



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

CHAGAS CONGÉNITO: UNA PARASITOSIS LIGADA

A LA INMIGRACIÓN

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

Autor: María Florencia Correa Luna

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.



ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Epidemiología mundial de enfermedad de Chagas	5
1.2. Parasito.....	7
1.3. Vector.....	8
1.4. Ciclo biológico y reservorio	9
1.5. Fases clínicas de la enfermedad	11
1.6. Diagnóstico.....	12
1.7. Tratamiento.....	13
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. Objetivo general.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	15
4.1 Epidemiología de Chagas congénito.....	15
4.1.1 Zona endémica.....	15
4.1.2 Zona no endémica:	16
4.2 Chagas en España	16
4.3 Diagnóstico	20
4.3.1 Cribado en gestantes de riesgo.....	20
4.3.2 Cribado en neonatos.....	21
4.4 Trasmisión del Chagas congénito.....	22
4.5 Clínica	23
4.6 Tratamiento.....	24
4.6.1 En el neonato... ..	24
4.6.2 En madres.....	25
4.7 Prevención y control	25
5. DISCUSIÓN	26
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es una enfermedad de transmisión vectorial potencialmente mortal causada por el protozoo hemoflagelado del género *Trypanosoma cruzi* que se transmite a través de las heces de insectos de la familia Reduviidae (Triatomíneos). El vector habita en las Américas, excepto el Caribe, especialmente en zonas rurales y humildes del extrarradio.

Además, la transmisión se puede producir mediante contaminación de alimentos y bebidas, transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, y por vía transplacentaria.

Según la OMS, entre 6-7 millones de personas están infectadas por *Trypanosoma cruzi*, la mayoría en América Latina. En la actualidad se encuentra clasificada como una de las enfermedades tropicales desatendidas.

En los últimos años, los viajes y las migraciones han llevado a la exportación de casos de enfermedad de Chagas a todos los continentes, especialmente Europa donde se estiman entre 40.000 y 65.000 casos de infectados. La infección congénita es actualmente una de las más importantes vías de transmisión de *Trypanosoma cruzi* en países no endémicos y junto con la vía transfusional, es la principal responsable de la urbanización de la Enfermedad de Chagas.

En este trabajo se hace una revisión de la bibliografía científica sobre la incidencia del Chagas congénito en España, así como sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (EC) o tripanosomiasis americana fue descubierta en Brasil por el Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas en 1909, el cual observó al microscopio las heces de triatominos y descubrió un protozoo hemoflagelado al que denominó *Trypanosoma cruzi*¹. Es el único caso en la historia de la medicina en la que se descubre, por la misma persona, una enfermedad infecciosa, el microorganismo que la produce y el agente biológico que la transmite².

T. cruzi es transmitido al hombre y otros animales por el contacto con las heces contaminadas de insectos de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, siendo *Triatoma infestans* la especie de mayor importancia por su asociación con el hombre y su entorno³.

La EC es una zoonosis compleja, con más de 150 especies de triatominos implicados como vectores y más de 100 mamíferos que mantienen el ciclo en la naturaleza⁴.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

La organización Mundial de la Salud estima que existen en el mundo entre 6 y 8 millones de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi* y se calcula que anualmente mueren más de 12.000 personas a causa de esta enfermedad⁵. Ha sido reconocida como una de las 13 enfermedades tropicales olvidadas⁶.

La EC es endémica de los países del continente americano comprendidos entre Méjico y el sur de Argentina y Chile, presentando unos elevados índices de morbi-mortalidad⁷. La zona endémica comprende 21 países desde México y algunas zonas del sur de Estados Unidos hasta el cono sur, Chile y Argentina (Figura 1). Las islas del Caribe se encuentran libres de la transmisión vectorial de esta enfermedad. Brasil, México, Argentina y Bolivia concentras las prevalencias más elevadas de personas infectadas acumulando el 71% (4,1 millones) de casos estimados⁸.



Figura 1. Países dónde la enfermedad de Chagas es endémica⁵.

En la actualidad, esta enfermedad representa un problema para la salud pública en zonas endémicas donde la transmisión vectorial sigue siendo la fuente principal de infección. Sin embargo, la emigración de millones de personas desde zonas endémicas a no endémicas, ha resultado en la ocurrencia de cien mil de casos infectados viviendo fuera de los países endémicos, especialmente en EEUU y Europa (particularmente en España)^{9,10} (figura 2).



Figura 2. Casos estimados de Chagas en el mundo (ISGlobal).¹¹

1.2 EL PARÁSITO

T. cruzi es un protozoo hemoflagelado de la familia Trypanosomatidae, orden Kinetoplastida y género Trypanosoma. Una característica de este orden es la presencia de una mitocondria modificada en la base del flagelo denominada kinetoplasto. La especie posee tres estadios morfológicos diferenciados:

- **Epimastigote:** forma flagelada presente en el vector.



Figura 3. Forma epimastigote en cultivo¹².

- **Tripomastigote metacíclico** en las heces del vector y estadio infeccioso para el ser humano y otros animales.

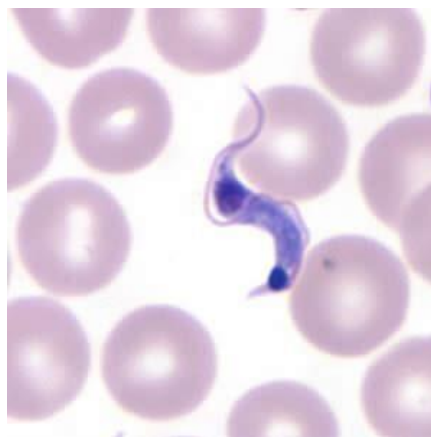


Figura 4. Forma tripomastigote¹².

- **Amastigote** intracelular y sin flagelo presente en los tejidos de los hospedadores.

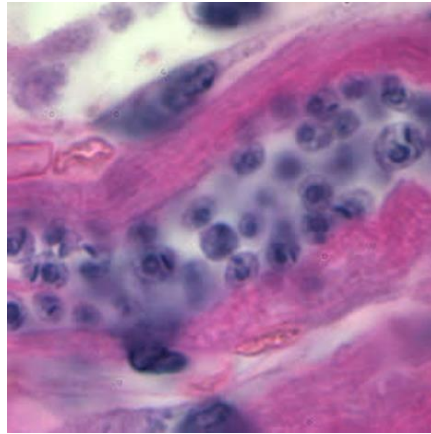


Figura 5. Forma amastigote en tejido muscular¹².

1.3 VECTOR

El vector de la EC es un insecto hematófago de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae. Existen varias especies potencialmente transmisoras, pero *Panstrongylus megistus*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans* destacan por su importancia epidemiológica. Dependiendo de la región son comúnmente llamados: vinchuca, chipo, chiribico, chinche besucona o barbeiro.

Cabe destacar el T. infestans, como responsable de más de la mitad de los casos en América Latina. Se atribuye su gran potencial vectorial debido a que habita en ambientes domésticos, peri-domésticos y silvestres¹³.

Durante su desarrollo hasta la forma adulta, los triatominos pasan por cinco estadios inmaduros denominados ninfas. Durante estas etapas su apariencia es similar a la del triatomino adulto, aunque más pequeños y sin alas (ver figura 6). Alcanzan el estadio adulto a los 15 meses¹⁴. En cualquier etapa de este desarrollo son capaces de infectar al ser humano. Sin embargo, cabe destacar, que no nacen parasitados, se infectan al alimentarse de un mamífero (animal o humano) que albergue el parásito. Poseen hábitos alimentarios nocturnos y durante el día se esconden en huecos y grietas¹⁵.

