



Artículo de revisión / Review article

Enfermedad de Chagas: enfoque patológico de las alteraciones gastrointestinales

Chagas disease: pathological approach to gastrointestinal alterations

Yahayda Ines Quispe-Navarro ^{1*} 

¹Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Madre de Dios, Perú

Recibido: 02/05/2024

Aceptado: 15/06/2024

Publicado: 25/07/2024

*Autor de correspondencia: navarroyaiza976@gmail.com

Resumen: La enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, puede comprometer de forma crónica el tracto gastrointestinal mediante alteraciones neuronales, inflamatorias y neuromusculares que favorecen dismotilidad, megaesófago y megacolon. El objetivo fue analizar la evidencia científica publicada entre 2018 y 2023 sobre los mecanismos patológicos asociados con estas alteraciones en mamíferos. Se realizó una revisión integrativa con búsqueda bibliográfica sistematizada en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, incluyéndose 20 artículos originales. La evidencia se organizó en cuatro ejes: persistencia parasitaria y compromiso tisular, lesión neuronal y respuesta neuroinmunológica, alteraciones neuromusculares y de la motilidad, y remodelación tisular. Los estudios evidenciaron persistencia de *T. cruzi* en tejidos gastrointestinales, pérdida de neuronas mientéricas, inflamación, disfunción colinérgica, alteraciones del tránsito y cambios estructurales, principalmente en el colon. Se concluye que el compromiso gastrointestinal es multifactorial y progresivo, y que se requiere ampliar la investigación en hospedadores mamíferos no murinos desde la medicina veterinaria y el enfoque Una Salud.

Palabras clave: dismotilidad; megacolon chagásico; plexos entéricos; sistema nervioso entérico; *Trypanosoma cruzi*

Abstract: Chagas disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, can chronically affect the gastrointestinal tract through neuronal, inflammatory, and neuromuscular alterations that contribute to dysmotility, megaesophagus, and megacolon. The objective was to analyze scientific evidence published between 2018 and 2023 on the pathological mechanisms associated with these alterations in mammals. An integrative review with a systematized literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, including 20 original articles. The evidence was organized into four axes: parasite persistence and tissue involvement, neuronal injury and neuroimmune response, neuromuscular and motility alterations, and tissue remodeling. The studies showed persistence of *T. cruzi* in gastrointestinal tissues, loss of myenteric neurons, inflammation, cholinergic dysfunction, transit disturbances, and structural changes, mainly in the colon. It is concluded that gastrointestinal involvement is multifactorial and progressive, and that further research in non-murine mammalian hosts is needed from veterinary medicine and One Health perspectives.

Keywords: dysmotility; chagasic megacolon; enteric plexuses; enteric nervous system; *Trypanosoma cruzi*

1. Introducción

La enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria causada por *Trypanosoma cruzi*, cuyo ciclo de transmisión involucra insectos triatomíneos y una amplia diversidad de mamíferos silvestres y domésticos. La participación de estos hospedadores favorece el mantenimiento de ciclos enzoóticos con características particulares según las condiciones ecológicas de cada región, especialmente en ambientes donde existe interacción entre fauna silvestre, animales domésticos y poblaciones humanas. Esta diversidad de hospedadores y escenarios de transmisión confiere a la enfermedad una importancia tanto médica como veterinaria y sustenta su abordaje desde una perspectiva de Una Salud (Jansen et al., 2018; Lidani et al., 2019).

Después de la infección, *T. cruzi* puede persistir en diferentes tejidos del hospedador y ocasionar alteraciones crónicas de intensidad variable. Aunque las manifestaciones cardíacas han recibido mayor atención, la afectación del tracto gastrointestinal constituye una expresión relevante de la enfermedad crónica y puede comprometer principalmente el esófago y el colon. Entre sus formas más graves se encuentra el megacolon chagásico, caracterizado por alteraciones progresivas de la motilidad, retención del contenido intestinal y dilatación del órgano, como consecuencia de cambios estructurales y funcionales que afectan su regulación neuromuscular (de Oliveira et al., 2019; Pérez-Molina & Molina, 2018).

