

Revisión



Enfermedad de Chagas y el binomio madre-hijo

Chagas disease and the mother-son binomy

Belkisyolé Alarcón de Noya¹, Arturo Muñoz-Calderón¹, Gladymar Pérez-Chacón², Zoraida Díaz-Bello¹, Luciano Mauriello¹ & Eduardo Navarro¹

RESUMEN

La infección por *Trypanosoma cruzi* está garantizada por la presencia del parásito en muchos géneros animales incluido el hombre. Este a su vez, no solo adquiere el parásito a través del vector (cutánea, por mucosas, oral) o por secreciones de didelfidos o accidentalmente por manipulación de material biológico infectante, sino también por la transmisión hombre-hombre la cual aumenta la diseminación de la Enfermedad de Chagas aunque en menor proporción (transmisión congénita, transfusional o por trasplante de tejidos). El parásito alcanza al feto in utero principalmente por su capacidad de atravesar la placenta especialmente después de la semana 20 cuando la barrera placentaria se adelgaza progresivamente. Sin embargo solo del 1 al 10% de los niños nacidos de madres con Enfermedad de Chagas desarrollan infección aguda variando de acuerdo al país, edad gestacional, al genotipo y carga del parásito entre varios factores. La clínica del neonato con *T. cruzi* va desde casos asintomáticos, bajo peso, prematuridad, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, hasta el desenlace fatal. La prevención se basa en la detección por serología y tratamiento oportuno en niñas y mujeres antes del embarazo ya que los antiparasitarios específicos producen efectos adversos y en principio están contraindicados durante el embarazo. En cambio el tratamiento está indicado en el niño en cualquier momento cuando se demuestre la patología. El despistaje de la infección por *T. cruzi* debería ser obligatorio en toda Latinoamérica y en toda mujer latinoamericana en el mundo a fin de estar preparado para la atención postparto al infante y a la madre.

Palabras clave: Embarazo, *Trypanosoma cruzi*, Recién Nacido, Enfermedad de Chagas, Transmisión congénita.

SUMMARY

Infection with Trypanosoma cruzi is guaranteed by the presence of the parasite in many animal genera including man. This in turn, not only acquires the parasite by contact with a vector (skin, mucosae and oral transmission) or by secretions of didelphids or accidentally by manipulation of infecting biological material, but also by man-man transmission which increases the spread of Chagas disease (congenital, transfusion or tissue transplant transmission). The parasite reaches the fetus in utero mainly due to its ability to cross the placenta especially after week 20 when the placental barrier becomes progressively thinner. However, only 1 to 10% of children born from mothers with Chagas disease develop acute infection, varying according to country, gestational age, genotype, and parasite load among various factors. The clinic of the neonate with T. cruzi ranges from asymptomatic cases, low weight, prematurity, hepatosplenomegaly, respiratory distress to the fatal outcome. Prevention is based on the detection by serology and timely treatment in girls and women before pregnancy since specific antiparasitic drugs produce adverse effects and are in principle contraindicated during pregnancy. Instead, treatment is indicated in the child at any time when the pathology is demonstrated. The screening of T. cruzi infection should be mandatory in all Latin America and in all Latin American women in the world in order to be prepared for the postpartum care of the infant and the mother.

Key words: Pregnancy, *Trypanosoma cruzi*, newborn, Chagas disease, congenital transmission.

¹ Sección de Inmunología, Instituto de Medicina Tropical. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

² Escuela de Medicina "José María Vargas". Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

*Autor de Correspondencia: belkisuole@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Tripanosomiasis americana es una zoonosis extendida en América desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de Argentina, afectando 21 países donde 25 millones de personas se encuentran en riesgo de adquirir la Enfermedad de Chagas (ECh). Aproximadamente 6-7 millones de personas se encuentran actualmente infectadas reportándose un estimado de 12.000 muertes anuales (WHO, 2015; WHO, 2018; WHO, 2020) y causando 528.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs, Disability Adjusted Life Years) para el año 2012 (WHO, 2014).