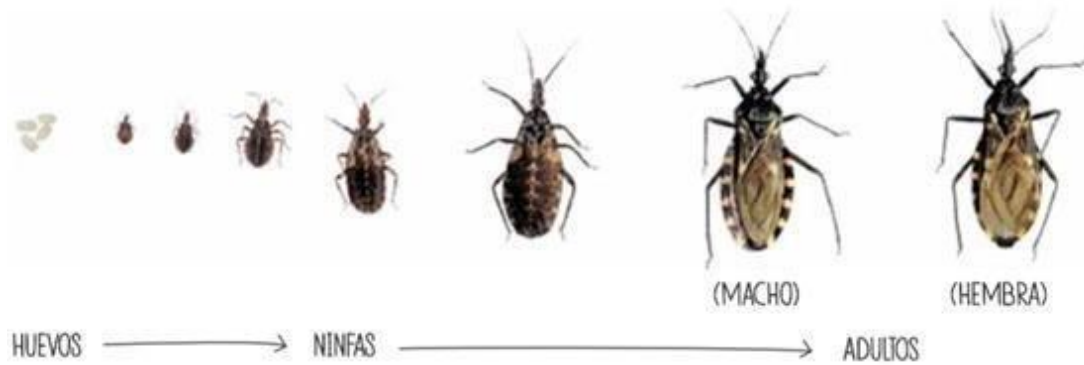


Figura 6. Etapas del desarrollo de triatominos¹⁴.

1.4 CICLO BIOLÓGICO Y RESERVORIO.

T. cruzi, posee un ciclo biológico complejo que consta de tres fases morfológicas comprendidas en dos huéspedes: un vector invertebrado y un huésped mamífero.

El vector, se infecta al alimentarse de sangre de un hospedador infectado con *Trypanosoma cruzi*¹⁶. El parásito, una vez en el interior del triatominio, pasa a la porción media del tubo digestivo donde se diferencia a epimastigote, se multiplica por fisión binaria y migra a la porción final del tubo digestivo donde se transforma nuevamente en tripomastigote metacíclico y sale con las heces.

Al picar a un nuevo mamífero, el triatominio defeca cerca de la picadura. Los tripomastigotes allí presentes pueden penetrar en el nuevo huésped a través de la picadura, de piel intacta o de la conjuntiva ocular. Una vez en el organismo del mamífero, el tripomastigote es fagocitado por los macrófagos, en su interior se transforma en amastigote y se divide por fisión binaria. Tras unos días vuelve al estadio de tripomastigote, se rompe la célula y se distribuye por el organismo a través de la circulación sanguínea y linfática, penetrando en células de los tejidos miocárdico y tubo digestivo principalmente, donde se transforma nuevamente en amastigote^{12, 17}.

Los amastigotes intracelulares se transforman en tripomastigotes que salen de las células y pasan a circulación sanguínea. Si un triatominio se alimenta del hospedador infectado, ingiere tripomastigotes sanguíneos que se transformarán en epimastigotes y posteriormente en tripomastigote metacíclico.

Cuando el insecto se alimenta, infecta a otro hospedador cerrando así el ciclo que puede repetirse de manera continuada.

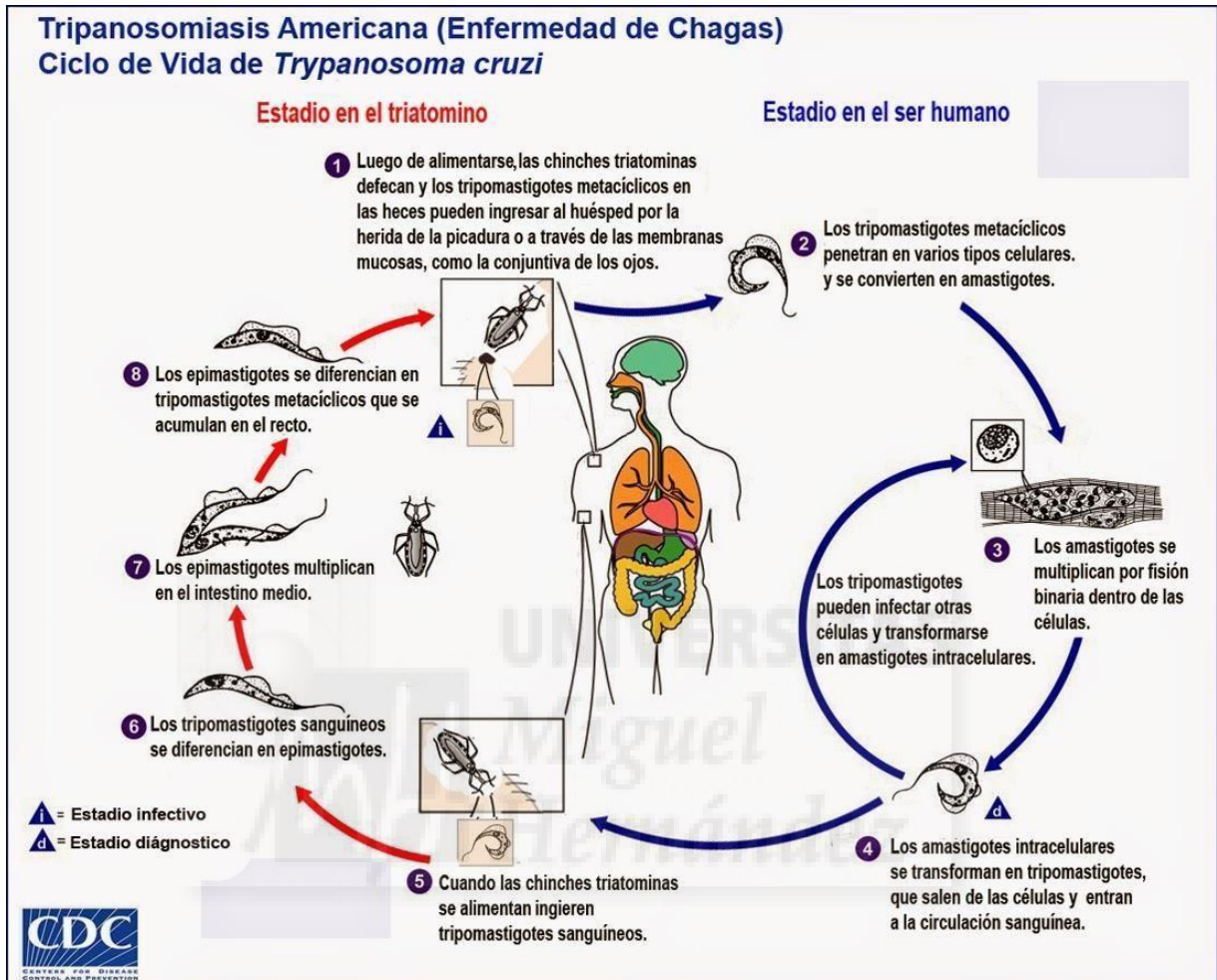


Figura 7. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* en triatomino (vinchuca) y en el humano¹⁸.

La tripanosomiasis americana se transmite a los seres humanos, a más de 150 especies de animales domésticos (perros, gatos, cobayas, etc.) y a mamíferos silvestres (roedores, marsupiales y armadillos)⁸.

Además de la infección a través de vectores, la transmisión puede producirse por vía congénita, trasplantes de órganos, transfusión de sangre, vía oral y mediante accidentes de laboratorio⁵.

1.5 FASES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD

La evolución clínica de la EC pasa por dos estadios sucesivos: una fase aguda y otra crónica¹⁹. La fase inicial de la infección dura entre 4-8 semanas y la fase crónica que a su vez se divide en crónica indeterminada y crónica sintomática persiste durante toda la vida del hospedador⁸.