La evidencia experimental reciente indica que el desarrollo de estas alteraciones gastrointestinales no depende de un único mecanismo. La infección se ha relacionado con parasitismo y pérdida temprana de neuronas mientéricas, daño axonal persistente, respuesta inflamatoria y modificaciones de la pared intestinal que pueden comprometer progresivamente la función motora (Ricci et al., 2020). Asimismo, se han descrito asociaciones entre mediadores inflamatorios y disminución de neuronas del plexo mientérico, así como persistencia focal de *T. cruzi* en el colon vinculada espacialmente con lesiones del sistema nervioso entérico (do Carmo Neto et al., 2021; Khan et al., 2021). Estas modificaciones pueden acompañarse de alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y de una reducción de la contractilidad y del tránsito intestinal durante la evolución de la enfermedad (Ricci et al., 2022).

Desde el ámbito veterinario, el estudio de la infección por *T. cruzi* en mamíferos permite comprender tanto los mecanismos de interacción parásito-hospedador como la persistencia de ciclos de transmisión en ambientes silvestres y antropizados. Diversas especies participan en estos ciclos con diferente competencia como hospedadores, lo que hace necesaria una interpretación ecológica y comparativa de la infección (Jansen et al., 2018). En este contexto, incluso se ha documentado mediante técnicas moleculares la infección por *T. cruzi* en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*), hallazgo que ha motivado a investigar su posible participación en los ciclos de transmisión, aunque la evidencia disponible aún no permite considerarlas de manera concluyente como reservorios epidemiológicamente relevantes (Ferrer et al., 2021).

A pesar de los avances alcanzados, los mecanismos que vinculan la persistencia parasitaria, la respuesta inflamatoria, el daño del sistema nervioso entérico y las alteraciones neuromusculares gastrointestinales continúan siendo objeto de investigación. La información producida durante los últimos años se encuentra distribuida entre estudios histopatológicos, inmunológicos, funcionales y experimentales, por lo que su integración resulta necesaria para comprender la progresión de la lesión digestiva desde una perspectiva comparada. Por ello, el objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia científica publicada entre 2018 y 2023 sobre los mecanismos patológicos asociados a las alteraciones gastrointestinales producidas por *Trypanosoma cruzi* en mamíferos, con énfasis en el daño del sistema nervioso entérico, la respuesta inflamatoria, los trastornos de la motilidad y el desarrollo del megacolon chagásico.

2. Metodología

Diseño y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión integrativa de la literatura con búsqueda bibliográfica sistematizada, orientada a analizar los mecanismos patológicos asociados a las alteraciones gastrointestinales producidas por *Trypanosoma cruzi* en mamíferos. Este tipo de revisión permite integrar evidencia procedente de estudios con diferentes diseños y aproximaciones metodológicas, favoreciendo una comprensión amplia del fenómeno estudiado (Snyder, 2019; Whittemore & Knafl, 2005).

La búsqueda comprendió publicaciones realizadas entre enero de 2018 y diciembre de 2023 y se efectuó en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos controlados y libres relacionados con la enfermedad, el agente etiológico y el compromiso gastrointestinal mediante la estrategia general: ("Chagas disease" OR "*Trypanosoma cruzi*") AND ("gastrointestinal" OR "digestive" OR "intestinal" OR "colon" OR "megacolon" OR "esophagus" OR "esophageal" OR "megaesophagus" OR "enteric nervous system" OR "myenteric" OR "motility" OR "dysmotility" OR "swallowing" OR "dysphagia" OR "neuromuscular"). Los términos y operadores booleanos fueron adaptados a la sintaxis de cada base de datos. Se consideraron artículos publicados en inglés, español y portugués.

Criterios de elegibilidad y selección de estudios

Se incluyeron artículos científicos originales publicados entre 2018 y 2023 que evaluaran la infección por *T. cruzi* en humanos, mamíferos naturalmente infectados o modelos mamíferos experimentales y que reportaran alteraciones gastrointestinales relacionadas con persistencia parasitaria, inflamación, lesión del sistema nervioso entérico, pérdida neuronal, alteraciones neuromusculares, trastornos de la motilidad y deglución, remodelación tisular, megaesófago o megacolon chagásico.

Se excluyeron revisiones, metaanálisis, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos, capítulos de libros, tesis y reportes clínicos aislados. También se descartaron investigaciones centradas exclusivamente en manifestaciones cardíacas, congénitas, neurológicas o epidemiológicas sin evaluación gastrointestinal; estudios sobre tripanosomátidos distintos de *T. cruzi*; trabajos realizados exclusivamente en especies no mamíferas y registros duplicados.