El agente causal es el parásito *Trypanosoma cruzi* (Tc), protozooario heteroxénico por desarrollarse en dos hospedadores, un vertebrado y un invertebrado de la familia Triatominae. Tc presenta tres estadios evolutivos. Los amastigotes en el hospedador vertebrado, de multiplicación binaria intracelular responsable del daño tisular por la ruptura celular. Los epimastigotes, formas flageladas presentes en el tubo digestivo del invertebrado y en los cultivos artificiales en el laboratorio, y los tripomastigotes flagelados también, en la sangre de los mamíferos (tripomastigotes sanguíneos), en la ampolla rectal de los triatomíneos (tripomastigotes metacíclicos) y en las glándulas odoríparas de los marsupiales (tripomastigotes metacíclicos), son las formas de diseminación y son infectantes para los mamíferos (Rassi *et al.*, 2010).

Modos de transmisión en el humano

- Transmisión vectorial: el ciclo evolutivo del parásito en la naturaleza transcurre de forma alterna entre el invertebrado y el mamífero. Los tripomastigotes metacíclicos contenidos en el tubo digestivo de los triatomíneos son evacuados en la piel del hombre posterior a la picadura y es este punto, la entrada de la forma infectante (Rassi *et al.*, 2010).

- Transmisión oral: los tripomastigotes metacíclicos bien procedan del vector o de las glándulas odoríparas de marsupiales, tienen la capacidad de entrar por vía oral para penetrar a través de la mucosa gástrica y desde allí diseminarse a todo el organismo. La fuente de infección la constituyen alimentos, especialmente bebidas contaminadas con las heces de los triatomíneos ó con todo el insecto cuando éstos caen en un preparado que luego es licuado

para la elaboración de la bebida. La ECh adquirida por esta vía cursa con un intenso cuadro clínico de fiebre, cefalea, postración y afectación cardíaca con miocarditis y derrame pericárdico con posible desenlace fatal (Noya *et al.*, 2015).

- Transmisión transfusional y por trasplante de órganos: Tc es un hemoparásito el cual abunda en sangre periférica durante la fase aguda y disminuye a niveles no detectables en pacientes crónicos. No obstante, los parásitos producto de las rupturas celulares caen en el torrente sanguíneo y son infectantes para quien recibe la transfusión sanguínea. La infección por Tc también puede ocurrir en pacientes receptores de órganos (corazón, hígado, médula ósea y otros) contentivos de formas amastigotes procedentes de pacientes crónicos. La infección es aún más eficiente pues los receptores de órganos reciben inmunosupresores que al deprimir el sistema inmune favorecen la multiplicación parasitaria (Favaloro *et al.*, 2014).

- Transmisión congénita: la madre con ECh puede transmitir la infección al feto cuando las formas de tripomastigotes sanguícolas lo alcanzan. La transmisión puede ocurrir en fase aguda y crónica y la penetración es del 2 al 20% dependiendo de la región (Dias *et al.*, 2019).

- Accidentes de laboratorio: la manipulación sin protección en el laboratorio de aislados parasitarios, de muestras biológicas de humanos, reservorios ó de triatomíneos infectados puede ser peligrosa para el personal técnico (Kinoshita-Yanaga *et al.*, 2009).

Enfermedad de Chagas de transmisión congénita

Se define como la infección por Tc transmitida desde una embarazada infectada hacia el feto, en cualquier momento del embarazo o durante el trabajo de parto. Se considera como “embarazada infectada por Tc”, toda gestante con tripomastigotes circulantes demostrados en sangre periférica por métodos convencionales ó con IgG específica para Tc detectada por dos o más técnicas serológicas con principios distintos ó por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva para Tc en sangre periférica y/u otros líquidos o tejidos corporales.

Los términos “transmisión madre-hijo” ó “transmisión vertical” es la transmisión de la infección de una generación a la siguiente incluyendo la transmisión de parásitos vivos durante los períodos prenatal y perinatal (Carlier & Truyens, 2010). La

“transmisión congénita de Tc” se refiere a los casos de infección en el recién nacido (RN) sean asintomáticos o no y el término de “Enfermedad de Chagas congénita” se refiere sólo a los casos sintomáticos de transmisión vertical (Carlier & Torrico, 2003).