Puede aparecer una lesión nodular o forúnculo en el lugar de la picadura denominada **chagoma** acompañada de linfadenopatía local. La manifestación clásica de la RC es la aparición de edema puerperal unilateral con inflamación periocular denominado **signo de Romaña** (figura 8), que aparece en el 20-50% de los casos.



Figura 8. Signo de Romaña²⁰.

El **periodo de incubación** comprende el lapso de tiempo que transcurre desde el ingreso del parásito al organismo por cualquier mecanismo de transmisión (vectorial, transfusional o congénito) hasta que el mismo puede ser puesto en evidencia a nivel de la sangre. Como término medio, este periodo comprende entre 4 y 12 días y puede prolongarse hasta 40 días en el caso de infección por transfusión.

Después de este periodo de incubación, lo sigue la **fase aguda**, que sigue, tiene una duración aproximada de 2 a 4 meses⁸. Se caracteriza por una alta parasitemia. En esta etapa la infección es generalmente asintomática (95% de los casos) o con sintomatología inespecífica. Debido a esto, sólo se diagnostica entre el 1% y el 5% de los casos. Si los hubiera, los principales síntomas son: malestar general, miocarditis, hepatoesplenomegalia y meningitis. Es fácilmente curable si se trata en esta fase.

Las manifestaciones agudas de la infección por *T. cruzi* desaparecen de forma espontánea en casi todos los enfermos, dando paso a la fase **indeterminada o crónica asintomática** y puede durar varios años o toda la vida. Durante esta fase la parasitemia es escasa e intermitente. El diagnóstico es fundamentalmente serológico. El 30 y el 40% de las personas infectadas evolucionan a formas sintomáticas durante la fase crónica. De ellos 2/3 desarrollan alteraciones cardíacas que pueden provocar la muerte súbita de algunos infectados y el 1/3 restante pueden presentar las formas digestivas megacolon o megaesófago^{8, 21}.

La forma neuronal es menos frecuente y se asocia a estados de inmunodepresión, como por ejemplo la co-infección con VIH/ SIDA o tratamiento con inmunosupresores. Es en esta etapa es cuando se diagnostica la enfermedad en el 98 % de los infectados²².

1.6. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la EC es necesario considerar los antecedentes epidemiológicos del paciente que indiquen el posible contacto directo o indirecto con el parásito y las evidencias clínicas, aunque más del 50% de los pacientes en fase crónica son asintomáticos. Finalmente, el diagnóstico de la infección requiere la confirmación de laboratorio mediante la detección el parásito o por serología.

La primera fase de la enfermedad, la fase aguda, se caracteriza por una parasitemia elevada, detectable por microscopía⁵. Con el examen en fresco se logra detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda²³. Recientemente los métodos moleculares se han convertido en una alternativa muy sensible²⁴.

La parasitemia desciende paulatinamente y se instaura la fase crónica (asintomática o sintomática). En esta fase la parasitemia persiste, pero es difícilmente detectable. En fase crónica hay una elevada producción de anticuerpos específicos de tipo IgG que son fácilmente detectables por técnicas serológicas. Estos anticuerpos, en la mayoría de los pacientes estarán presentes durante toda la vida. Entre los diferentes test comerciales disponibles, los más empleados son la hemaglutinación indirecta,

inmunofluorescencia indirecta y ensayos inmunoenzimáticos⁵. La detección mediante métodos moleculares (PCR) también es una herramienta usada en esta fase²⁴.

1.7 TRATAMIENTO

Los fármacos disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas son: nifurtimox y benznidazol, cuya actividad anti-*T.cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de cuatro décadas²⁵. En los países de América Latina se considera el benznidazol como el fármaco más indicado, siendo el único autorizado en España. Se trata de un medicamento no disponible en farmacia y debe tramitarse su obtención a través de medicación extranjera. Una de las limitaciones del tratamiento de la enfermedad de Chagas, es la alta tasa de efectos adversos asociada a estos fármacos.

El tratamiento temprano de la enfermedad de Chagas congénita presenta una buena repuesta terapéutica, con índices de curación cercanos al 100% ²⁶.

En la actualidad, se desconoce la eficacia del tratamiento durante la fase crónica de la infección. El consenso actual es tratar con benznidazol o nifurtimox a toda persona infectada con *T. cruzi* hasta los 18 años de edad. El tratamiento debe ofrecerse a los adultos de 19-50 años que no presenten cardiopatía chagásica avanzada y es opcional en los pacientes mayores de 50 años, debido a que el beneficio del tratamiento no ha sido demostrado en esta población²⁷.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

- Revisión bibliográfica de la enfermedad de Chagas congénito en España.

2.2 Objetivos específicos:

- Conocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad de chagas y los métodos de diagnóstico de la enfermedad.
- Evaluar las fases y vías de transmisión madre-hijo.

- Conocer la prevalencia de casos y los marcadores epidemiológicos en España.
- Identificar las formas de prevención y tratamiento de la enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

La realización de este trabajo se basa en la revisión bibliográfica de literatura científica. La misma fue obtenida a través del motor de búsqueda de libre acceso (PubMed) a la base de datos MEDLINE. También se examinó literatura científica obtenida a través de Google Académico.

De esta manera, se consultaron artículos publicados de forma electrónica, sin restricción de lenguaje, sobre estudios realizados en España sobre Chagas congénito hasta mayo de 2018.

En principio, se realizó una búsqueda por descriptores, utilizando “Chagas” y combinaciones para profundizar como: “Chagas/epidemiology”, “Congenital/Chagas disease”, “Chagas/prevention and control”, “Chagas/vertical transmission/Spain”, “Chagas/ Spain rates”.

Para continuar, se efectuó una búsqueda secundaria de las referencias incluidas en los artículos primarios y en otras revisiones sistemáticas encontradas en la literatura.

También se consultaron páginas oficiales, entre ellas la de la OMS y el Ministerio de Sanidad, INE, protocolos de actuación, libros, conferencias y tesis relacionados con el tema de este trabajo.

Además, se analizaron otros artículos para conocer los diferentes aspectos de esta enfermedad.

Por último, se realizaron consultas a profesores, investigadores y miembros de asociaciones ligadas a la enfermedad de Chagas.

4. RESULTADOS

Para que pueda considerarse enfermedad de Chagas congénita, se requiere la presencia de las siguientes condiciones:

1. Madre seropositiva para el parásito *T. cruzi*, que haya adquirido la infección antes o durante la gestación.
2. La detección del parásito en el neonato o prueba de su presencia tiempo después del alumbramiento. Examen de laboratorio (+) para infección por *T. cruzi* independiente de que curse con o sin sintomatología.
3. Que no haya habido contaminación por otros medios^{28,29}.

4.1 EPIDEMIOLOGÍA DE CHAGAS CONGENITO

4.1.1 CHAGAS CONGÉNITO EN ZONAS ENDÉMICAS

En América, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) eleva a cerca de 2 millones la cifra de mujeres infectadas en edad reproductiva. Entre el 4 y el 8% de ellas podrían transmitir la infección al feto por vía transplacentaria. A consecuencia de ello se diagnostican anualmente unos 15.000 niños con enfermedad de Chagas congénita¹⁵.

La tasa transmisión prenatal depende de dos indicadores epidemiológicos básicos: la tasa de prevalencia de infección chagásica en mujeres gestantes y la tasa de incidencia de la transmisión vertical.

La primera varía según las regiones estudiadas, en relación con el grado de endemidad de la infección por *T. cruzi* y la segunda presenta variaciones de acuerdo al grado de endemidad en la región estudiada, las características de la población y de las cepas de parásitos³⁰.

Según la OMS en 2015, 1.125.000 mujeres en edad fértil se encontraban infectadas por *T. cruzi* en América Latina, con una incidencia en infecciones congénitas de 8.668 casos por año. El 50% de estos casos se registraron en México, Argentina y Colombia³¹.

