



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Chagas congénito en área no endémica: situación en España.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Carmen Zafra Rodríguez

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Epidemiología	5
1.2. Ciclo biológico	7
1.3. Transmisión	8
1.4. Clínica	10
1.5. Diagnóstico	13
1.6. Tratamiento	15
1.7. Prevención y Control	17
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo general	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. MATERIAL Y MÉTODOS	19
3.1. Diseño	19
3.2. Estrategia de búsqueda	19
3.3. Criterios de selección	19
3.4. Consideraciones éticas	19
4. RESULTADOS	20
4.1. Resultados de la búsqueda	20
4.2. Chagas congénito en España	21
5. DISCUSIÓN	28
6. CONCLUSIONES	31
7. REFERENCIAS	32

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria causada por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi*. Este parásito es transmitido a los seres humanos a través de la picadura de insectos triatomíneos, transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos, alimentos contaminados o por transmisión vertical, siendo esta última un problema en Europa y especialmente en España.

Objetivo: El objetivo principal fue realizar una revisión sistemática sobre la situación de los casos de Chagas congénito en España.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos obtenidos en las bases de datos MEDLINE, Embase y Scopus.

Resultados y discusión: De los 173 artículos obtenidos, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 15 de ellos, los cuales habían sido realizados en humanos y llevados a cabo en España.

Tras el análisis se ha visto que la transmisión de Chagas congénito es importante en España, convirtiéndose en el país en mayor tasa de transmisión dentro de la Unión Europea.

Conclusión: El Chagas congénito se ha convertido en un problema para España. El diagnóstico precoz y el inicio temprano del tratamiento pueden llegar a tasas de curación cercanas al 100% y a la disminución de casos, por lo que se necesita que se regulen programas de cribado y control de dicha enfermedad en todas las comunidades autónomas de España.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*; Chagas congénito; España

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease is a parasitic condition caused by a flagellated protozoan called *Trypanosoma cruzi*. This parasite is transmitted to humans through the bite of triatomine insects, blood transfusions, organ transplants, contaminated food or by vertical transmission, the latter being a problem in Europe and especially in Spain.

Objective: The main objective was to carry out a systematic review of the situation of congenital Chagas disease in Spain.

Methods: Systematic review of articles obtained from MEDLINE, Embase and Scopus databases.

Results and discussion: Of the 173 articles obtained, after applying the inclusion and exclusion criteria, 15 were selected, all of which had been performed in humans and carried out in Spain.

After the analysis, it was found that the transmission of congenital Chagas disease is important in Spain, becoming the country with the highest transmission rate in the European Union.

Conclusion: Congenital Chagas disease has become a problem for Spain. Early diagnosis and early initiation of treatment can lead to cure rates close to 100% and to a decrease in the number of cases, so it is necessary to regulate screening and control programs for this disease in all the autonomous communities of Spain.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*; Congenital Chagas disease; Spain.

ABREVIATURAS

ECh: Enfermedad de Chagas.

CDC: Centro de control y prevención de enfermedades.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

T. cruzi: *Trypanosoma cruzi*.

TV: Transmisión vertical.

ECG: Electrocardiograma.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

PCR: Reacción de cadena polimerasa.

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

NNN: Novy-MacNeal-Nicolle.

LIT: Liver Infusion Tryptose.

CLIA: ChemiLuminescent Immuno Assay.

HAI: Hemaglutinación indirecta.

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Chagas, también conocida como tripanosomosis americana, fue descrita por primera vez en 1909 por el médico e investigador brasileño Carlos Chagas. Está causada por un parásito flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* que pertenece a la familia de los tripanosomátidos, incluida en el orden de los kinetoplastidos de la clase *Zoomastigina*¹. Este parásito es transmitido a los seres humanos y animales a través de insectos triatomíneos conocidos como vinchucas, chipos o chinche besucona².

1.1. Epidemiología

La enfermedad de Chagas (ECh) es una parasitosis propia del continente americano y ha sido considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las enfermedades tropicales desatendidas en el mundo convirtiéndose en un problema de salud pública⁴. Originalmente, la enfermedad de Chagas estaba distribuida en países de Latinoamérica, excepto en las islas del Caribe. En las últimas décadas, como consecuencia de la globalización, esta enfermedad se ha extendido por todo el mundo llegando a zonas no endémicas como Europa, Estados Unidos, Canadá, algunos países africanos, países del Mediterráneo Oriental y Pacífico Occidental. La enfermedad ha pasado de ser rural a ser principalmente urbana³.

Es endémica en 21 países de América Latina. Afecta a unos 6 o 7 millones de personas, incluidas 1,7 millones de mujeres en edad reproductiva. Se registran unos 30 mil casos nuevos al año y casi 75 millones de personas están en riesgo de contagio. Además, se registran alrededor de 12 mil defunciones al año y 8600 recién nacidos se contagian durante el embarazo⁴.

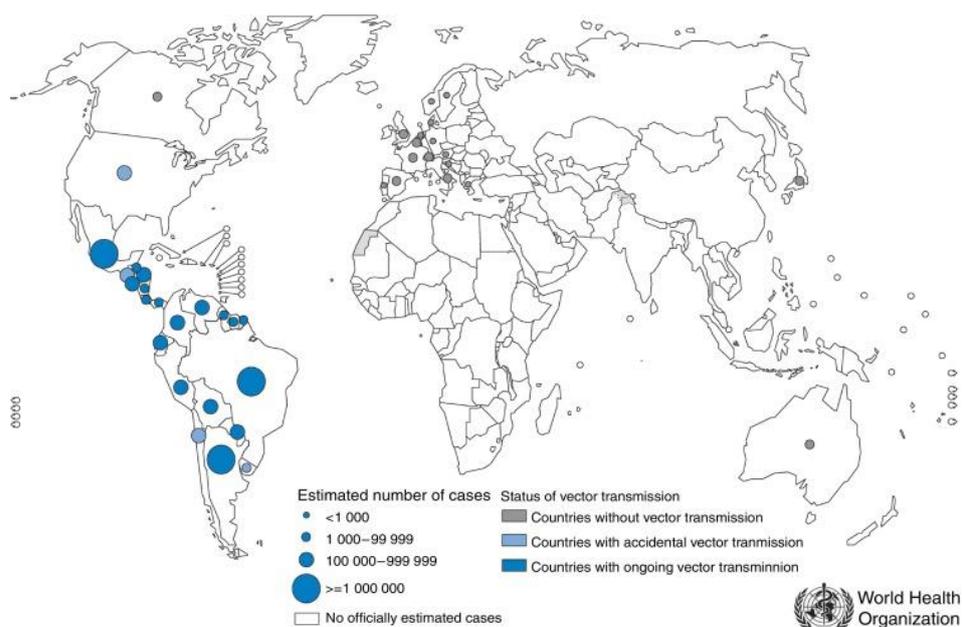


Figura 1. Distribución de la enfermedad de Chagas en zonas endémicas⁶.

La región con mayor incidencia de la enfermedad de Chagas en los últimos años es el Chaco boliviano, con una tasa de infección anual del 4%. En Estados Unidos se estima que más de 100.000 personas están afectadas por esta enfermedad y, la prevalencia de la enfermedad de Chagas entre latinoamericanos que viven en Europa es de aproximadamente un 4,2% pudiendo aumentar hasta un 18,1% en personas procedentes de Bolivia⁷.

En países no endémicos, la tasa de infección congénita es menor que en países endémicos. Se ha visto que la transmisión vertical (TV) se produce en alrededor del 4,7% de los niños nacidos de madres con enfermedad de Chagas⁸.

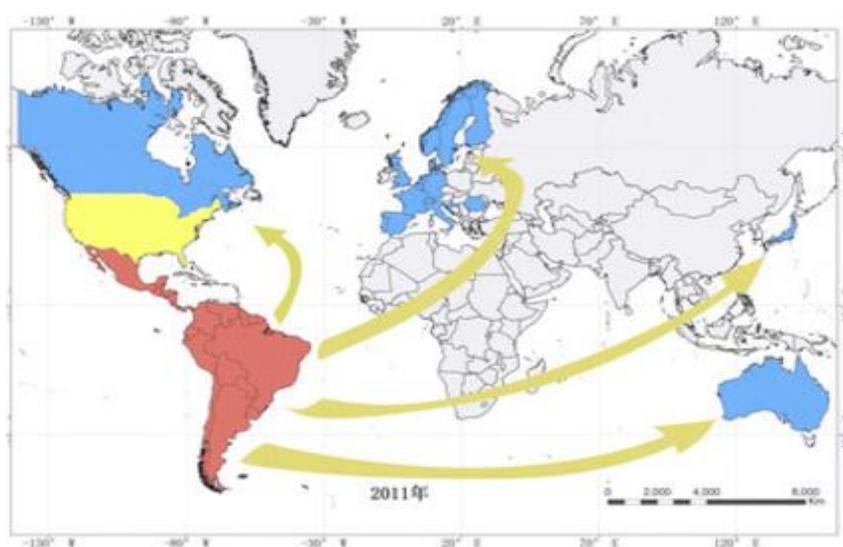


Figura 2. Datos cartográficos que muestran los cambios epidemiológicos relativos a la enfermedad de Chagas entre 2002 y 2011⁹.