Los registros recuperados fueron depurados mediante la comparación de títulos, autores, año de publicación y DOI. Posteriormente, se revisaron los títulos y resúmenes para identificar los trabajos potencialmente pertinentes y, en una segunda etapa, se evaluó el texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios establecidos. La selección final estuvo constituida por 20 artículos originales. Las publicaciones de revisión y otras fuentes complementarias no formaron parte de este corpus y fueron utilizadas únicamente para contextualizar o contrastar los hallazgos.

Extracción y síntesis de la evidencia

De los estudios seleccionados se sistematizó información sobre autores y año de publicación, diseño, población o modelo mamífero, segmento gastrointestinal evaluado, métodos empleados y mecanismos patológicos estudiados. Esta información permitió caracterizar las investigaciones incluidas y establecer criterios comunes para la comparación cualitativa de sus resultados.

Debido a la heterogeneidad de los modelos, poblaciones, técnicas y variables analizadas, se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia. Los hallazgos fueron organizados en cuatro ejes: persistencia parasitaria y compromiso tisular gastrointestinal; lesión neuronal y respuesta neuroinmunológica; alteraciones neuromusculares y de la motilidad gastrointestinal; y remodelación tisular asociada con la progresión digestiva. Esta organización permitió integrar los mecanismos identificados en los diferentes estudios y reconocer patrones y vacíos de conocimiento relacionados con la patología gastrointestinal de la enfermedad de Chagas.

3. Resultados de la revisión

Características de los estudios incluidos

La revisión estuvo conformada por 20 investigaciones originales publicadas entre 2018 y 2023. Los estudios analizaron principalmente pacientes y tejidos humanos, modelos murinos de infección experimental y, en menor medida, aproximaciones traslacionales y modelos de organoides intestinales. Las metodologías empleadas comprendieron técnicas histopatológicas e inmunohistoquímicas, análisis moleculares, métodos de imagen y evaluaciones funcionales de la motilidad gastrointestinal.

El colon fue el segmento gastrointestinal más estudiado, particularmente en relación con la persistencia de *Trypanosoma cruzi*, el daño del sistema nervioso entérico, la respuesta inflamatoria y las alteraciones de la motilidad. También se identificaron investigaciones orientadas al compromiso esofágico y a las alteraciones de la deglución. De acuerdo con los mecanismos y variables evaluados, la evidencia se organizó en cuatro ejes complementarios, resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Organización de la evidencia sobre alteraciones gastrointestinales asociadas con la enfermedad de Chagas.

Eje de análisis	Evidencia evaluada	Modelos predominantes	Principales abordajes
Persistencia parasitaria y compromiso tisular	Presencia y localización de <i>T. cruzi</i> en tejidos gastrointestinales y susceptibilidad del epitelio intestinal.	Modelos murinos, tejido humano y organoides.	qPCR, bioluminiscencia, microscopía e infección <i>in vitro</i> .
Lesión neuronal y respuesta neuroinmunológica	Daño de neuronas mientéricas, inflamación y cambios en mediadores inmunológicos y enteroendocrinos.	Pacientes y modelos murinos.	Histopatología, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y análisis molecular.
Alteraciones neuromusculares y de la motilidad	Tránsito intestinal y esofágico, reflejos anorrectales, deglución y neurotransmisión.	Pacientes y modelos murinos.	Manometría, videofluoroscopia, tránsito gastrointestinal y estudios funcionales.
Remodelación tisular	Hipertrofia muscular, fibrosis, depósito de colágeno y cambios estructurales de la pared gastrointestinal.	Tejido humano y modelos murinos.	Histología, inmunohistoquímica y análisis morfométrico.

Persistencia parasitaria y compromiso tisular gastrointestinal

La persistencia de *T. cruzi* en el tracto gastrointestinal fue demostrada principalmente en modelos experimentales del colon. Ward et al. (2020) identificaron focos parasitarios escasos y dinámicos durante la infección crónica, localizados principalmente en la musculatura de la pared colónica. En un estudio posterior, Ward, Olmo, et al. (2020) observaron que los amastigotes persistentes conservaron capacidad replicativa, aunque con una velocidad menor que la registrada durante la fase aguda. Estos hallazgos mostraron que la permanencia del parásito en el colon no correspondió únicamente a formas inactivas.