Aunque se pueden observar diferencias importantes entre los diferentes países, la transmisión materno-fetal se produce en un promedio del 5% de las madres infectadas en situación endémica^{31, 32}.

4.1.2 CHAGAS CONGÉNITO EN ZONAS NO ENDÉMICAS

En zonas no endémicas la transmisión de la EC se produce por transfusión de sangre contaminada, trasplante de órganos e infección congénita¹⁰. Siendo la transmisión congénita considerada como la principal vía de transmisión de *T. cruzi* en estas zonas no endémicas²⁸.

4.2 CHAGAS CONGÉNITO EN ESPAÑA.

En los últimos años, España se ha convertido en un destino frecuente para inmigrantes latinoamericanos. Coincidiendo con este dato, se han notificado casos de transmisión transplacentaria de *T. cruzi*. Esta vía de transmisión, junto a las transfusiones y donaciones de órganos representan las principales formas de contagio en nuestro país³³.

Después de Estados Unidos, España es el segundo país del mundo, con la mayor población inmigrante procedente de países endémicos de EC. Este dato eleva notablemente las probabilidades de encontrar mujeres transmisoras de esta infección en edad fértil³⁴.

Según estadísticas del INE hasta Enero de 2018, en España hay empadronadas 741.169 mujeres de entre 16 y 44 años nacidas en los principales países endémicos (figura 9).

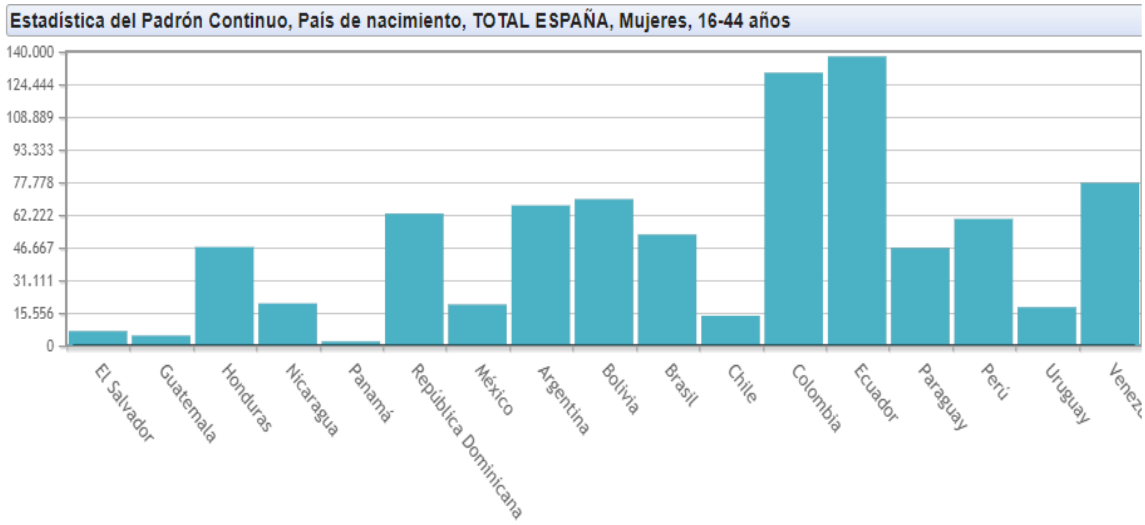


Figura 9. Mujeres en edad fértil nacidas en los principales países de América Latina (Datos INE 2018).

Por comunidades, es Madrid la que tiene mayor índice de latinoamericanas inmigrantes, seguida de Cataluña, Comunidad Valenciana y Canarias (figura 10).

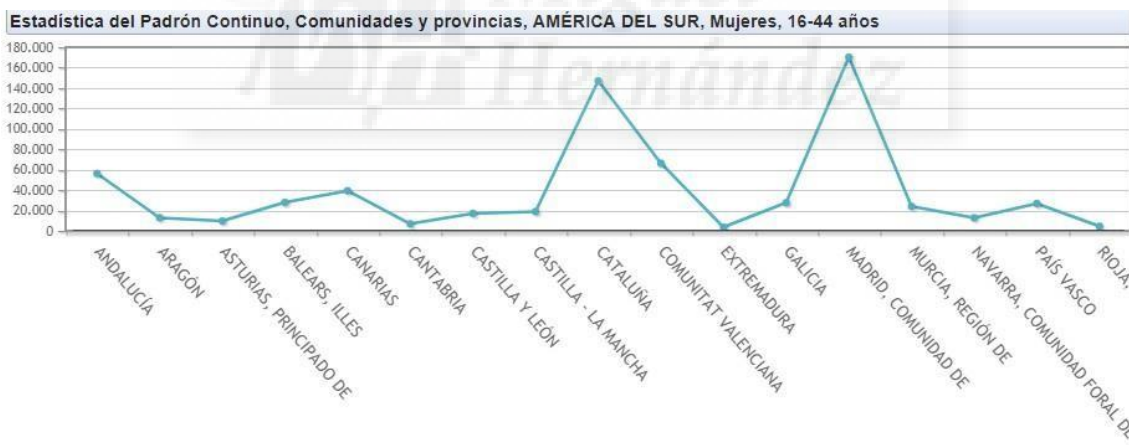


Figura 10. Cantidad de Mujeres en edad fértil empadronadas en las diferentes comunidades. . Datos INE 2018

En España la tasa de seroprevalencia en gestantes de zonas endémicas se encuentra entre el 1% y el 2%, que puede alcanzar hasta el 16% en madres de origen boliviano¹⁰.

Según la OMS el número de embarazadas infectadas en España oscila entre 914 y 1.656. De estas, el número estimado de recién nacidos infectados es de entre 41-121 (4,5-7,3%)⁵.

En el año 2006 se diagnosticó el primer caso de Chagas congénito sintomático en España, una niña de 8 meses de edad hija de padres de procedencia boliviana³⁵.

Entre 2006 y 2017 se han encontrado publicados 21 estudios sobre transmisión de Chagas gestacional. De estos, 4 se refieren a la Comunidad de Madrid (tabla 1)^{36,37,38,39}, 7 a Cataluña (tabla 2)^{40,41,42,43,44,45,46}, 3 a la Comunidad Valenciana (tabla 3)^{47,48,49}, 3 a la Región de Murcia (tabla 4),^{50,51,52} 2 a Andalucía (tabla 5)^{53,54} y 1 al País Vasco (tabla 6)⁵⁵. En ellos se obtuvo un total de 62 casos de Chagas congénito.

Artículo	Población de estudio	Periodo	Muestra	Seroprev	TV	País de origen infectadas
Flores-Chavez y col. 2008(36)	Gestante	2008	1	1	1	Argentina
González- Granado JI y col, 2009(37)	Gestantes	2007-2009	401	71	1	Bolivia
Flores- Chavez MD y col, 2011(38)	Gestantes	2008-2010	3839	152	4	Bolivia
Francisco- González L y col, 2016(39)	Gestantes	2013-2015	1244	40	1	Bolivia

Tabla 1. Artículos revisados de transmisión vertical en la Comunidad de Madrid. **Seroprev:** seroprevalencia; **TV:** Transmisión vertical.

Artículo	Población de Estudio	Periodo	Muestra	Seropreva	TV	País de origen infectadas
Riera C y col,2006(40)	Gestante	2006	1	1	1	Bolivia
Muñoz J y col,2007(41)	Niño 2 años	2004		-	1	-
Muñoz J y col,2009(42)	Gestantes	2005-2007	1350	46	2	Bolivia
Otero S y col,2012(43)	Gestantes	2008-2010	633	22	1	Bolivia
Fumadó V y col,2014(44)	Niños <18 años	2003-2008	45	45	5	Bolivia
Soriano-Arandes A y col 2014(45)	Gestantes Diagnosticadas antes/durante embarazo	2011	42	2	2	Bolivia
Alcántara Roman y col 2017(46)	Mujeres serología positiva y descendientes	2005-2016	117	117	5	Bolivia

Tabla 2. Artículos revisados de transmisión vertical en Cataluña.