Un caso de ECh congénito es todo RN con parasitemia por Tc ó lactante mayor de 8 y menor de 12 meses, producto de madre infectada por Tc, en quien se demuestra Tc en sangre periférica a través de métodos diagnósticos convencionales y/o PCR ó IgG específica positiva por dos o más técnicas serológicas con principios distintos, habiéndose excluido otras formas de transmisión de ECh (vectorial, oral o transfusional) (De Rissio *et al.*, 2010; Carlier *et al.*, 2011).

Fisiopatología de la transmisión intrauterina

Debido a que Tc genera una infección persistente, el parásito puede encontrarse en sangre en cualquier etapa de la infección, lo cual trae como consecuencia que la embarazada puede transmitir el parásito independientemente de la fase de infección (aguda ó crónica) y que la madre puede transmitir el parásito en más de un embarazo. La fase aguda de la infección aumenta sobremanera la probabilidad de la infección congénita, con índice de hasta 71% por encima de aquellas madres que se encuentran en fase crónica de la infección (Freilij & Biancardi, 2002).

La placenta es el principal tejido de intercambio de nutrientes y gases entre la madre y el feto y está constituido tanto por tejido de la madre como del feto en desarrollo. Luego de la semana 20 de embarazo, la placenta se somete a adaptaciones que mejoran el intercambio metabólico, donde las células citotrofoblásticas disminuyen y los núcleos de las células del sincitiotrofoblasto se agrupan formando nodos. Esta reestructuración favorece el intercambio metabólico debido a la formación de áreas citoplasmáticas delgadas, carentes de núcleos, de manera que los capilares fetales se encuentran más cercanos al citotrofoblasto y así la membrana placentaria se transforma en una barrera más delgada (Moore & Perseaud, 2004). Es justo en esta reestructuración placentaria, donde se facilita la invasión de patógenos diversos, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B y C, varicela zoster, rubeola y citomegalovirus (Koi *et al.*, 2001), así como enfermedades congénitas

causadas por parásitos, *Plasmodium falciparum* (Desai *et al.*, 2007), *Schistosomas* pp (Friedman *et al.*, 2007), *Toxoplasma gondii* (Correa *et al.*, 2007), *Trypanosoma brucei* (Rocha *et al.*, 2004) y *Trypanosoma cruzi* (Carlier, 2005). Tc logra invadir y multiplicarse en las células Hofbauer, para posteriormente invadir e infectar al feto (Freilij & Biancardi, 2002; Díaz-Luján *et al.*, 2016). Sin embargo, hay descripciones del efecto tripanocida de los sobrenadantes de los medios de cultivo en los cuales se incubaron las vellosidades coriónicas. Este posible efecto anti-parasitario de los factores locales en la placenta humana puede explicar la baja tasa (1-21%) de transmisión congénita de Tc al feto (Triquell *et al.*, 2009). La presencia de inflamación placentaria sin infección congénita es una evidencia de la respuesta innata inmune de la placenta (Moya *et al.*, 1979; Bittencourt, 1992). Durante la fase final del embarazo se presenta un aumento de la parasitemia en la madre, así como el incremento de IgM anti-Tc (Storni & Bolsi, 1979; Freilij & Biancardi, 2002; Zulantay *et al.*, 2011).

Las rutas de transmisión materno-fetal de Tc (Carlier & Truyens, 2010) pueden ser varias:

- La ruta sanguínea transplacentaria es la más importante ya que la sangre materna con Tc baña los espacios placentarios intervillosos. Los parásitos atraviesan la barrera trofoblástica y después la barrera mesenquimal donde se encuentran embebidos los vasos sanguíneos fetales. Placentas obtenidas de casos congénitos frecuentemente presentan lesiones no clásicas de corionitis, corioamnionitis y funiculitis con infiltraciones de linfocitos, lo cual podría explicar rupturas prematuras de membranas observadas en casos de transmisión vertical de Tc. En cuanto a los mecanismos de invasión celular, se ha demostrado que los parásitos penetran en el corion al nivel del seno marginal, donde el revestimiento trofoblástico es incompleto, indicando que, probablemente el trofoblasto actúa como principal barrera para limitar la invasión parasitaria de la placenta y del feto (Bittencourt, 1963; Carlier, 2005; Carlier *et al.*, 2011). No obstante, la infección placentaria no necesariamente se traduce en infección fetal ya que se han encontrado amastigotes en placenta con bebé libre de infección (Moretti *et al.*, 2005).