1.2. Ciclo biológico

Trypanosoma cruzi presenta un ciclo de vida complejo, que incluye tres fases morfológicas comprendidas en dos hospedadores; el vector invertebrado y el hospedador mamífero. Los tres estadios morfológicos son: la forma amastigote que es no flagelada y las formas flageladas, epimastigote y tripomastigote¹⁰.

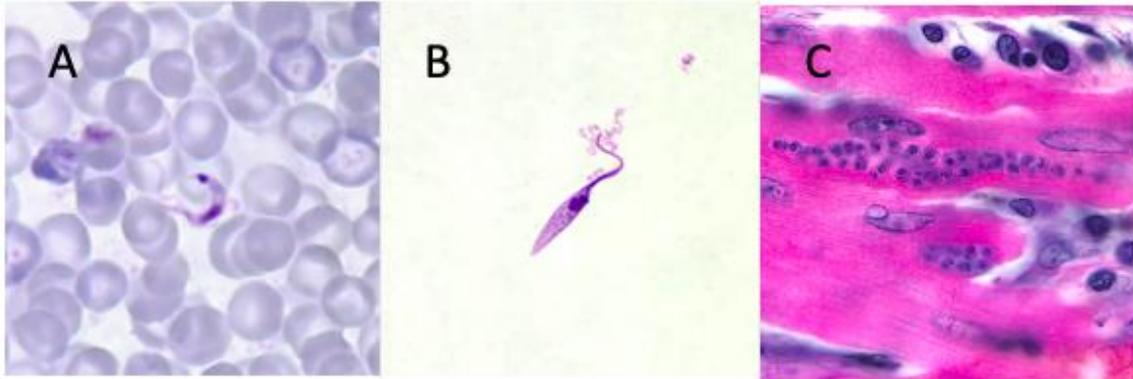


Figura 3. Tripomastigote de *T. cruzi* en un frotis sanguíneo fino teñido con Giemsa (A); Epimastigote de *T. cruzi* (B); Amastigote de *T. cruzi* en tejido cardíaco (C)¹¹.

El ciclo comienza cuando el triatomino, se alimenta de la sangre de un mamífero infectado e ingiere tripomastigotes sanguíneos. A continuación, estos pasan al intestino medio del triatomino donde se convierten en epimastigotes y, se multiplican por fisión binaria longitudinal dando lugar a tripomastigotes metacíclicos en la porción distal del intestino a los pocos días¹².

El vector infectado, excreta junto con las heces los tripomastigotes metacíclicos infectantes sobre la piel o las mucosas del mamífero. Estos, penetran en la herida causada por la mordedura del insecto al alimentarse y, una vez que los tripomastigotes metacíclicos pasan la barrera de la piel o mucosas, y se localizan en el interior de células, se transforman en amastigotes. Se multiplican por fisión binaria y cuando su número es elevado, causa la destrucción de la célula infectada. También, se ha visto su diferenciación celular a tripomastigote que provoca la lisis de la célula y su liberación al torrente circulatorio pudiendo invadir cualquier célula nucleada¹.

Por último, este ciclo biológico se cierra cuando el triatomino adquiere al parásito al alimentarse de un mamífero infectado¹.

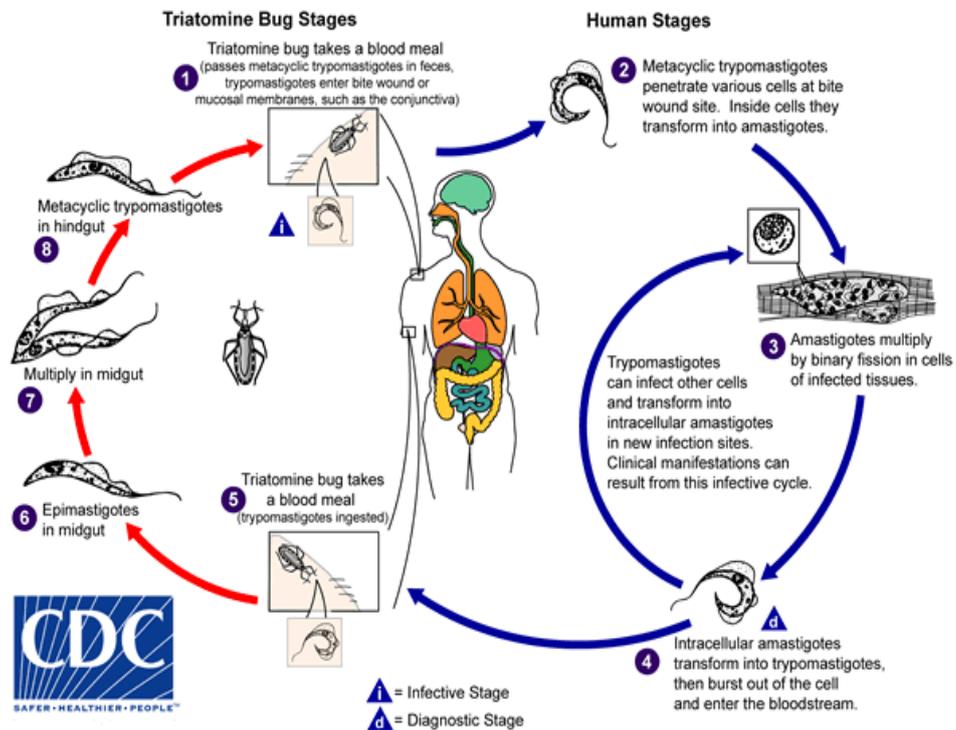


Figura 4. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*¹¹.

1.3. Transmisión

La transmisión de la enfermedad de Chagas puede ocurrir de varias formas.

1.3.1. Transmisión vectorial

La principal vía de transmisión y la más frecuente en zonas endémicas es la transmisión vectorial a través de contacto directo con las heces u orina de vectores infectados. Los triatominos se alimentan durante la noche y residen en un entorno rural. En países no endémicos como España, este tipo de transmisión no tiene lugar¹.



Figura 5. *Triatoma infestans*¹³.

1.3.2. Transfusión sanguínea/trasplantes y transmisión oral

Otra de las posibles vías de transmisión es a través de transfusiones sanguíneas procedentes de donantes infectados¹⁴. Esta vía ha cobrado importancia en los últimos años debido a los movimientos migratorios. Este fenómeno se ha producido en países como América del Norte, Europa, Asia y Oceanía provocando que aparezcan nuevos casos de enfermedad de Chagas fuera de América Latina¹⁵. Además, también se puede transmitir a través de trasplantes de órganos procedentes de donantes infectados¹⁴ y mediante la transmisión oral por ingesta de formas tripomastigotes que se encuentran presentes en comida o bebidas contaminadas además de por accidentes de laboratorio¹⁶.

1.3.3. Transmisión vertical o transplacentaria

Otra forma de transmisión de ECh es por transmisión vertical, es decir, transplacentaria de madre a hijo durante el embarazo, siendo de las principales formas de infección en zonas urbanas y no endémicas¹⁷. Las mujeres pueden transmitir el parásito tanto al feto como al recién nacido durante las tres fases de la infección sufriendo este un Chagas congénito, siendo la tasa de transmisión más alta cuando la madre se encuentra en fase aguda¹⁸. Presenta gran importancia ya que, en la mayoría de los casos, los recién nacidos son asintomáticos (90% de los casos) o presentan síntomas muy inespecíficos y, cuando se tratan adecuadamente, se alcanzan tasas de curación significativas¹⁹. También es posible la transmisión a través de la leche materna durante la lactancia¹.

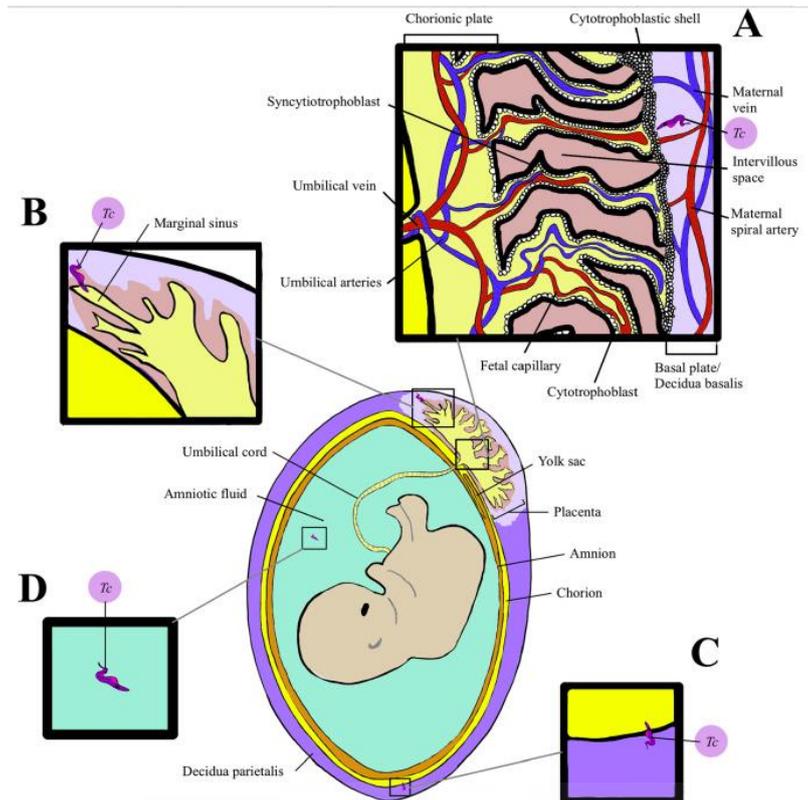


Figura 6. Posibles vías de transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi* (Tc). Posibles vías de transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi* (Tc). A) Se propone que el parásito invade el espacio intervilloso. B). Se muestra la ruta transplacentaria alternativa de TV a través del seno marginal. C) También se sugiere que la infección se propaga a través de las membranas fetales y las debilita, lo que puede provocar una ruptura prematura y un parto prematuro. D) La transmisión congénita también puede producirse por vía oral a través de la ingestión de líquido amniótico con formas circulantes de *T. cruzi*²⁰.