Artículo	Población de estudio	Periodo	Muestra	Seroprev	TV	País origen infectadas
Parada T y col. 2008(47)	Donantes cordón umbilical	2008	161		1	
ORTÍ MR y col, 2009(48)	Gestantes	2005/2007	383	37	1	Bolivia
Barona- Vilar C y col2012(49)	Gestantes	2009/2010	1975	226	8	Bolivia

Tabla 3. Artículos revisados de transmisión vertical en la Comunidad Valenciana.

Artículo	Población de estudio	Periodo	Muestra	Seroprev	TV	País de origen infectadas
Carrilero B y col, 2009(50)	Gestante	2009	1		1	Bolivia
Murcia L y col, 2013(51)	Gestantes	2007-2011	59	59	9	Bolivia
Murcia L y col, 2017(52)	Gestantes seropositivas e hijos	2007-2016	144 gestantes/160 hijos *	144	16	Bolivia

Tabla 4. Artículos revisados de transmisión vertical en la Comunidad de Murcia.

*De las 144 mujeres, 36 habían sido tratadas antes del embarazo y 113 no habían sido tratadas. En 5 casos no habían sido tratadas antes del primer embarazo, pero si recibieron tratamiento antes de su segundo embarazo.

Artículo	Población estudio	Periodo	Muestra	Seroprevalencia Madres	Transmision vertical	País de origen infectadas
Muñoz Vilches y col, 2010(53)	Gestantes	2007-2011	261	4	-	-
Chacon L y col. 2011 (54)	Neonato	2007	1	1	1	Bolivia

Tabla 5. Artículos revisados de transmisión vertical en Andalucía (Almería y Malaga).

Autor	Población de estudio	Periodo	Muestra	Seroprev	TV	País origen infectadas
Ávila O y col. 2013(55)	Gestantes	2008-2010	158	19	1	Bolivia

Tabla 6. Artículo revisado de transmisión vertical en el País Vasco.

4.3. DIAGNÓSTICO

4.3.1 CRIBADO EN GESTANTES DE RIESGO

Debido a la posibilidad de transmisión vertical y a que la enfermedad de Chagas congénita es asintomática en más del 90% de los casos, sería

recomendable realizar un test serológico convencional a aquellas gestantes procedentes de zona endémica. El cribado de la enfermedad de Chagas se realiza mediante pruebas serológicas (técnica ELISA^{56,57} o test rápido de inmunocromatografía⁵⁷, que se incluyen en la primera analítica que se solicite, idealmente en el primer trimestre de la gestación.

Prácticamente, todos los ensayos de ELISA destacan por una sensibilidad > 97%⁵⁸. En caso de serología negativa, la paciente seguirá control clínico habitual del embarazo, en caso contrario se hace necesario confirmarlo con otro test convencional.

4.3.2 CRIBADO EN NEONATOS

Es importante diagnosticar precozmente el Chagas congénito para poder tratarlo con éxito⁵⁹.

En los niños de madres seropositivas, los test serológicos convencionales no son útiles para realizar un diagnóstico temprano de Chagas congénito, ya que las IgG anti-*T. cruzi* en el recién nacido durante los primeros 6-9 meses de vida pueden ser de origen materno, y la detección de anticuerpos IgM no ofrece resultados satisfactorios^{51, 59}.

Por lo expuesto anteriormente, además de la serología, siempre que sea posible se deben realizar test parasitológicos como el microhematocrito y la PCR en sangre periférica dentro de las primeras 48 horas de vida. Si ambas pruebas son positivas, se ha producido la infección congénita y debe instaurarse el tratamiento. Si son negativas, se repetirán las 2 pruebas al mes de vida y se realizará la detección de anticuerpos IgG específicos a partir de los 8 meses de edad, ya que para entonces los anticuerpos maternos se habrán negativizado. Se han descrito algunos casos en los que la negativización de los anticuerpos no ocurre hasta por encima de los 12 meses, por lo que es importante valorar el título de anticuerpos⁶ (figura 9)⁶⁰.

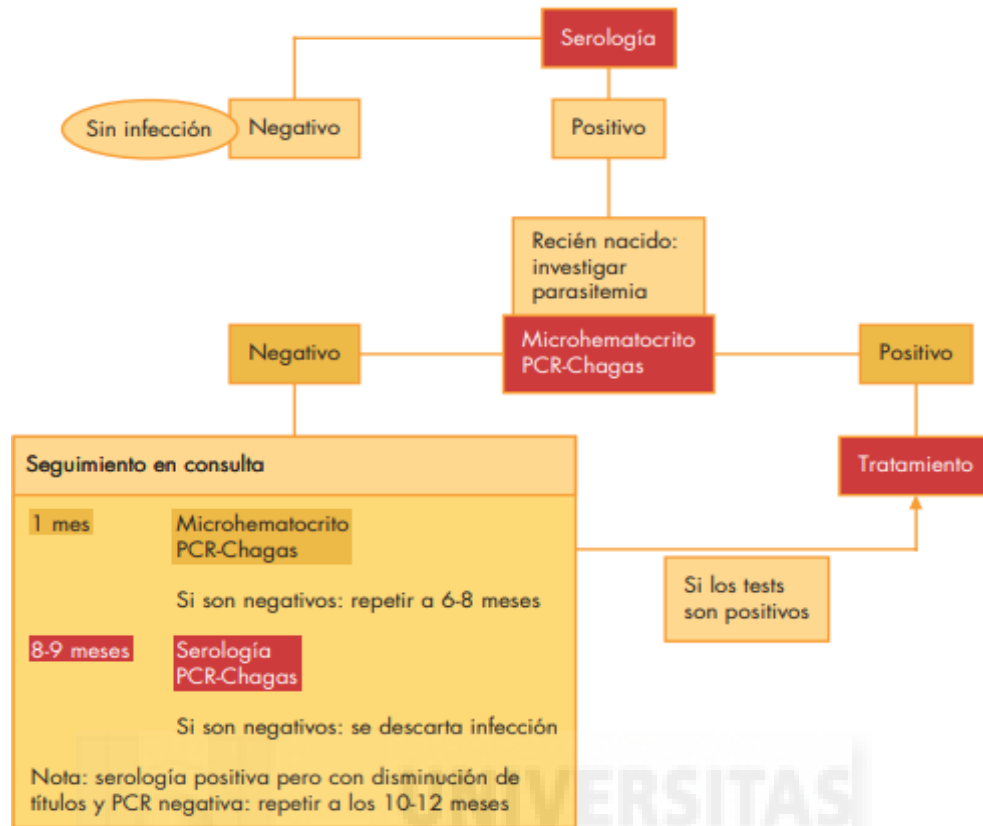


Figura 9. Esquema diagnóstico a seguir en el hijo de madre con enfermedad de Chagas. PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Determinadas Comunidades Autónomas (Comunidad Valenciana y Cataluña) ya realizan el cribado de la enfermedad de Chagas en gestantes procedentes de zona endémica, o están en trámites de modificar los protocolos que regulan dichos controles del embarazo⁶¹.

4.4 TRANSMISIÓN

El mecanismo fisiopatológico de infección no está del todo claro. Se ha postulado que la enfermedad de Chagas congénito deriva de una compleja interacción entre la respuesta inmune materna, factores placentarios y características del parásito³².