- La ruta a través del líquido amniótico en el cual el feto se encuentra sumergido. Una vez los parásitos alcanzan el líquido amniótico, pueden infectar al feto ingresando por vía oral, pulmonar y a través

de la piel. Aunque esta vía ha sido propuesta como poco factible, en el caso de infección aguda por transmisión oral procedente de Guarenas, Venezuela (Alarcón de Noya *et al.*, 2017) se observaron hasta 10 tripomastigotes móviles/100 campos microscópicos en líquido amniótico.

- A través de la pared uterina por liberación de amastigotes intracelulares.

Factores participantes en la transmisión

El mecanismo exacto de la etiopatogenia de la transmisión congénita de Tc aún no está completamente dilucidado. Los conocimientos existentes se han logrado gracias a la realización de investigaciones "*in vivo*", utilizando placentas de madres con ECh y "*ex vivo*", infectando vellosidades coriónicas de placentas de madres sanas. La embarazada infectada por Tc en forma aguda o crónica, puede transmitir el parásito al feto en un porcentaje variable según la región. La infección del RN y la ECh congénita resultan del equilibrio entre fenómenos complejos que involucran factores dependientes del hospedador como la respuesta inmune materna y factores placentarios, así como factores dependientes del parásito (Carlier, 2005).

Factores dependientes del hospedador: en líneas generales, se puede decir que la transmisión de Tc de una madre a su feto está asociada a una elevada carga parasitaria y a una deficiencia en las respuestas inmunológicas protectoras (Raghupathy & Kalinka, 2008).

- Edad gestacional: La transmisión de parásitos sanguíneos parece más factible durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (transmisión pre-natal) así como en el período cerca del parto ó durante el parto mismo (transmisión perinatal) a través de pequeñas fisuras en la placenta (Carlier & Truyens, 2010). Sin embargo, Moretti y *col.* estudiaron tres embarazadas quienes adquirieron la infección durante el embarazo. Dos de ellas en la fase final y a la tercera se le detectó parasitemia a las 20 semanas de gestación. A pesar de alta carga de parásitos en la primera y segunda embarazada solo se infectó el bebé de la tercera mujer. En estos casos pareciera que la temprana edad gestacional fue más influyente que la carga parasitaria (Moretti *et al.*, 2005).

- La parasitemia de la embarazada: el riesgo de la transmisión de Tc al feto aumenta significativamente si la infección se presenta en fase aguda de la

enfermedad, cuando es posible evidenciar una alta parasitemia en circulación sanguínea en comparación con una embarazada con infección crónica en la cual la parasitemia es apenas detectable. Los únicos casos de transmisión congénita descritos en Venezuela en las últimas décadas han ocurrido durante infecciones agudas de transmisión oral de las madres en edad gestacional temprana (Suárez *et al.*, 2010; Alarcón de Noya *et al.*, 2017). Las madres que transmiten parásitos a sus fetos presentan una alta frecuencia de hemocultivos positivos para Tc, en comparación con las madres infectadas que no transmiten parásitos, indicando que la alta carga parasitaria de las madres transmisoras es un factor determinante (Carlier, 2005). Estas altas parasitemias están asociadas con una menor capacidad de las células mononucleares para producir INF- γ como respuesta específica al parásito (Vekemans *et al.*, 2000).

- Alteraciones en la barrera materno-fetal: la vía más efectiva de infecciones a través de la placenta (Carlier, 2005). Si bien se ha demostrado su rol de barrera, es a través de la placenta que Tc alcanza al feto tal como se describió en la fisiopatología de la transmisión.