1.4. Clínica

La infección se divide en dos fases: fase aguda y fase crónica:

1.4.1. Fase aguda

La fase aguda es la fase inicial que presenta una duración de entre 4 y 8 semanas y un período de incubación que oscila entre 3 y 10 días. En esta fase, podemos encontrar parásitos en la circulación sanguínea durante 4-6 meses después de la infección, siendo la parasitemia más intensa durante el primer mes²¹. La mayoría de los pacientes presentan una sintomatología muy leve o inespecífica²². Se pueden presentar signos como el denominado signo de Romaña que es característico de esta fase y aparece cuando la penetración del parásito es a través de la conjuntiva del ojo. Se trata de un chagoma de inoculación caracterizado por un proceso inflamatorio agudo localizado en el sitio

de la infección y que produce una induración dolorosa y eritematosa o edema unilateral bipalpebral con adenitis retroauricular².

Además, suele ir acompañado de manifestaciones clínicas como el malestar general, fiebre continuada o intermitente, anorexia, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, edemas de extremidades inferiores y faciales, erupción morbiliforme, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia²³. También, se puede presentar de forma grave provocando alteraciones cardíacas como la miocarditis o alteraciones del SNC como meningoencefalitis. Esta forma grave la encontramos en un porcentaje pequeño de la población, pudiendo llegar a causar la muerte del paciente. Por último, las personas en fase aguda pueden curarse sin tratamiento o evolucionar a una fase crónica²¹.



Figura 7. Signo de Romaña².

1.4.2. Fase crónica

Entre un 20% y 40% de las personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, desarrollan la enfermedad en la fase crónica. Las manifestaciones clínicas de esta fase pueden llegar a aparecer a los 10 y 30 años tras la infección²¹.

1.4.2.1. Forma indeterminada

La fase indeterminada es la fase silente de la enfermedad. Hay pacientes que pueden tardar unos 20 años en presentar un daño característico de la fase crónica o incluso un porcentaje alto (60% - 70%) de pacientes permanece asintomático durante toda su vida. Durante esta fase, se han visto casos de muerte súbita y alteraciones electrocardiográficas aisladas. Se suele detectar principalmente de forma accidental¹.

1.4.2.2. Forma cardíaca

La mayoría de estos pacientes presentan alteraciones a nivel cardíaco²⁴. Son frecuentes los trastornos de la conducción en el ECG como el bloqueo de la

rama derecha del haz de His, bloqueos auriculoventriculares, síncope, palpitaciones, dolor torácico inespecífico, arritmias, valvulopatías, aneurismas apicales, cardiomegalia que puede ser visible en radiografías, insuficiencia cardiaca, trombos, muerte súbita y alteraciones en los ECG²⁵.



Figura 8. Corazón chagásico con agrandamiento cardíaco y un aneurisma apical prominente (flecha)²⁶.

1.4.3. Forma digestiva.

Las manifestaciones gastrointestinales crónicas de la enfermedad de Chagas son menos frecuentes que las cardíacas (entre el 5 y el 10%)²⁷. Se producen alteraciones en la motilidad gastrointestinal y dilatación del tubo digestivo. La manifestación clínica más común es la acalasia y, en consecuencia, el megaesófago²⁸. También puede aparecer estreñimiento y disfagia entre otros. Los trastornos en la vesícula y conductos biliares también son frecuentes como la colelitiasis²³.

Hay que destacar que, también pueden aparecer alteraciones del SNC como la meningoencefalitis. Se trata de manifestaciones poco frecuentes, pero en pacientes inmunodeprimidos como es el caso de pacientes con VIH aumenta dicha frecuencia²⁹.

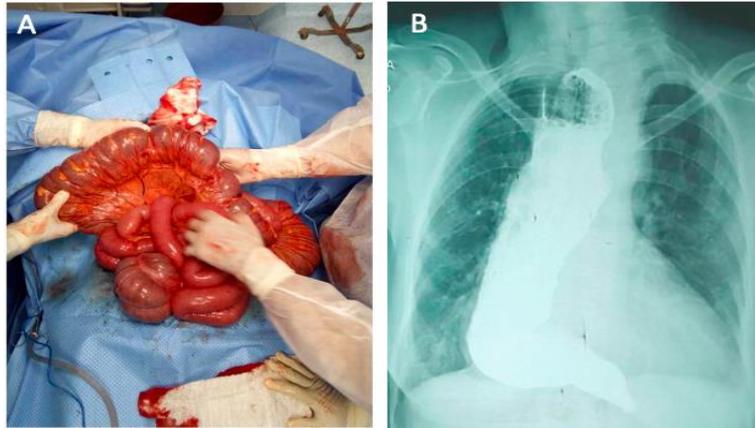


Figura 9. A) Megacolon chagásico. B) Megaesófago visto en esofagrama de bario³⁰.

1.4.5. Chagas congénito

La enfermedad de Chagas congénita puede ser variable. Es frecuente que algunos lactantes resulten asintomáticos y, aproximadamente entre el 10% y 40% de los lactantes presentan signos en el nacimiento o a los pocos días de nacer³¹. Los síntomas clínicos incluyen: puntuación de Apgar baja, prematuridad, bajo peso al nacer para la edad gestacional, problemas respiratorios, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia o petequias y, también se han descrito problemas oftalmológicos⁸.

Además, los lactantes con infección más grave presentan problemas cardíacos como miocarditis, derrames pleurales o pericárdicos, meningoencefalitis y problemas digestivos^{8, 31}.

Por lo general, los niños suelen evolucionar bien, pero entre un 20% y un 40% de los niños no tratados desarrollan una cardiopatía irreversible potencialmente mortal³¹.

1.5. Diagnóstico

La elección de la técnica diagnóstica que se va a llevar a cabo viene determinada por la fase de infección y el contexto clínico.

1.5.1 Diagnóstico en fase aguda

En fase aguda, el diagnóstico se lleva a cabo principalmente a través de métodos directos. Debido a la elevada parasitemia circulante en sangre periférica que presentan los pacientes, se utilizan técnicas de observación microscópica de tripomastigotes en gota de sangre fresca o gota gruesa, frotis o extensión que

se tiñen previamente con Giemsa²³. Además, se pueden utilizar métodos de identificación de material genético mediante la reacción en cadena polimerasa (PCR), siendo estos los más sensibles⁷. Otras técnicas de diagnóstico son los cultivos en medio NNN y los hemocultivos en medio LIT²⁷. También se puede utilizar el xenodiagnóstico y la biopsia de órganos infectados⁷.

En caso de reactivación de la infección, también se utilizan métodos directos como microscopía óptica de capa leucocitaria con tinción Giemsa³².

1.5.2 Diagnóstico en fase crónica

La fase crónica se caracteriza por presentar una parasitemia baja y, es por ello, que el método de elección utilizado en esta fase es la detección de anticuerpos IgG¹⁸. Para ello, se utilizan métodos serológicos como la prueba ELISA, inmunoensayo quimioluminiscente, inmunocromatografía, la hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta e inmunodetección en soportes sólidos (Western blot), entre otros^{1,7}. El diagnóstico confirmado requiere resultados positivos en al menos dos pruebas serológicas distintas basadas en antígenos diferentes³².

Además, una vez que se tiene el diagnóstico definitivo, se deben considerar las alteraciones cardiacas como la cardiopatía chagásica mediante pruebas como el ECG, ecocardiograma transtorácico o radiografía de tórax²⁷. También se deben considerar las alteraciones digestivas como la dilatación del tubo digestivo, megaesófago y megacolon (enema opaco, tránsito esófago-gastro-duodenal)¹.

1.5.3 Diagnóstico de Chagas congénito

Existen tres criterios para que tenga lugar la transmisión congénita en humanos: que la madre sea seropositiva a *Trypanosoma cruzi*, que se puedan diagnosticar los parásitos en sangre periférica del recién nacido y que el recién nacido presente anticuerpos anti-*T.cruzi* después de que la inmunidad pasiva adquirida en el período de lactancia desaparezca²³.