Las posibles vías de transmisión madre-hijo podrían ser, la vía hematogena transplacentaria, la lactancia (postnatal) y el líquido amniótico o vía transuterina. Sin embargo, la vía hematogena transplacentaria, parece ser la

única posibilidad para la transmisión prenatal o perinatal, ya que es poco probable que las otras formas de transmisión lleguen a producirse⁶².

Durante las fases aguda o crónica de la enfermedad materna la vía transplacentaria implica transmisión vertical. Puede ocurrir a partir de la semana 22 (o antes), en embarazos sucesivos, o durante el parto con la sangre de la madre infectada⁶³.

A pesar de esto la transmisión neonatal en madres con infección aguda al RN es infrecuente³².

4.5 CLÍNICA

Para los casos de transmisión congénita entre el 65% y el 80% de los recién nacidos suele presentar asintomatología u oligosintomatología. Los restantes pacientes neonatos pueden sufrir sintomatología diversa⁶².

Entre los síntomas del recién nacido podemos destacar, bajo peso, bajo índice de APGAR o prematuridad. Pasados entre de 10 y 14 días pueden manifestar: hepatoesplenomegalia, ictericia hepatitis, sepsis, meningitis, miocarditis, anemia hemolítica o distrés respiratorio^{28,63,64}.

Los síntomas descritos se pueden confirmar en diagnósticos recientes realizados por la UMT (Unidad de Medicina Tropical del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) en Murcia:

Sobre 16 niños diagnosticados de esta enfermedad, solo 3 (el 18,8%), presentaron manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad de Chagas congénita. Dos de ellos eran hermanos gemelos, ambos prematuros; uno de ellos presentó bajo peso al nacer, hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio, ictericia y miocarditis; el otro no presentó un cuadro tan severo, pero también curso con bajo peso al nacer y hepatoesplenomegalia. El tercer niño sintomático presentó valores bajos en el test de APGAR, bajo peso al nacer, hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio, anemia, ictericia y fallo cardíaco. Los 13 congénitos restantes (81,2%) no mostraron ninguna manifestación clínica de enfermedad de Chagas congénita, considerándose asintomáticos⁵² (ver tabla 4)⁵².

4.6 TRATAMIENTO

4.6.1 EN EL NEONATO

El tratamiento debe instaurarse a la mayor brevedad en los neonatos con enfermedad de Chagas congénita, cuanto antes se instaure el tratamiento mayor será su eficacia⁶⁵. Siendo la posibilidad de curación del 100% cuando se trata precozmente^{28, 66}.

El tratamiento de elección en España para casos de infección congénita es el **benznidazol** (Rochagan® o Radanil®, Roche, comprimidos de 100 mg y disponible como medicamento extranjero).

A pesar de que este fármaco es mejor tolerado en niños que en adultos, encontrándose menor incidencia de efectos adversos, durante su utilización se aconseja hacer un seguimiento clínico y analítico. Una vez finalizado el tratamiento, se le debe realizar una serología y una PCR al mes, a los 6 meses y a los 12 meses⁶⁷.

Citando nuevamente los casos tratados por la UMT en Murcia se confirma lo arriba expuesto: Los 16 niños diagnosticados de enfermedad de Chagas congénita fueron tratados con beznidazol por vía oral, 10 mg/kg de peso corporal/día en tres tomas diarias durante 60 días. Todos ellos mostraron una buena tolerancia al tratamiento, no observándose ninguna reacción adversa al mismo. Al finalizar el tratamiento la serología fue negativa en todos los casos congénitos diagnosticados durante el primer año de vida⁶².

En la mayoría de las revisiones publicadas, el tratamiento de elección es el benznidazol por su mejor tolerancia y menor número de efectos secundarios⁶⁸.

Otro medicamento utilizado en neonatos, aunque no está admitido su uso en España, es el **nifurtimox** (Lampit®, Bayer, comprimidos de 120 mg). En un estudio realizado en Buenos Aires (Argentina) se pautaron 10-15 mg/Kg/día c/12 hs, durante 90 días. El tratamiento también ha demostrado tener buenos resultados. El mismo fue pautado precozmente a pacientes observando que a los menores de 16 meses de edad negativizaron su parasitemia y su serología en forma persistente. En cambio, los que superaban dicha edad al iniciar nifurtimox, las respuestas fueron variables y la reinfección no pudo descartarse.

Los efectos adversos que presentaron estos pacientes fueron: anorexia (58,5%), irritabilidad (46,3%) y vómitos (21,9%). Un 19,5% de los niños no presentaron ninguna manifestación⁶⁹.

4.6.2 MADRES

Tanto el benznidazol como el nifutimox están contraindicados en embarazadas por riesgo teratogénico. No existen estudios sobre los efectos del tratamiento durante la gestación en humanos. Dada la baja eficacia del tratamiento en adultos en fase crónica, el riesgo-beneficio no justifica el tratamiento durante la gestación. También está desaconsejado su uso durante la lactancia⁷⁰.

El nifurtimox también está contraindicado en personas con antecedentes de enfermedades del sistema nervioso, neurológicas o trastornos psiquiátricos⁷¹.

4.7 PREVENCIÓN Y CONTROL

A nivel estatal no existe legislación específica para el control de la EC congénito.

La primera comunidad en introducir un programa de cribado y diagnóstico de la enfermedad de Chagas en mujeres latinoamericanas embarazadas y sus recién nacidos fue la Comunidad Valenciana en 2007, posteriormente se sumaron a esta iniciativa Cataluña, Murcia y Galicia.

El objetivo de estos protocolos de actuación es limitar el impacto de la transmisión vertical de la EC y establecer las bases para el correcto abordaje de la enfermedad^{67, 68}.

En la Comunidad de Madrid, existe ya un grupo de trabajo de EC que está desarrollando varias iniciativas para conseguir, con el apoyo institucional, la implementación del cribado universal en la embarazada de riesgo⁷².

Se ha demostrado que mujeres que fueron tratadas de forma previa al embarazo disminuyeron el riesgo de infección vertical durante los mismos.

Este dato se puede corroborar con los resultados de dos estudios prospectivos realizado a mujeres gestantes seropositivas con y sin tratamiento,

uno realizado en nuestro país y el otro en centros de diferentes provincias en Argentina. En el primero no se detectaron infantes infectados de madres previamente tratadas y en el segundo solo se registró un caso de transmisión en una paciente en la que su tratamiento no se había completado por lo que se concluyó que el riesgo de transmisión congénita en las madres tratadas fue 25 veces menor en comparación con los no tratados antes del embarazo^{52,73}.

Por último, existen en España una red de asociaciones de pacientes y de ONG que trabajan para hacer visible la enfermedad de Chagas, proporcionar información, educación y comunicación (IEC) dentro de las comunidades más vulnerables y abordar la necesidad de diagnosticarse y tratarse.

Estas asociaciones son: ASAPECHA (Asociación de Amigos de las Personas con la Enfermedad de Chagas) en Barcelona; ASAPECHAVAE en Valencia y ASAPECHA en Murcia. Estos grupos forman parte de FINDECHAGAS (Federación Internacional de Asociaciones de Personas Afectadas por la Enfermedad de Chagas).

En cuanto a las ONGs, que trabajan este campo encontramos a Mundo sano, médicos sin fronteras y Coalición Global de Chagas⁷⁴.

5. DISCUSIÓN

La tripanosomiasis americana siempre se ha caracterizado por ser muy prevalente en zonas rurales poco avanzadas, aisladas geográficamente, donde habitan personas con escasos recursos económicos y donde la asistencia sanitaria es pobre o nula, además de ser el hábitat del vector de transmisión. La falta de información, acceso a la educación y medidas preventivas adecuadas propició que la enfermedad se mantuviera intacta durante mucho tiempo en estas zonas.