La relación entre persistencia y lesión tisular fue abordada por Khan et al. (2021), quienes identificaron focos crónicos de infección próximos a zonas con daño del sistema nervioso entérico. Los modelos afectados presentaron además pérdida de neuronas mientéricas, retraso del tránsito gastrointestinal y retención del contenido intestinal. En tejido humano, Pinto et al.

(2022) detectaron ADN de *T. cruzi* mediante qPCR en muestras del tracto digestivo de pacientes seropositivos con megacolon, con variaciones en la carga parasitaria entre los segmentos examinados.

La susceptibilidad del tejido gastrointestinal también fue demostrada mediante modelos celulares. Daghero et al. (2023) observaron que *T. cruzi* fue capaz de invadir y replicarse en células epiteliales intestinales primarias utilizando organoides derivados de colon murino. Por otro lado, Pérez-Molina et al. (2023) identificaron modificaciones en la estructura de la microbiota intestinal de personas con enfermedad de Chagas crónica; en los pacientes con afectación digestiva se observó un enriquecimiento de *Prevotella spp.*, evidenciando cambios adicionales en el microambiente intestinal.

Lesión neuronal y respuesta neuroinmunológica

La alteración del sistema nervioso entérico constituyó uno de los hallazgos más frecuentes entre los estudios incluidos. Martins et al. (2018) observaron una mayor presencia de mastocitos degranulados próximos a fibras nerviosas del colon en individuos infectados, así como un incremento de células inmunorreactivas para triptasa y quimasa en pacientes con megacolon. Asimismo, se identificó expresión del receptor PAR2 en neuronas entéricas, mostrando una posible asociación entre activación mastocitaria y compromiso neuronal.

de Oliveira et al. (2019) encontraron diferencias en la expresión del receptor serotoninérgico 5-HT_{3A} en linfocitos de pacientes chagásicos con y sin megacolon. La expresión fue mayor en los individuos sin megacolon, particularmente en poblaciones linfocitarias CD4, CD8 y CD20, evidenciando diferencias inmunorreguladoras relacionadas con la expresión digestiva de la enfermedad.

Los modelos experimentales permitieron evaluar la evolución del daño enteroneural. Ricci et al. (2020) identificaron parasitismo de neuronas mientéricas, pérdida neuronal temprana y daño oxidativo durante la fase aguda, seguidos de alteraciones axonales e intramusculares persistentes. Pereira et al. (2020) observaron menor expresión de NOD2 en pacientes con la forma digestiva y una asociación inversa entre este marcador y el grado de dilatación del esófago, sigmoides y recto. En ratones deficientes en NOD2, la infección produjo disminución de la motilidad y un compromiso inflamatorio y muscular más pronunciado.

do Carmo Neto et al. (2021) registraron un incremento de IFN- γ y BMP2 durante la infección experimental, acompañado por infiltración inflamatoria y disminución del número de neuronas del plexo mientérico. de Souza Marques et al. (2021), por su parte, encontraron diferencias en el daño intestinal según la forma infectante de *T. cruzi*, con variaciones en la intensidad del parasitismo, inflamación y momento de aparición de la denervación. De manera complementaria, do Carmo Neto et al. (2022) observaron aumento sostenido de mediadores proinflamatorios, infiltrado celular y pérdida neuronal durante la infección experimental con la cepa Colombiana.

Las alteraciones no se limitaron a las neuronas y células inmunitarias. Martins et al. (2021) identificaron cambios en las poblaciones enteroendocrinas del colon, con incremento de células inmunorreactivas para GLP-1 y somatostatina en las regiones dilatadas del megacolon y modificaciones en los patrones de coexpresión de 5-HT y PYY.

Alteraciones neuromusculares y de la motilidad gastrointestinal

Las alteraciones funcionales fueron identificadas tanto en el tracto gastrointestinal superior como en el inferior. P. Martins et al. (2018) observaron prolongación del tiempo de tránsito esofágico en pacientes con enfermedad de Chagas, con aumento progresivo conforme avanzaba el grado de megaesófago. Sin embargo, la intensidad de la disfagia no presentó una correspondencia lineal con la magnitud de la dilatación.

En el segmento distal, Leite et al. (2019) registraron ausencia del reflejo inhibitorio rectoanal en el 91,3 % de los pacientes chagásicos con megacolon o megarrecto, frente al 47,3 % de los pacientes

chagásicos sin dilatación y ninguno de los controles no chagásicos. Los individuos con megacolon presentaron además mayor capacidad rectal y una mayor frecuencia de fecaloma.

