to Congreso Virtual de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. <http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c154e/segurae.pdf>