En primer lugar, los recién nacidos con riesgo de contraer la enfermedad pueden identificarse previamente antes de nacer mediante un cribado serológico prenatal materno con la finalidad de tener un diagnóstico precoz. Esta técnica se

lleva a cabo sobre todo en mujeres que viven o proceden de lugares endémicos³¹.

En recién nacidos, las técnicas de elección para el diagnóstico son las parasitológicas como la observación directa de tripomastigotes a través del microscopio con una muestra de sangre fresca. Además, son útiles las técnicas de concentración como la prueba de Strout cuando la parasitemia en sangre es baja y también técnicas como el microhematocrito. Como métodos indirectos destacamos hemocultivo y xenodiagnóstico¹⁸. En el momento del nacimiento también son recomendables las técnicas moleculares. La prueba de PCR presenta una mayor sensibilidad y especificidad y permite detectar la enfermedad de manera precoz³³. Si alguna de estas pruebas resulta ser negativa, se deben repetir las pruebas a las cuatro o seis semanas para confirmar que no hay enfermedad³¹.

El diagnóstico serológico para la detección de anticuerpos se recomienda realizarlo a partir del noveno mes de vida del lactante para evitar así la presencia de anticuerpos maternos transferidos pasivamente al recién nacido. Entre las distintas técnicas encontramos: ensayo de hemaglutinación indirecta, ensayo de inmunofluorescencia indirecta o ELISA. Se necesita que dos pruebas serológicas sean positivas para confirmar el diagnóstico³¹.



Figura 10. Diagnóstico Chagas congénito³⁴.

1.6. Tratamiento

En la actualidad encontramos dos fármacos disponibles para el tratamiento de la tripanosomiasis americana: nifurtimox y benznidazol³⁵. Ambos

fármacos son eficaces para tratar la enfermedad en fases agudas, en caso de transmisión congénita, reactivación y para la infección crónica no diagnosticada en niños de hasta 18 años⁴. Se ha visto que en fases crónicas disminuye su eficacia y las reacciones adversas son más frecuentes³⁶. En pacientes mayores de 50 años, el tratamiento es individualizado en función de los riesgos y beneficios potenciales. Una de las limitaciones que tienen estos fármacos, es la gran cantidad de efectos adversos que presentan y, es por ello que un porcentaje alto de pacientes abandona el tratamiento³⁷.

En fase aguda, los medicamentos antiparasitarios curan el 50-80% de las infecciones, pero en pacientes crónicos asintomáticos, la tasa de curación es del 20-60%. En pacientes con enfermedad crónica sintomática, se requiere un tratamiento quirúrgico o médico²³.

1.6.1. Tratamiento con benznidazol

El benznidazol se considera como fármaco de primera elección ya que presenta efectos adversos más leves. Las reacciones adversas dermatológicas y trastornos neurológicos son más frecuentes mientras que los trastornos digestivos son menos frecuentes³⁶. Entre ellas podemos encontrar: dermatitis alérgica, anorexia y pérdida de peso, neutropenia periférica e insomnio. La dosis recomendada en adultos es de 5mg/kg/día durante 60 días y en niños entre 2 y 12 años es de 5-8 mg/kg/día en dos dosis divididas durante 60 días². Este tratamiento está contraindicado durante la lactancia debido a la falta de evidencia durante esta etapa, el embarazo y en pacientes con enfermedad hepática, renal o neurológica grave. Además, se ha visto que el tratamiento en mujeres en edad fértil antes de quedarse embarazadas resulta eficaz para prevenir la transmisión congénita³⁶.

1.6.2. Tratamiento con nifurtimox

El nifurtimox presenta reacciones adversas más graves y con mayor frecuencia, entre las que se encuentran parestesia, trastornos del sueño, polineuropatía, nerviosismo, comportamiento psicótico, temblores, convulsiones, apatía, vértigo, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso significativa, debilidad muscular y amnesia^{1,2}. La dosis recomendada en adultos es de 8-10 mg/kg/día cada 6-8 horas, en adolescentes (40-60kg) es de 12,5-15

mg/kg/día cada 6-8 horas y en niños y lactantes (<40kg) es de 15-20mg/kg/día cada 6-8 horas. La duración del tratamiento es de 60-90 días y no debe superar los 120 días². Está contraindicado en insuficiencia hepática grave, porfiria y alcoholismo crónico. En pacientes con insuficiencia renal grave hay que ajustar la dosis. Está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo y no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre ya que no existe suficiente evidencia³⁸.

1.7. Prevención y Control

Debido a la ausencia de vacuna, en lugares donde la enfermedad es endémica, el método más efectivo para disminuir la transmisión del parásito es el control vectorial a través del uso de medidas físicas y químicas como campañas de fumigación, uso de insecticidas en casa, mejora del acondicionamiento de las viviendas y del peridomicilio, incluyendo la educación sanitaria y el compromiso de la comunidad. Con estas medidas se han visto cambios significativos en estas zonas^{2,4}. En cuanto a la transmisión mediante el consumo de alimentos y bebidas contaminadas, se recomiendan buenas prácticas de higiene en el transporte, mantenimiento y consumo³⁹.

El control de bancos de sangre también ha tenido un efecto considerable tanto en países endémicos como no endémicos²³. El análisis de las donaciones de sangre se considera una herramienta importante de salud pública. Esta medida es obligatoria en muchos países, aunque debido a la falta de recursos económicos en algunos países no se lleva a cabo⁴⁰.

Para el control de donaciones de órganos, se requiere evaluaciones serológicas tanto del donante como del receptor en zonas sobre todo endémicas. En caso de necesitar ese trasplante a pesar de la enfermedad, se establece un balance beneficio-riesgo de la persona que va a recibir el órgano³⁹.

El mejor control para la transmisión congénita es la detección temprana en recién nacidos, seguida de un tratamiento específico ya que este no es posible durante el embarazo debido a los efectos teratógenos y tóxicos. Ayudará a reducir la carga de esta enfermedad en la sociedad^{2, 39}.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la enfermedad de Chagas congénito en España.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Conocer el perfil de gestantes chagásicas en España.

2.2.2. Describir los métodos diagnósticos utilizados para Chagas congénito en España.

2.2.3. Indicar prevalencia de Chagas congénito en España.

2.2.4. Mostrar la sintomatología de los casos de Chagas congénito en España.

2.2.5. Revisar el tratamiento recibido por los neonatos con Chagas.



3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los artículos científicos existentes acerca de la enfermedad de Chagas congénito en España.

1.2. Estrategia de búsqueda

Una vez que se ha identificado el tema de estudio a tratar, pasamos a la búsqueda de información. Para ello, se han seleccionado las palabras clave y se han convertido en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Además, se han determinado los correspondientes Medical Subject Heading (MeSH): "Congenital", "Chagas disease" y "Spain".

La base de datos llamada MEDLINE se utilizó como fuente principal de información a través del buscador PudMed. También se utilizaron otras bases de datos como Embase y Scopus.

3.3. Criterios de selección

Se establecieron una serie de criterios de inclusión con el fin de realizar una búsqueda apropiada para nuestro trabajo:

- Artículos científicos publicados en los idiomas I inglés y castellano.
- Artículos cuya población de estudio sea humanos.
- Artículos cuyos estudios se hayan llevado a cabo en España.

Tras la aplicación de estos criterios de inclusión, se procedió a la exclusión de artículos tras la lectura del título. A continuación, tras la lectura del resumen y, por último, tras la lectura del texto completo excluyendo así aquellos artículos que no guardaban relación con el tema a estudiar.

1.4. Consideraciones éticas

Este trabajo ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche TFG.GFA.LAS.CZR.230201.

2. RESULTADOS.

4.1. Resultados de la búsqueda

Tras llevar a cabo la búsqueda con nuestros descriptores, obtuvimos 71 resultados en la base de datos MEDLINE a través de PubMed, 54 resultados en Embase y 48 en Scopus. Finalmente, tras introducir los criterios de inclusión y exclusión, nos quedaron 15 artículos incluidos en la presente revisión.