El compromiso funcional también involucró la deglución. El Gharib et al. (2019) identificaron menor actividad de la musculatura suprahioidea en pacientes con megaesófago chagásico, acompañada de alteraciones en el tránsito durante la deglución. Posteriormente, El Gharib y Dantas (2021) observaron residuos orales y faríngeos, además de alteración de la motilidad, depuración y tránsito esofágicos, mostrando que el trastorno funcional puede abarcar diferentes fases del proceso deglutorio.

En modelos animales, Ricci et al. (2022) encontraron durante la fase crónica disminución de la motilidad intestinal y reducción de la amplitud y ritmicidad de las contracciones colónicas. Estas alteraciones estuvieron acompañadas por modificaciones de la respuesta mediada por acetilcolina, menor expresión de colina acetiltransferasa y cambios en componentes de los receptores colinérgicos, evidenciando compromiso de la regulación neuromuscular intestinal.

Remodelación tisular asociada con la progresión digestiva

Las alteraciones neuronales y funcionales estuvieron acompañadas por cambios progresivos en la estructura de la pared gastrointestinal. Ricci et al. (2020) observaron hipertrofia del músculo liso, incremento del espesor de la pared intestinal y alteraciones persistentes de la inervación intramuscular durante la evolución experimental de la infección. Estas modificaciones coexistieron con el daño neuronal y axonal observado desde las primeras fases.

do Carmo Neto et al. (2021) identificaron un aumento progresivo del depósito de colágeno durante el curso de la infección. De manera similar, do Carmo Neto et al. (2022) observaron depósito de fibras colágenas asociado con inflamación y pérdida de neuronas mientéricas desde etapas tempranas, cambios que persistieron durante la evolución hacia la fase crónica.

En tejido humano, Garvil et al. (2020) identificaron ganglionitis, miositis y modificaciones del contenido de colágeno en pacientes con megacolon chagásico. También encontraron una mayor expresión de galectina-3 en determinados tejidos de pacientes infectados, incluso cuando la mucosa presentaba apariencia íntegra durante la evaluación colonoscópica.

Integración de los hallazgos

La evidencia revisada muestra que las alteraciones gastrointestinales asociadas con la enfermedad de Chagas responden a un proceso multifactorial en el que convergen la persistencia tisular de *Trypanosoma cruzi*, la respuesta inflamatoria y el daño progresivo del sistema nervioso entérico. Los estudios experimentales demostraron que el colon puede mantener focos parasitarios durante la infección crónica y que estas áreas pueden localizarse próximas a lesiones neuronales, mientras que los estudios en pacientes confirmaron la presencia del parásito y alteraciones neuroinmunológicas en tejidos gastrointestinales afectados (Khan et al., 2021; Pinto et al., 2022). Esta convergencia sugiere que la lesión digestiva no corresponde únicamente a una secuela de la fase aguda, sino a un proceso en el que pueden persistir interacciones locales entre el parásito, el tejido intestinal y la respuesta del hospedador.

A su vez, la pérdida neuronal y las modificaciones de la regulación inmunológica se relacionaron con alteraciones de la neurotransmisión, disminución de la contractilidad, trastornos del tránsito y remodelación progresiva de la pared gastrointestinal. Esta secuencia fue observada con mayor consistencia en modelos murinos y en estudios de megacolon, aunque también se identificaron alteraciones funcionales en el esófago y durante la deglución (Ricci et al., 2020, 2022). En conjunto, los hallazgos respaldan una interpretación integrada de la enfermedad digestiva de Chagas; sin embargo, la predominancia de estudios realizados en humanos y modelos murinos evidencia la necesidad de ampliar la investigación comparada en otros hospedadores mamíferos, especialmente desde el ámbito veterinario y bajo una perspectiva de Una Salud.

4. Conclusiones

La revisión permitió establecer que el compromiso gastrointestinal de la enfermedad de Chagas constituye una manifestación compleja y progresiva, sustentada por evidencia obtenida tanto en pacientes como en modelos mamíferos experimentales. El colon concentró la mayor cantidad de investigaciones y el megacolon representó la expresión digestiva más estudiada, mientras que el compromiso esofágico evidenció que la afectación funcional puede extenderse a diferentes segmentos del tracto gastrointestinal.