En los últimos años, debido fundamentalmente a una movilización de la población desde las zonas rurales y endémicas con mayor prevalencia a los núcleos urbanos en busca de mejores oportunidades de trabajo y una mejor calidad de vida, produjeron la instauración de la enfermedad en zonas no

endémicas a partir de vías de transmisión no tradicionales, tales como la transmisión vertical y la debida a transfusiones sanguíneas.

En España, la transmisión vertical de la EC continúa siendo una realidad ya que se coloca actualmente a la cabeza de la Unión Europea con la tasa más alta de mujeres transmisoras de esta infección en edad fértil.

Así los resultados obtenidos en este trabajo confirman la prevalencia en España de Chagas congénito. Aunque no se han encontrado en la bibliografía consultada datos actualizados sobre la prevalencia en mujeres gestantes.

Si bien, el porcentaje de infectados por esta vía es bajo, las cifras disminuyen considerablemente en gestantes tratadas previamente a la concepción. Por este motivo sería interesante solicitar estudios complementarios a mujeres en edad fértil (incluidas en la población de riesgo) desde el sistema de atención primario.

Al no existir protocolos a nivel estatal hace que existan comunidades que se pueden denominar de riesgo (en función al número de mujeres empadronadas en edad fértil provenientes de países endémicos) en las cuales siquiera hay establecidas pautas de actuación en este sentido. Tampoco hay establecido un sistema de vigilancia nacional, por lo que la carga de la enfermedad continúa siendo desconocida.

Por lo tanto, es fundamental que las autoridades sanitarias intervengan activamente en las estrategias de control y así alcanzar un éxito. Si bien, el porcentaje de infectados por esta vía es bajo, este disminuye considerablemente en gestantes tratadas previamente a la concepción. Por este motivo sería interesante solicitar estudios complementarios a mujeres en edad fértil (incluidas en la población de riesgo) desde el sistema de atención primario.

A pesar de que se tienen las herramientas aún existen importantes retos para el sistema sanitario español en el abordaje de la EC. Es necesario extender la implementación del programa de control de transmisión vertical a todas las comunidades, así como también el diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado de los infectados.

Por último, cabe destacar la labor de las ONGs y asociaciones sin ánimo de lucro en la ayuda para la detección precoz de la enfermedad.

Esta vía de transmisión representa un desafío de abordaje, dada su importancia epidemiológica ligada a la urbanización de la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

- España tiene la tasa más elevada mujeres transmisoras de esta infección en edad fértil de la Unión Europea.
- En esta revisión bibliográfica se han encontrado 61 casos de niños nacidos en España con Chagas congénito en los años 2006 y 2017.
- A nivel nacional, no existen protocolos estandarizados para el estudio, control y detección de esta enfermedad.
- Las técnicas serológicas son unas buenas herramientas para el cribado en gestantes procedentes de zona endémica.
- Técnicas parasitológicas como el microhematocrito y la PCR son buenas herramientas para diagnosticar el Chagas congénito.
- Bolivia es el país de origen de la mayoría de gestantes infectadas.
- El benznidazol es un buen fármaco para el tratamiento del Chagas congénito con una efectividad del 100% en neonatos.
- No se puede tratar a embarazadas.
- Las prevalencias de Chagas congénito disminuyen si las madres han sido tratadas previamente.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Guzman J. Historia de la enfermedad de chagas. Med Bol. 2007;30(n2):1-3.
2. Harry-Acquatella, MD. Echocardiography in Chagas Heart Disease. Circulation. 2007;115:1124-31.
3. Schofield C J, Galvao C. Classification evolution and species groups within the Triatominae. Acta trop. 2009;110: 88-100. DOI: 10.1016.2009.01.010.
4. Deane LM. Animal reservoirs of *Trypanosoma cruzi* in Brazil. Rev Bras Malariol Doencas Trop.1964;16(1)27-48.
5. Boletín de la organización mundial de la salud (OMS), volumen 87, julio 2009, 485-564.
6. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. N Engl J Med.2007;357(10)1018-27.
7. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. PLoS Negl Trop Dis.2007;1(2): 114.
8. Rassi Jr A, Rassi A, Marcadones de Rezende J; American Trypanosomiasis Chagas Disease. Infect Dis Clin North Am. [internet]. 2012 [mayo 2018]; 26 (2): 275-291. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.002>
9. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al., Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. Rev Esp Cardiol. 2007; 60: 285-93.
10. Howard EJ, Xion X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol Int J. 2014; 121 (1): 22-33.
11. ISGlobal; 2006 [actualizado 22 mayo 2018; citado 25 mayo 2018]. Disponible en: <https://www.isglobal.org/ca/chagas>
12. DPDx/CDC;2015[actualizado 17 Marzo 2015; citado 23 mayo 2018]. Disponible en: www.cdc.gov/dpdx/index.html

13. Salazar-Schettino PM, Rojas-Wastavino GE, Cabrera-Bravo M, Bucio-Torres MI, Martínez-Ibarra J A. Revisión de 13 especies de la familia *Triatominae* (*Hemiptera: Reduviidae*) vectores de la enfermedad de Chagas, en México. J. Selva Andina Res. Soc.2010; 1(1):2-3
14. CONICET; 2015. Buenos Aires [actualizado 15 Mar 2015; citado 20 May 2018]. Disponible en: <http://www.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/2015/09/Hablamos-de-Chagas.pdf>
15. Organización Panamericana de la Salud; 2016 [actualizado 16 Sep 2016; citado 20 May 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856%3A2011-informacion-general-enfermedad-chagas&catid=3591%3Achagas-disease&Itemid=0&lang=es
16. Epting CL, Coates BM, Engman DM. **Molecular mechanisms of host cell invasion by *Trypanosoma cruzi***. Exp Parasitol. 2011;127(2):607. DOI: 10.1016/j.exppara.2010.06.023
17. Teixeira D, Benchimol M, Crepald PEi, Souza W. Interactive Multimedia to Teach the Life Cycle of *Trypanosoma cruzi*, the Causative Agent of Chagas Disease. PLoS Negl Trop Dis . 2012 [;6(8):e1749. DOI: [10.1371/journal.pntd.0001749](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001749)
18. Universidad Nacional de Mexico [internet].2016 [actualizado 1 Feb 2016; citado 18 May 2018] Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/trypanosomosis.html>
19. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas diseases. Lancet Infect Dis. 2001;2(1):92-100.
20. CDC; 2016 [actualizado 18 Oct 2016; citado 19 May 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/enfermedad.html>
21. Macêdo. "Indeterminate form of Chagas disease". Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1999;94 (Supl. L):311-6.
22. Merino FJ, Martínez-Ruiz R, Olabarrieta I, Merino P, García-Bujalance S, Gastañaga T, et al. Control de la infección por *Trypanosoma cruzi* / Enfermedad de Chagas en gestantes Latinoamericanas y sus hijos. Rev Esp Quimioter 2013; 26(3):253-60.

23. Luquetti AO, Rassi A. Diagnostico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Ed. Andrade ZA, Barral-Neto M, Brener Z. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 344-78.
24. Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas' disease chemotherapy: value and limitations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:122-35.
25. Jannin J, Villa L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102(1):95-7.
26. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al., Aetiological treatment of congenital Chagas, disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3):441-49.
27. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al., Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(2):2171-81.
28. Cusnaider CM, Gómez- Roig D, Amat L, Aguiló F, Hernández A, Laila. Chagas congénito, ¿es posible en España? *Rev Soc Ginecol Obstet*. 2004;5(4):198-203.
29. Kemmerling U, Bosco N, Galanti N. Infection and invasion mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in the congenital transmission of Chagas disease: A proposal. *Biol Res*. 2010;43(3):307-316.
30. Moretti, E. Enfermedad de Chagas: breve análisis de algunos factores que influyen en su persistencia. *Salud Colect*. 2012;8(1):23-38
31. Boletín de la organización mundial de la salud (OMS). 2015;90(6):33-34.
32. Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop*. 2015;151(103-115).
33. González-Tome I, Rojo P, Flores-Chávez M. Enfermedad de Chagas. Prevención de la infección en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2008;6(6):369-74.