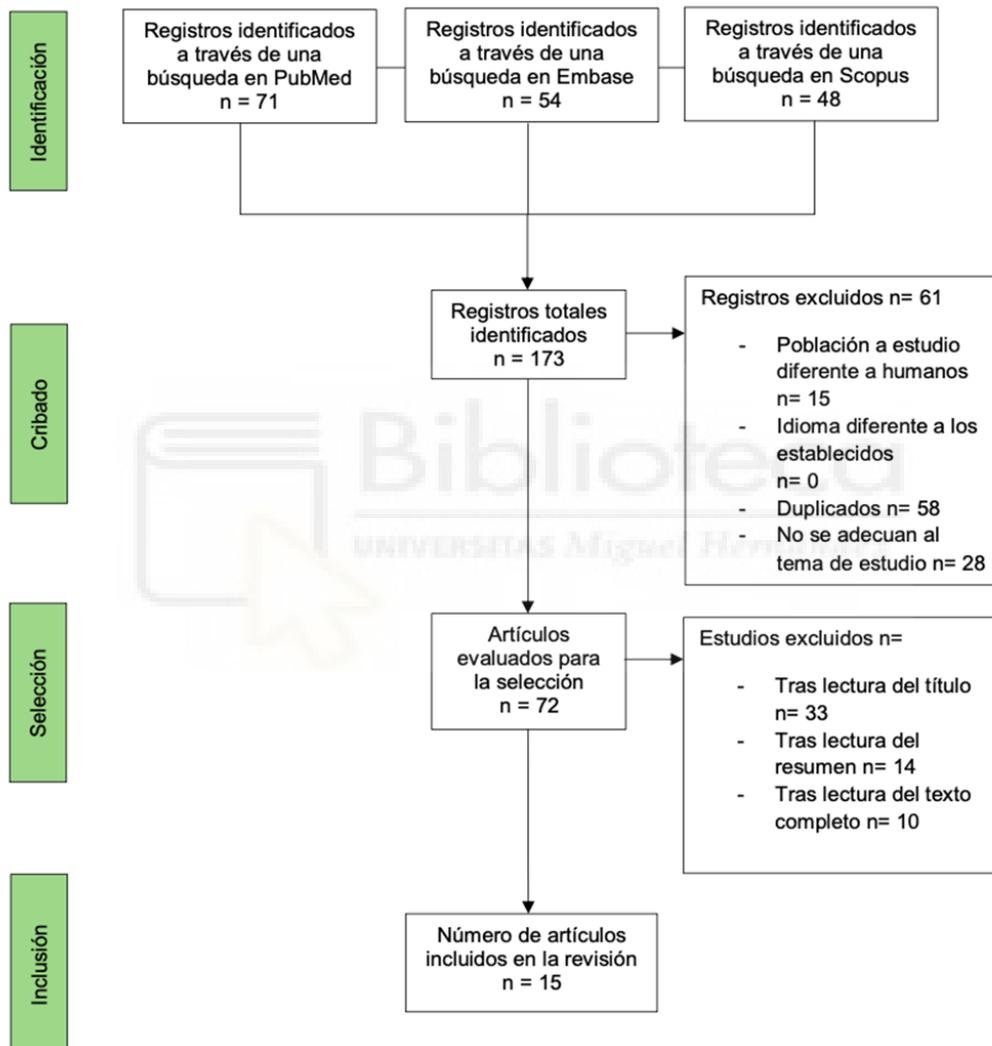


Figura 10. Resultados de la búsqueda (Fuente: producción propia).

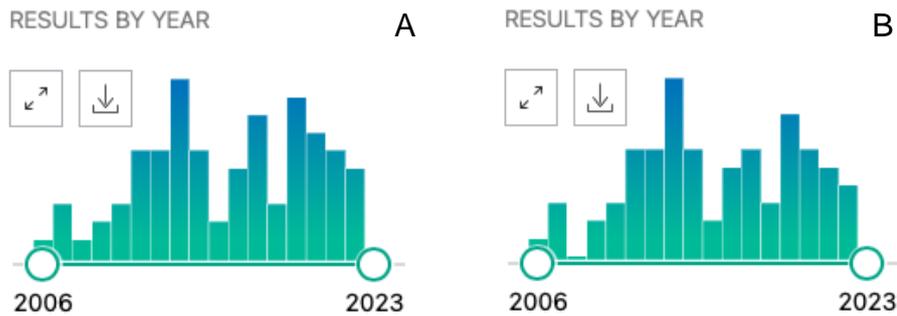


Figura 11. Resultados de la búsqueda en PubMed sin filtros (A); Resultados de la búsqueda en PubMed tras la aplicación de los filtros (B).

4.2. Chagas congénito en España.

4.2.1. Resultado de los artículos

En la Tabla 1 se representan los artículos finalmente seleccionados donde se observan estudios realizados en gestantes, principalmente en ciudades del litoral Mediterráneo, a excepción de Madrid.

Autor	Período de estudio	Población de estudio	Muestra	Prevalencia (%)	Transmisión vertical	Lugar del estudio
Basile L, <i>et al.</i> (2011) ⁴¹	2005-2011	Gestantes	1.350	3,4	2	Cataluña
Flores-Chávez MD, <i>et al.</i> (2011) ⁴²	2008-2010	Gestantes	3.839	3,96	4	Madrid
Ramos JM, <i>et al.</i> (2012) ⁴³	2006-2010	Gestantes	545	1,28	0	Elche
Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	2008-2010	Gestantes	633	3,5	1	Barcelona
Barona-Vilar C, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁵	2009-2010	Gestantes e hijos	1.975	11,44	8	Valencia
Merino FJ, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁶	2013	Gestantes e hijos				Madrid
Murcia L, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁷	2007-2011	Gestantes	59		9	Murcia
Murcia L, <i>et al.</i> (2017) ⁴⁸	2007 - 2016	Gestantes seropositivas e hijos	144 gestantes y 160 hijos		16	Murcia
Abras A, <i>et al.</i> (2017) ⁴⁹	2017	Recién nacidos	67		4	España
Francisco-González L, <i>et al.</i> (2018) ⁵⁰	2023-2015	Gestantes	1.244	3,2	1	Madrid
Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	2010-2015	Gestantes e hijos	5.578	2,8	28	Cataluña
Francisco-González L, <i>et al.</i> (2019) ⁵²	2012-2016	Gestantes	122		3	Madrid
Simón N, <i>et al.</i> (2019) ⁵³	2007-2017	Hijos de madres chagásicas	181		12	Murcia
Vázquez C, <i>et al.</i> (2020) ⁵⁴	2007-2017	Gestantes	4		3	Murcia
Llenas-García J, <i>et al.</i> (2021) ⁵⁵	2014-2018	Gestantes	1.178	1,78	0	Alicante

Tabla 1. Resultado de los artículos encontrados en la búsqueda (Fuente: producción propia).

4.2.2. Madres chagásicas en España.

En la siguiente tabla, se adjunta el porcentaje de mujeres procedentes de cada país de los diferentes estudios (tabla 2). Se pueden observar porcentajes comprendidos entre el 96,6% y el 57% en madres de procedencia boliviana, de Paraguay entre el 43 % y el 1,5%, Argentina 4,75% y 1,6% y Ecuador 1,4-0,9%. Además, es en la zona del litoral mediterráneo donde se han llevado a cabo estos estudios.

Autor	Bolivia	Paraguay	Argentina	Ecuador	Lugar del estudio
Ramos JM, <i>et al.</i> (2012) ⁴³	57%	43%			Elche
Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	95,5%	4,5%			Barcelona
Murcia L, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁷	96,6%	3,4%			Murcia
Murcia L, <i>et al.</i> (2017) ⁴⁸	95,8%	2,8%		1,4%	Murcia
Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	92,5%	2,5%	1,6%	0,9%	Cataluña
Francisco-González L, <i>et al.</i> (2019) ⁵²	81,1%	1,5%	1,6%		Madrid
Vázquez C, <i>et al.</i> (2020) ⁵⁴	75%				Murcia
Llenas-García J, <i>et al.</i> (2021) ⁵⁵	90,5%	4,75%	4,75%		Alicante

Tabla 2. Porcentajes de madres positivas procedentes de cada país y lugar donde se ha llevado a cabo el estudio (Fuente: producción propia).

	Basile L, <i>et al.</i> (2011) ⁴¹	Ramos JM, <i>et al.</i> (2012) ⁴³	Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	Francisco-González L, <i>et al.</i> (2018) ⁵⁰	Llenas-García J, <i>et al.</i> (2021) ⁵⁵
Seroprevalencia mujeres bolivianas	27,5%	10,26%	14,5%	16,3%	18,7%

Tabla 3: Seroprevalencia (%) de madres procedentes de Bolivia.

En cuanto al perfil de las madres chagásicas, la edad media de las mujeres oscila entre los 28 y los 33 años (tabla 4).

	Ramos JM, <i>et al.</i> (2012) ⁴³	Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	Barona-Vilar C, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁵	Murcia L, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁷	Murcia L, <i>et al.</i> (2017) ⁴⁸	Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	Francisco-González L, <i>et al.</i> (2019) ⁵²	Vázquez C, <i>et al.</i> (2020) ⁵⁴	Llenas-García J, <i>et al.</i> (2021) ⁵⁵
Edad media	28,9	29,5	29	29,1	31,1	33	32,6	27,8	33,7

Tabla 4. Edad media en años de madres chagásicas (Fuente: producción propia).

El porcentaje de mujeres tratadas en los estudios revisados antes de quedarse embarazadas es bajo (tabla 5).

	Murcia L, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁷	Murcia L, <i>et al.</i> (2017) ⁴⁸	Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	Francisco-González L, <i>et al.</i> (2019) ⁵²	Llenas-García J, <i>et al.</i> (2021) ⁵⁵
Mujeres tratadas previamente	16,9%	25%	26%	8,2%	42,8%

Tabla 5. Porcentaje de mujeres tratadas antes de quedarse embarazadas (Fuente: producción propia).