La producción científica entre 2018 y 2023 aportó avances relevantes para comprender esta forma de la enfermedad; no obstante, continúa predominando la evidencia procedente de humanos y modelos murinos. Se requiere ampliar los estudios en otros mamíferos y fortalecer las aproximaciones comparativas que permitan valorar con mayor precisión la expresión gastrointestinal de la infección por *Trypanosoma cruzi* y su importancia para la medicina veterinaria y el enfoque de Una Salud.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autores

Quispe-Navarro, Y. I.: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, visualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Referencias bibliográficas

- Daghero, H., Pagotto, R., Quiroga, C., Medeiros, A., Comini, M. A., & Bollati-Fogolín, M. (2023). Murine colon organoids as a novel model to study *Trypanosoma cruzi* infection and interactions with the intestinal epithelium. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1082524>
- de Oliveira, J. A., Freitas, M. A. R., de Oliveira, E. C., Jabari, S., Brehmer, A., & da Silveira, A. B. M. (2019). 5-HT3A serotonin receptor in the gastrointestinal tract: the link between immune system and enteric nervous system in the digestive form of Chagas disease. *Parasitology Research*, 118(4), 1325–1329. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06241-w>
- de Souza Marques, F., Duarte, T. H. C., Xavier, V. F., Ferraz, A. T., das Mercês, A. C., Silva, T. V. C., Mendes, L. C., da Fonseca Medeiros, L., Perin, L., Mathias, F. A. S., da Silva Fonseca, K., Nogueira-Paiva, N. C., Carneiro, C. M., & de Abreu Vieira, P. M. (2021). Different infective forms trigger distinct lesions in the colon during experimental Chagas disease. *Parasitology Research*, 120(10), 3475–3486. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07236-2>
- do Carmo Neto, J. R., da Costa, A. W. F., Braga, Y. L. L., Lucio, F. H., dos Santos Martins, A. L. M., dos Reis, M. A., de Oliveira, F. A., Celes, M. R. N., da Silva, M. V., Oliveira, M. A. P., & Machado, J. R. (2022). The Colombian Strain of *Trypanosoma cruzi* Induces a Proinflammatory Profile, Neuronal Death, and Collagen Deposition in the Intestine of C57BL/6 Mice Both during the Acute and Early Chronic Phase. *Mediators of Inflammation*, 2022, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/7641357>
- do Carmo Neto, J. R., Vinicius da Silva, M., Braga, Y. L. L., Florencio da Costa, A. W., Fonseca, S. G., Nagib, P. R. A., Nunes Celes, M. R., Oliveira, M. A. P., & Machado, J. R. (2021).

- Correlation between intestinal BMP2, IFN γ , and neural death in experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *PLOS ONE*, 16(2), e0246692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246692>
- El Gharib, A. Z. G., Berretin-Felix, G., Dantas, R. O., Rossoni, D. F., & de Ornelas Toledo, M. J. (2019). Suprahyoid Muscle Activity in Patients with Chagasic Megaesophagus. *Scientific Reports*, 9(1), 18786. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55402-5>
- El Gharib, A. Z. G., & Dantas, R. O. (2021). Cross-Sectional Study of Swallowing Phases in Cases of Megaesophagus Caused by Chagas Disease. *Gastroenterology Research*, 14(5), 290–295. <https://doi.org/10.14740/gr1458>
- Ferrer, E., García, H., Bolivar, A., Cañizales, I., Guerrero, R., & Herrera, L. (2021). First molecular detection of *Trypanosoma cruzi*, *T. rangeli* and *Leishmania* spp. in capybaras. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 23, 100516. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100516>
- Garvil, M. P., Furtado, T. C. de S., Lima, N. B. de, Marteleto, M. V. M., Faria, J. B. de, Rodrigues, D. B. R., & Pereira, S. A. de L. (2020). Although with intact mucosa at colonoscopy, chagasic megacolons have an overexpression of Gal-3. *Einstein (São Paulo)*, 18. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5105
- Jansen, A. M., Xavier, S. C. das C., & Roque, A. L. R. (2018). *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasites & Vectors*, 11(1), 502. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3067-2>
- Khan, A. A., Langston, H. C., Costa, F. C., Olmo, F., Taylor, M. C., McCann, C. J., Kelly, J. M., & Lewis, M. D. (2021). Local association of *Trypanosoma cruzi* chronic infection foci and enteric neuropathic lesions at the tissue micro-domain scale. *PLOS Pathogens*, 17(8), e1009864. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009864>
- Leite, A. C. de A. e, Moreira, M. A. R., Barbosa, M. A., Júnior, H. M., Leite, P. C. C. A., & Moreira, J. P. T. (2019). Clinical and manometric investigation in constipated Chagasic patients with and without megacolon. *Journal of Coloproctology*, 39(02), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.12.002>
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., Bavia, L., Damasceno, F. S., Beltrame, M. H., Messias-Reason, I. J., & Sandri, T. L. (2019). Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Frontiers in Public Health*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>
- Martins, P., Ferreira, C. S., & Cunha-Melo, J. R. (2018). Esophageal transit time in patients with chagasic megaesophagus. *Medicine*, 97(10), e0084. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010084>
- Martins, P. R., Fakhry, J., de Oliveira, A. J., Moreira, T. B., Fothergill, L. J., de Oliveira, E. C., Reis, D. d'Ávila, & Furness, J. B. (2021). The distribution and chemical coding of enteroendocrine cells in *Trypanosoma cruzi*-infected individuals with chagasic megacolon. *Histochemistry and Cell Biology*, 155(4), 451–462. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01947-w>
- Martins, P. R., Nascimento, R. D., dos Santos, A. T., de Oliveira, E. C., Martinelli, P. M., & d'Ávila Reis, D. (2018). Mast cell-nerve interaction in the colon of *Trypanosoma cruzi*-infected individuals with chagasic megacolon. *Parasitology Research*, 117(4), 1147–1158. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-5792-z>
- Pereira, N. de S., Queiroga, T. B. D., da Silva, D. D., Nascimento, M. S. L., Andrade, C. M. de, Souto, J. T. de, Ricci, M. F., Arantes, R. M. E., Zamboni, D. S., Chiari, E., Câmara, A. C. J. da, Galvão, L. M. da C., & Guedes, P. M. M. (2020). NOD2 receptor is crucial for protecting against the digestive form of Chagas disease. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(9), e0008667. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008667>