34. Flores-Chavez M, Merino F, 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. *Eurosurveillance*. 2011;16(38):19-974.
35. Riera A, Guarro HE, Kassab JM, Jorba M, Castro R. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): a case report. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):1078-81.
36. Flores-Chávez M, Faez Y, Olalla JM, Cruz I, Gárate T, Rodríguez M, et al. Fatal congenital Chagas' disease in a non-endemic area: a case report. *Cases J*. 2008;1(1):302.
37. Gonzalez-Granado LI, Rojo-Conejo P, Ruiz-Contreras J, Gonzalez-Tomé MI. Chagas disease travels to Europe. *Lancet*. 2009;373:2025.
38. Flores-Chavez M, Merino F, 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. *Eurosurveillance*. 2011;16(38):19974
39. Francisco-Gonzales L, Gastañaga-Holguera T, Jimenez-Montero B, Daoud-Perez 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*. 2018; 88 (3):122-126
40. Riera C, Guarro A, Kassab H El, Jorba JM, Castro M, Angrill R, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Europe (Spain): a case report. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(6):1078–81.
41. Muñoz J, Portús M, Corachan M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(11):1161–2.
42. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Vergés M, del Pino M, Fumado V, et al. Prevalence and Vertical Transmission of *Trypanosoma cruzi* Infection among Pregnant Latin American Women Attending 2 Maternity Clinics in Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1736–40.
43. Otero S, Sulleiro E, Molina I, Espiau M, Suy A, Martín-Nalda A, 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*. 2012;87(5):832–6.

44. Fumadó V, Juncosa T, Posada EJ, Fisa R, Gállego M, Gascón J. Chagas pediátrico en zona no endémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):293–6.
45. Soriano-Arandes A, Basile L, Ouaraab H, Clavería I, Gómez i Prat J, Cabezos J, et al. Controlling congenital and paediatric chagas disease through a community health approach with active surveillance and promotion of paediatric awareness. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1201.
46. Alcantara-Roman A, Valerio-Sallent L, Pérez-Quilez O, Roure-Diez S, Moreno-Millán N, Villanova-Sanfeliu X, et al. Cribado ampliado de *Trypanosoma cruzi* en la descendencia de mujeres infectadas en la zona metropolitana norte de Barcelona, Cataluña (España), 2005-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2018;36.
47. Parada MC, Roig R, Fraile MT, et al. Prevalencia de Chagas en gestantes y en un banco de sangre de Valencia. *Enf Emerg*. 2008;10(1):47-48.
48. Ortí Lucas RM, Parada Barba MC. Prevalencia de Tripanosomiasis americana en mujeres gestantes de un área de salud. Valencia, 2005-2007. *Rev Esp Salud Publica*. 2009;83:543–55.
49. 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*.2012; 140(10):1896-903.
50. Carrilero B, Quesada J., Alfayate S, Segovia M. Enfermedad de Chagas congénita en recién nacido de madre de origen boliviano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8):483–90.
51. 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*. 2013;56:496–502.
52. Murcia L, Simón M, Carrillero 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*.2017; 215(9):1452-58.

53. Muñoz-Vilchez MJ, Salas J, Cabezas T, Metz D, Vázquez J, Soriano MJ. Cribado de Chagas en mujeres gestantes latinoamericanas. Experiencia en el Poniente Almeriense. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:380-2.
54. Chacón-Aguilar r, Tapia-Ceballos L, Picazo-Angelín B, Martín-Torrecillas A Enfermedad de Chagas congénita. Tratamiento en el primer año de vida/Congenital Chagas. *Acta Pediatr Esp*.2011;69(1):42-3.
55. Avila-Arzanegui O, Liendo-Arenaza P, Martinez-Indart L, Martinez-Astorkiza T, Pocheville-Guruceta M, Egurbide-Arberas M. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and vertical transmission in Latin-American pregnant women in a health area of Biscay. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):210–6.
56. López M, Goncé A. Protocolos medicina materno-fetal. Servei de medicina materno-fetal. [internet]. 2014. Disponible en:
<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/chagas%20y%20gestaci%C3%B3n.pdf>
57. Bartolomé- Domínguez MJ, Martínez –Romero MD, Varela-Santamaría J, Ventosa- Rial JM, Zubizarreta- Alberdi R. Protocolo de cribado en mujeres embarazadas. Xunta Galicia. 2014. Disponible en: www.sergas.es/gal/publicaciones/docs/atespecializada/pdf-2215-ga.pdf
58. Síntesis de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad de Chagas. Programa nacional de Chagas. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2006. [internet]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000622cnt-03-guia-para-la-atencion-al-paciente-con-chagas.pdf>
59. Freilij H, Altech J. Congenital chagas Disease: Diagnostic and Clinical Aspects. *Clin Infect Diseases* 1995;551- 5.
60. Organización Panamericana de la Salud. Interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Uruguay. *Bol Epidemiol OPS* 1998;19(1):10.
61. 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*.2011;1(2):1-8.
62. Simón-Paez M. . Factores de Riesgo y Prevención de la enfermedad de Chagas congénita. Tesis doctoral. 2017. Universidad de Murcia.

63. Ceballos-Pomares JC, Cuéllar-Rufino S, Vazquez-Ortega MF, López-Dominguez J, Romero-Cruz V. Inmunología de la enfermedad de Chagas congénita. *Perinatol Reprod Hum*. 2017;31(3):144-150.
64. Schumiñis GA, Szarfman A. La enfermedad de Chagas Congénito. *Medicina (Buenos Aires)* 1977;37:47-53.
65. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:201-9.
66. Marinho CR, Bastos KR, Sardina LR, Grisotto MG, Lima MR, Alvares JM. Challenge of *Trypanosoma cruzi* chronically infected mice with trypomastigotes activates the immune system and reduces subpatent parasitemia levels. *J parasitol*. 2004;90(3):516-23.
67. Enfermedad de Chagas importada. Protocolo de actuación en la comunidad Valenciana. 2009. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V-5243-2008.pdf>
68. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brazilian Consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(3):7-2.
69. Moya P, Paollasso R, Blanco S, et al. Treatment of Chagas`disease with Nifurtimox during the first months of life. *Medicina (Buenos Aires)* 1989;45(5): 553-8.
70. Garcia-Bournissen F, Altchek J, Panchaud A. Is Use of nifurtimox for the treatment of Chagas disease compatible with breast feeding? A population pharmacokinetics analysis *Arch Dis Child*. 2010;95:224-228.
71. Freilij H, Altchek J. Chagas congénito. En: Storino R, Milei J, eds. *Enfermedad de Chagas*. 1ªed. Buenos Aires: Doyma S.A., 1994:267.
72. SMMC:2014[citado 20 May 2018]. Disponible en: <https://www.smmc.es/institucional>

73. Fabbro D, Danesi E, Olivera V, Olenka M, Denner S, Heredia C, et al,. Trypanocide Treatment of Women Infected with *Trypanosoma cruzi* and Its Effect on Preventing Congenital Chagas. PLoS Negl Trop Dis.2014;8(11):3312-

74. Gascon J, Pinazo MJ. El liderazgo de España en la lucha contra el Chagasinternet]. Barcelona. 2017[actualizado 15 May 2017; citado 26 May 2018]. Disponible en:

https://www.isglobal.org/publication/-/asset_publisher/ljGAMKTwu9m4/content/el-liderazgo-de-espana-en-la-lucha-contra-el-chagas