En el estudio de Basile *et al.*, las mujeres que no recibieron tratamiento antes del embarazo tenían una probabilidad casi siete veces mayor de transmitir la enfermedad⁵¹. De los tres casos que presentaron TV en el estudio de Francisco-González *et al.*, ninguna de las madres había sido tratada previamente al embarazo⁵².

Las mujeres presentan principalmente forma clínica indeterminada. En el estudio de Basile *et al.*, 2019, la principal forma clínica de la enfermedad de Chagas fue la indeterminada (94,1%). Las mujeres con forma clínica cardíaca representaron el 3,8% de los casos, mientras que las patologías digestivas y mixtas (cardíaca y digestiva) representaron el 1,6% y el 0,5% de los casos, respectivamente⁵¹. Tras una evaluación completa de las madres infectadas en el estudio de Ramos *et al.*, todas las mujeres presentaron forma clínica indeterminada⁴³.

4.2.3. Diagnóstico de Chagas congénito.

Durante los primeros meses de vida, la técnica de detección de anticuerpos no se recomienda ya que la desaparición de los anticuerpos maternos transferidos pasivamente no comienza a disminuir hasta aproximadamente los nueve meses de edad. Es por lo que, en los lactantes menores de nueve meses, se recomiendan técnicas parasitológicas directas⁵⁵.

En los recién nacidos con madres chagásicas, se debe realizar una evaluación clínica. Durante las primeras 48 horas de vida, las guías españolas recomiendan una prueba PCR y/o detección del microhematocrito⁵². En el caso de que el recién nacido dé positivo, se repetirá la PCR al mes para así poder confirmar el diagnóstico. Una vez se tiene el diagnóstico, se debe iniciar

tratamiento lo antes posible y hacerle un seguimiento hasta que la serología resulte negativa⁵¹.

Si alguna de las dos pruebas parasitológicas resulta ser negativa, se le realizará una prueba serológica a los nueve meses. Si esta prueba también es negativa, se da por terminado el seguimiento y el niño se considera que está libre de la enfermedad. Por lo contrario, si la prueba es positiva, se tendrá que hacer una segunda prueba mediante una técnica distinta. Si el resultado de las pruebas es contradictorio, se deberá realizar una tercera⁵¹.

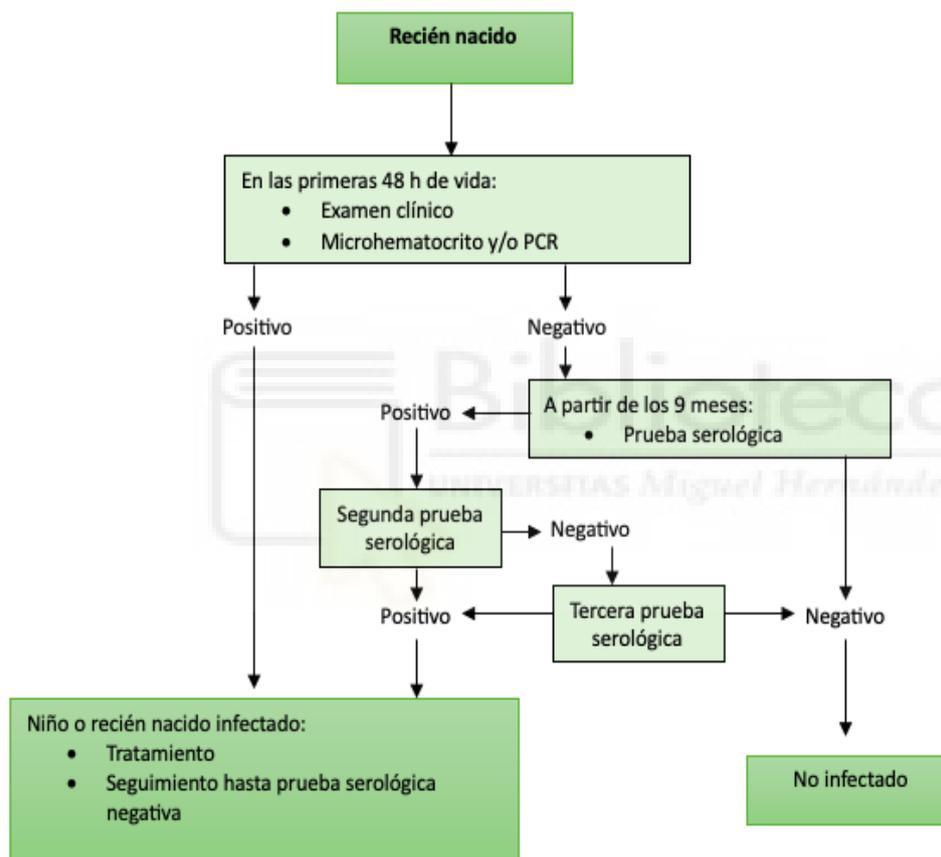


Figura 12. Esquema diagnóstico Chagas Congénito⁵¹.

4.2.4. Prevalencia de Chagas congénito en España.

En el estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid en 2010, la prevalencia general fue de 3,96%⁴². Se encontraron prevalencias entre 0,5%⁴² y 4,2%⁴² en hospitales que utilizaron programas de tamizaje universales mientras que, en hospitales donde se tamizaban selectivamente solo a gestantes bolivianas o gestantes bolivianas más gestantes de otros países registraban una prevalencia entre el 10%⁴² y el 6,2%⁴².

	Período de estudio	Lugar de estudio	Prevalencia (%)
Basile L, <i>et al.</i> (2011) ⁴¹	2005-2011	Cataluña	3,4
Ramos JM, <i>et al.</i> (2012) ⁴³	2006-2010	Elche	1,28
Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	2008-2010	Barcelona	3,5
Francisco-González L, <i>et al.</i> (2018) ⁵⁰	2013-2015	Madrid	3,2
Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	2010-2015	Cataluña	2,8

Tabla 6. Prevalencia Chagas congénito (Fuente: producción propia).

4.2.5. Sintomatología de neonatos chagásicos.

Las características clínicas de la infección congénita por *T. cruzi* son heterogéneas. La mayoría de los recién nacidos infectados (60-90%) son asintomáticos u oligosintomáticos⁴¹.

Tras la lectura del texto completo de los artículos seleccionados, encontramos los siguientes datos:

En el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, se llevó a cabo un programa de cribado en el que se identificó un único recién nacido infectado de 22 recién nacidos estudiados. Este, fue prematuro (35 semanas) y presentó bajo peso al nacer. Además, durante la exploración física, mostró hepatoesplenomegalia, colestasis y citólisis crecientes⁴⁴.

En el estudio transversal en Valencia entre 2009 y 2010, solo uno de los ocho recién nacidos diagnosticados, presentó hepatoesplenomegalia al nacer⁴⁵.

Según Basile L, *et al.*, tras la implantamos un sistema de vigilancia para evaluar el impacto de la enfermedad en Cataluña, de 28 casos diagnosticados de *T. cruzi*, 4 casos presentaron esplenomegalia (75%), hepatomegalia (75%) e ictericia (75%)⁵¹.

Entre 2012 y 2016, Francisco-González *et al.*, realizaron un estudio en tres hospitales de Madrid. Solo uno de los cuarenta recién nacidos de madres positivas, presentó la enfermedad. Fue un caso de enfermedad congénita sintomática que presentó los siguientes síntomas: hidropesía fetal, ascitis,

inestabilidad hemodinámica y anemia. Además, necesitó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal⁵⁰.

En el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, entre 2007 y 2011 se llevó a cabo un estudio en el que tres de los nueve niños diagnosticados (33,3%), fueron sintomáticos. Dos de los recién nacidos eran gemelos. Uno de ellos, presentó bajo peso al nacer, distensión abdominal con hepatoesplenomegalia, signos de ictericia y miocarditis con signos de insuficiencia cardíaca y dificultad respiratoria mientras que el otro presentó esplenomegalia y bajo peso al nacer. El tercer niño, presentó bajo peso al nacer, distensión abdominal con hepatoesplenomegalia, lesión purpúrica, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar severa, dificultad respiratoria y una puntuación de Apgar 3 y 6, respectivamente a 1 y 5 minutos⁴⁷.

Por último, también se han encontrado estudios en los que todos los recién nacidos infectados por *T. cruzi* examinados, han resultado ser asintomáticos como el caso de un estudio transversal retrospectivo de calidad sobre la aplicación del protocolo de cribado sistemático de EC en mujeres embarazadas de origen latinoamericano en la Comunidad Valenciana⁵⁵.