- Pérez-Molina, J. A., Crespillo-Andújar, C., Trigo, E., Chamorro, S., Arsuaga, M., Olavarrieta, L., Navia, B., Martín, O., Monge-Maillo, B., Norman, F. F., Lanza, V. F., & Serrano-Villar, S. (2023). Chagas disease is related to structural changes of the gut microbiota in adults with chronic infection (TRIPOBIOME Study). *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(7), e0011490. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011490>
- Pérez-Molina, J. A., & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), 82–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
- Pinto, L., Schijman, A. G., Alonso-Padilla, J., Lozano, D., Torrico, M. C., Gamba, P., Torrez, M., Lozada, V., Cartagena, K., Sanchez, J., Torrico, F., & Gascon, J. (2022). Molecular detection and parasite load of *Trypanosoma cruzi* in digestive tract tissue of Chagas disease patients affected by megacolon. *Acta Tropica*, 235, 106632. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106632>
- Ricci, M. F., Béla, S. R., Barbosa, J. L., Moraes, M. M., Mazzeti, A. L., Bahia, M. T., Horta, L. S., Santiago, H. da C., Cruz, J. S., Capettini, L. dos S. A., & Arantes, R. M. E. (2022). A Potential Role of Cholinergic Dysfunction on Impaired Colon Motility in Experimental Intestinal Chagas Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 28(3), 483–500. <https://doi.org/10.5056/jnm21074>
- Ricci, M. F., Béla, S. R., Moraes, M. M., Bahia, M. T., Mazzeti, A. L., Oliveira, A. C. S., Andrade, L. O., Radí, R., Piacenza, L., & Arantes, R. M. E. (2020). Neuronal Parasitism, Early Myenteric Neurons Depopulation and Continuous Axonal Networking Damage as Underlying Mechanisms of the Experimental Intestinal Chagas' Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.583899>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Ward, A. I., Lewis, M. D., Khan, A. A., McCann, C. J., Francisco, A. F., Jayawardhana, S., Taylor, M. C., & Kelly, J. M. (2020). In Vivo Analysis of *Trypanosoma cruzi* Persistence Foci at Single-Cell Resolution. *MBio*, 11(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01242-20>
- Ward, A. I., Olmo, F., Atherton, R. L., Taylor, M. C., & Kelly, J. M. (2020). *Trypanosoma cruzi* amastigotes that persist in the colon during chronic stage murine infections have a reduced replication rate. *Open Biology*, 10(12). <https://doi.org/10.1098/rsob.200261>
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>