	Sintomatología	N.º de neonatos con sintomatología
Otero S, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁴	- Bajo peso al nacer - Hepatoesplenomegalia - Colestasis - Citólisis	1
Barona-Vilar C, <i>et al.</i> (2012) ⁴⁵	- Hepatoesplenomegalia	1
Murcia L, <i>et al.</i> (2013) ⁴⁷	- Hepatoesplenomegalia (2/3) - Ictericia (1/3) - Miocarditis (1/3) - Insuficiencia cardíaca (3/3) - Dificultad respiratoria (2/3)	- Esplenomegalia (1/3) - Bajo peso al nacer (2/3) - Púrpura (1/3) - Hipertensión pulmonar (1/3) - Baja puntuación Apgar (1/3)
Francisco-González L, <i>et al.</i> (2019) ⁵²	- Hidropesía fetal - Ascitis - Inestabilidad hemodinámica - Anemia	1
Basile L, <i>et al.</i> (2019) ⁵¹	- Esplenomegalia (3/4) - Hepatomegalia (3/4) - Ictericia (3/4)	4

Tabla 7. Sintomatología neonatos (Fuente: producción propia).

4.2.6. Tratamiento de Chagas congénito en España.

Todos los lactantes de los estudios fueron tratados con benznidazol ya que presenta mayor tolerancia en recién nacidos que en adultos y las reacciones adversas son menos frecuentes, siendo la mayoría leves⁴⁶. Las reacciones adversas comienzan a ser más frecuentes a partir de los 7 años de edad y pueden ser gastrointestinales, cutáneas y hematológicas⁵².

En la mayoría de las revisiones publicadas, el tratamiento de elección en España para la enfermedad de Chagas congénito es el benznidazol⁴¹.

Tras la revisión, se encontraron estudios realizados en España que a continuación se exponen:

De los 28 casos tratados, cuatro presentaron reacciones adversas tales como anorexia (n=1), pancitopenia (n=1), cese del aumento de peso (n=1) y aumento de las transaminasas (n=1) y en un caso se tuvo que suspender el tratamiento. Las tasas de recuperación fueron del 89% en los tratados antes de los seis meses de vida y del 80% en los recién nacidos tratados entre los 6 meses y el año. Los niños tratados después de su primer año de vida tuvieron una tasa de recuperación del 20%⁵¹.

En el estudio retrospectivo realizado en tres hospitales de Madrid, los tres casos positivos fueron tratados con benznidazol y solo uno de ellos sufrió neutropenia moderada que requirió un ajuste de dosis, de 6 mg/Kg/día a 5 mg/Kg/día⁵².

Por otro lado, en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, todos los recién nacidos recibieron 10 mg/kg de peso corporal al día durante 60 días de benznidazol. Todos ellos presentaron buena tolerancia, no tuvieron efectos secundarios y se logró una curación del 100%⁴⁷.

En el estudio llevado a cabo en Murcia entre 2006 y 2017, todos los lactantes tratados tuvieron buena tolerancia al tratamiento con benznidazol. Los lactantes tratados antes del primer año de vida se curaron mientras que los tratados después de cumplir el año siguieron siendo positivos a los dos y tres años posteriores. Destacar también que, dos de los lactantes que no recibieron el tratamiento correctamente, siguieron siendo positivos. Uno de ellos, se curó tras el retratamiento pero el otro no⁴⁸.

Además, en el estudio llevado a cabo por Francisco-González *et al.*, el tratamiento que se utilizó fue benznidazol durante 60 días. Se inició con una dosis de 5 mg/kg/día y en la segunda semana se aumentó la dosis a 8 mg/kg/día debido a la ausencia de efectos adversos. El paciente tuvo una evolución favorable y una resolución de la enfermedad⁵⁰.

5. DISCUSIÓN.

En los últimos años, el patrón epidemiológico de la enfermedad de Chagas ha cambiado considerablemente debido al aumento de los flujos migratorios entre las distintas zonas geográficas en países no endémicos, llegando a convertirse en un problema importante de salud pública⁵¹. Este fenómeno migratorio, ha provocado que la enfermedad haya pasado de ser exclusiva de América del Sur, zonas rurales, poco avanzadas y vinculadas a aspectos sociales, económicos y culturales deficitarios a ser una enfermedad importada a zonas urbanas, principalmente Estados Unidos y Europa⁴⁴.

En España, la migración latinoamericana ha crecido de manera exponencial⁴⁴, convirtiéndose en el país no endémico con mayor prevalencia de ECh congénita fuera de América del Sur⁵⁵.

Tal y como se observa en los resultados expuestos, el perfil de la madre chagásica en España, presenta un patrón bastante claro. Se trata de mujeres jóvenes en edad fértil con edad comprendida entre los 28 y los 33 años. Las mujeres bolivianas son las que mayor porcentaje representan, llegando a alcanzar porcentajes superiores al 90%^{44, 47, 48, 51, 55}. Por detrás le siguen Paraguay, aunque con porcentajes menores, entre 43%⁴³ y 1,5%⁵², Argentina 4,75%⁵⁵ - 1,6%^{51, 52} y Ecuador 1,4%⁴⁸ - 0,9%⁵¹. Además, también se han encontrado porcentajes menores de otros países de América Latina como Honduras (0,7%), Colombia (0,1%), Chile (0,6%), El Salvador (0,5%), Perú (0,5%) y Nicaragua (0,1%) en el estudio de Basile⁵¹.

Los diferentes estudios coinciden en que las gestantes que han recibido tratamiento con benznidazol previo al embarazo, presentan un porcentaje de TV considerablemente menor al de las mujeres no tratadas^{51, 54}. Es por ello, que sería interesante que, desde atención primaria, las diferentes comunidades autónomas diseñaran programas comunes para la detección de este perfil de madres y así poder evitar una futura transmisión a su descendencia. Es importante ya que los fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas no se pueden administrar durante el embarazo y son teratógenos⁵⁵. Además, existen pocos estudios sobre ello.

Como ya sabemos, uno de los grandes inconvenientes que presenta el Chagas congénito en la mayoría de los casos es la ausencia de sintomatología y, como consecuencia, el infradiagnóstico⁴⁸. Solo un pequeño porcentaje de los recién nacidos presenta sintomatología grave y muchas veces inespecífica, que puede ser variable y que generalmente involucra a varios órganos y sistemas⁵², causando hepatoesplenomegalia^{44, 45, 47, 51}, anemia⁵⁰, meningoencefalitis y/o insuficiencia respiratoria^{47, 55}. Por ello, también resulta importante el cribado en estos recién nacidos durante las primeras 48 horas de vida⁵¹. Destacar que, durante los primeros días la técnica por excelencia es la PCR o microhematocrito y a partir de los nueve meses, pruebas serológicas. Así se evitarían falsos positivos y negativos a la hora del diagnóstico⁵².

El tratamiento de elección para recién nacidos en España y el que se ha utilizado en los artículos revisados es el benznidazol^{42, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52}. Por otro lado, los estudios revisados demuestran que la eficacia del tratamiento en recién nacidos infectados, está directamente relacionada con el inicio temprano del mismo^{41, 46, 47, 48, 51, 52, 53}. Se ha visto que, si se administra el tratamiento antes del primer año de vida, de forma correcta y se sigue la pauta adecuada, la curación puede llegar a ser cercana al 100%⁵³. Solo en dos de los artículos revisados, algunos de los recién nacidos presentaron reacciones adversas tras la administración del tratamiento^{51, 52}. En el estudio realizado en Cataluña, cuatro recién nacidos presentaron reacciones adversas: pancitopenia (n=1), aumento de transaminasas (n=1), cese del aumento de peso (n=1) y anorexia (n=1)⁵¹. El estudio llevado a cabo en Madrid solo un recién nacido presentó neutropenia moderada⁵². En el resto de los artículos revisados, los recién nacidos no presentaron ningún efecto adverso tras la administración de la medicación^{45, 47, 50}.

La dosis recomendada para recién nacidos varía entre los 5 mg/kg/día y 10 mg/kg/día. En el estudio llevado a cabo por Francisco-González, L *et al.*, se inició con una dosis de 5 mg/kg/día, pero al no presentar efectos adversos, se subió la dosis a 8 mg/kg/día⁵⁰ mientras que en el estudio realizado en Madrid se inició con una dosis de 6 mg/kg/día y se tuvo que bajar a 5 mg/kg /día debido a la presencia de reacciones adversas⁵².

Hoy en día, se ha convertido en un problema para España que debemos abordar con la instauración de protocolos estandarizados de cribado y control de Chagas congénito en todas las comunidades autónomas.



6. CONCLUSIONES.

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. España se ha convertido en el país no endémico con mayor tasa de prevalencia de Chagas congénito.
2. En cuanto al perfil de madres chagásicas, las mujeres procedentes de Bolivia son las que mayor porcentaje representan.
3. Las gestantes que no han recibido tratamiento antes de quedarse embarazadas presentan mayor probabilidad de transmisión vertical.
4. En recién nacidos, las pruebas PCR y/o microhematocrito durante las 48 primeras horas de vida son cruciales para el diagnóstico precoz de los mismos.
5. La mayoría de los recién nacidos son asintomáticos, por lo que sería conveniente regular programas de cribado en España.
6. En España, el tratamiento de elección para el Chagas congénito es el benznidazol. Es el más efectivo y está directamente relacionado con el inicio temprano del mismo. Además, las reacciones adversas son menos frecuentes.

7. REFERENCIAS.

1. Flores MAB. Parasitología médica. 2019.
2. CDC-Centers for Disease Control, Prevention. CDC - Chagas Disease. 2009 [citado el 12 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/>
3. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) [Internet]. Who.int. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
4. Enfermedad de Chagas [Internet]. Paho.org. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>
5. Trypanosomiasis A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease) Infectious Disease Clinics of North America. Chagas Disease) Infectious Disease Clinics of North America. 2012;26(2):275–91.
6. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2016;34(2):132–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X16000045>
7. Santos É, Menezes Falcão L. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2020;39(5):279–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repce.2020.10.010>
8. Matthews S, Tannis A, Puchner KP, Bottazzi ME, Cafferata ML, Comandé D, et al. Estimation of the morbidity and mortality of congenital Chagas disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2022;16(11):e0010376. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010376>
9. Researchgate.net. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/288907223_Preventing_the_transmission_of_American_trypanosomiasis_and_its_spread_into_non-endemic_countries

10. Brener Z. Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1973;27(1):347–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.mi.27.100173.002023>
11. American trypanosomiasis [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>
12. Teixeira DE, Benchimol M, Crepaldi PH, de Souza W. Interactive multimedia to teach the life cycle of *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012;6(8):e1749. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001749>
13. Researchgate.net. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Color-pattern-of-triatomine-bugs-Triatoma-infestans-KLUG-1834_fig7_237153374
14. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10115):82–94. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31612-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31612-4)
15. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015;9(2):e0003540. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003540>
16. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Enfermedad de Chagas de transmisión oral. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(3):125–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.038>
17. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico M-C, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2004;70(2):201–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2004.70.201>
18. Avalos-Borges EE, Rios LE, Jiménez-Coello M, Ortega-Pacheco A, Garg NJ. Animal Models of *Trypanosoma cruzi* Congenital Transmission. *Pathogens* [Internet]. 2022;11(10):1172. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11101172>

19. Gil-Gallardo L, Simón M, Iborra A, Carrilero B, Segovia M. Chemiluminescent microparticle immunoassay for the diagnosis of congenital Chagas disease: A prospective study in Spain. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021;105(6):1701–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.21-0332>
20. Rios L, Campos EE, Menon R, Zago MP, Garg NJ. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020;1866(3):165591. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165591>
21. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9723):1388–402. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60061-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60061-x)
22. Rassi A Jr, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2012;26(2):275–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.002>
23. Guarner J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2019;36(3):164–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.008>
24. Alejandro Salomone Ó. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2003;56(4):333–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13045646>
25. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2005;58(9):1037–44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1885-5857\(06\)60436-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1885-5857(06)60436-2)
26. Researchgate.net. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Heart-of-a-patient-who-died-of-Chagas-cardiomyopathy-There-is-cardiac-enlargement-and-a_fig2_283264527
27. Navas PC, Ciruela P, Requena A, Martín A, Soriano T, Rodrigo C, et al. Protocol de cribatge, diagnòstic i tractament de la malaltia de chagas en

- dones embarassades llatinoamericanes i en els seus fills [Internet]. Gencat.cat. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1173.2/protocol_c_ribratge_diagnostic_chagas_dones_embarassades_llatinoamericanes_n_adons_2018_ca.pdf?sequence=10&isAllowed=y
28. Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:884–9.
29. Ramos-Rincón J-M. Enfermedad de Chagas en España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2023];156(8):390–2. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0025775321000348?token=1146B61968F93A8D2141A6F8B5A7C5C3E480D912F36969E663C22BCA6ACE79C4EDA31063C571884ABC02E51385E574E7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230513201240>
30. Dowling Enez V, Izarra Henríquez C. Chagasic megacolon in Venezuela – case report. *J Coloproctology* [Internet]. 2020;40(2):172–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2019.10.001>
31. Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP. Evaluation and management of congenital Chagas disease in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2019 [citado el 13 de mayo de 2023];8(5):461–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jpids/article/8/5/461/5477433>
32. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas disease in the United States: A public health approach. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019;33(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00023-19>
33. Cucunubá ZM, Valencia-Hernández CA, Puerta CJ, Sosa-Estani S, Torrico F, Cortés JA, et al. Primer consenso colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. *Infectio* [Internet]. 2014;18(2):50–65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939214000046>
34. Researchgate.net. [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Algoritmo-diagnostico-y-terapeutico-de-la-enfermedad-de-Chagas-congenita_fig2_237361059

35. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2007 [citado el 13 de mayo de 2023];102 Suppl 1:95–7. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/QMWCXKqQ9D7jLnrmfCrYPwp/?lang=en>
36. Vázquez C, García-Vázquez E, Carrilero B, Simón M, Franco F, Iborra MA, et al. Pregnancy and Chagas disease: Benznidazole's impact on pregnancy and newborns: A report of four cases. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 [citado el 13 de mayo de 2023];102(5):1075–7. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/102/5/article-p1075.xml>
37. Vázquez C, García-Vázquez E, Carrilero B, Simón M, Franco F, Iborra MA, et al. Tolerance and adherence of patients with chronic Chagas disease treated with benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2023 [citado el 13 de mayo de 2023];56:e0384-2022. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/WJtbS85YWJhDwh35BzTG5MD/?lang=en>
38. Spain VV. Nifurtimox [Internet]. *Vademecum.es*. Vidal Vademecum; 2018 [citado el 13 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-nifurtimox-p01cc01-es>
39. Dias JCP. Evolution of Chagas disease screening programs and control programs: historical perspective. *Glob Heart* [Internet]. 2015;10(3):193–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2015.06.003>
40. Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31 Suppl 1:26–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X13701113>
41. Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A, Working Group For Developing The Catalonian Screening Programme For Congenital Transmission Of Chagas Disease. The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia, Spain. *Euro Surveill* [Internet]. 2011;16(38). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/ese.16.38.19972-en>
42. Flores-Chavez MD, Merino FJ, Garcia-Bujalance S, Martin-Rabadan P, Merino P, Garcia-Bermejo I, et al. Surveillance of Chagas disease in

- pregnant women in Madrid, Spain, from 2008 to 2010. Euro Surveill [Internet]. 2011;16(38). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/ese.16.38.19974-en>
43. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, López-Chejade P, Flóres M, Rodríguez JM, et al. Chagas disease in Latin American pregnant immigrants: experience in a non-endemic country. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012;285(4):919–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2081-9>
44. Otero S, Suy A, Martín-Nalda A, Sulleiro E, Molina I, Espiau M, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in non-endemic areas: Evaluation of a screening program in a tertiary care hospital in Barcelona, Spain. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2012;87(5):832–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0152>
45. Barona-Vilar C, Giménez-Martí MJ, Fraile T, González-Steinbauer C, Parada C, Gil-Brusola A, et al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain). Epidemiol Infect [Internet]. 2012;140(10):1896–903. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268811002482>
46. Merino FJ, Martínez-Ruiz R, Olabarrieta I, Merino P, García-Bujalance S, Gastañaga T, et al. Control of Chagas disease in pregnant Latin-American women and her children. Rev Esp Quimioter. 2013;26(3):253–60.
47. Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Davila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. Clin Infect Dis [Internet]. 2013;56(4):496–502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis910>
48. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. J Infect Dis [Internet]. 2017;215(9):1452–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix087>

49. Abras A, Muñoz C, Ballart C, Berenguer P, Llovet T, Herrero M, et al. Towards a new strategy for diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017;55(5):1396–407. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02248-16>
50. Francisco-González L, Gastañaga-Holguera T, Jiménez Montero B, Daoud Pérez Z, Illán Ramos M, Merino Amador P, et al. Seroprevalencia y transmisión vertical de enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas en un hospital terciario de Madrid. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2018;88(3):122–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.003>
51. Basile L, Ciruela P, Requena-Méndez A, Vidal MJ, Dopico E, Martín-Nalda A, et al. Epidemiology of congenital Chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Euro Surveill* [Internet]. 2019;24(26). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.26.19-00011>
52. Francisco-González L, Rubio-San-Simón A, González-Tomé MI, Manzanares Á, Epalza C, Santos M del M, et al. Congenital transmission of Chagas disease in a non-endemic area, is an early diagnosis possible? *PLoS One* [Internet]. 2019;14(7):e0218491. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0218491>
53. Simón M, Gil-Gallardo LJ, Asunción Iborra M, Carrilero B, López MC, Romay-Barja M, et al. An observational longitudinal study to evaluate tools and strategies available for the diagnosis of Congenital Chagas Disease in a non-endemic country. *Acta Trop* [Internet]. 2019;199(105127):105127. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105127>
54. Vázquez C, García-Vázquez E, Carrilero B, Simón M, Franco F, Iborra MA, et al. Pregnancy and Chagas disease: Benznidazole's impact on pregnancy and newborns: A report of four cases. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020;102(5):1075–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0348>
55. Llenas-García J, Wikman-Jorgensen P, Gil-Anguita C, Ramos- Sesma V, Torrús-Tendero D, Martínez-Goñi R, et al. Chagas disease screening

in pregnant Latin American women: Adherence to a systematic screening protocol in a non-endemic country. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2021;15(3):e0009281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009281>