- Respuesta inmune fetal y neonatal: el embarazo induce una depresión transitoria de la inmunidad mediada por células maternas, para prevenir el rechazo del feto (Raghupathy & Kalinka, 2008). Este entorno inmunológico puede aumentar la susceptibilidad a la infección con patógenos.

- Hermann *et al.* (2004) trabajando con grupos de mujeres positivas con bebés infectados de esta manera: (M+B+), observaron que estas madres eran muy jóvenes y tenían menores cifras de embarazos. Ellas producían menos IFN- γ en comparación con grupos de madres positivas con bebés no infectados (M+B). Comparando estos perfiles inmunológicos, las madres M+B+ presentaban principalmente una respuesta de IFN- γ deprimida. Las alteraciones en las respuestas de IFN- γ de las células en las madres M+B+ persistieron después del parto.

Factores dependientes del parásito: en una embarazada infectada, los tripomastigotes situados en el espacio intervelloso son capaces de penetrar en los trofoblastos para convertirse en amastigotes (Schijman, 2006; Carlier *et al.*, 2011). La invasión de los trofoblastos parece ocurrir por hidrólisis de glicosilfosfatidilinositol (GPI) mediado por la fosfolipasa C, lo cual conduce a la generación de moléculas tales como diacilglicerol e inositol

1,4,5 trifosfato, implicadas en el aumento de la concentración de calcio intracelular, la reordenación de filamentos de actina de células hospedadoras y la liberación de fosfatasa alcalina placentaria humana (PLAP) en forma dimérica.

Moléculas de GPI ancladas a la superficie del tripomastigote, junto a una proteína compuesta de dos dominios denominada Tc52 se encuentran involucradas en los mecanismos de infección fetal. El primer dominio de la proteína Tc52 llamado G (dominio de unión a glutatión) es responsable de la activación de los receptores tipo Toll (Toll-like receptors-2, TLR-2) expresados en los citotrofoblastos; el segundo dominio llamado H (dominio hidrófobo) se encuentra asociado con la supervivencia y virulencia del parásito (Buschiazzo *et al.*, 2002; Jacobs *et al.*, 2009). La activación de los TLR-2 por parte de la proteína Tc52 parece inducir a los trofoblastos en el primer trimestre del embarazo a sufrir apoptosis, conduciendo a la interrupción de la barrera y facilitando la infección fetal (Abrahams & Mor, 2005; Savino *et al.*, 2007).

En relación al genotipo del parásito, la infección congénita por Tc es más frecuente en Argentina, Bolivia, sur de Brasil, Chile y Paraguay donde el genotipo TcV se ha demostrado en el 80-100% de los casos en contraposición con el aislamiento de TcII en los casos de otras regiones de Brasil donde la transmisión congénita de Tc es menos frecuente. Si bien esta observación sugiere que los genotipos TcI y TcII se transmiten verticalmente con menor frecuencia, este hecho no está demostrado (Carlier *et al.*, 2015). Buekens *et al.* (2018) en un estudio multicéntrico en Argentina, Honduras y México reportaron una baja frecuencia del genotipo TcI en infecciones maternas asociadas a transmisión congénita. Solana *et al.* (2000) trabajando con ratones C3H/HeN infectados con los aislados RA y K98 observaron diferencias en la fecundidad, en la producción de abortos y en la presencia parasitaria en la cría. Estos estudios sugieren que el aislado sería un factor influyente en la infección congénita.

Clínica de la Enfermedad de Chagas del RN

Del 60 al 90% de los RN con ECh congénita pueden ser asintomáticos al nacer. Este porcentaje es variable dependiendo de la región; como en Bolivia, donde se ha reportado que el 50% de RN con infección

congénita por Tc son sintomáticos (Carlier & Torrico, 2003). Clínicamente las formas más graves de la ECh no difieren mucho de infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes y otras), teniendo signos comunes como bajo peso al nacer, prematuridad, edema generalizado, hepato-esplenomegalia, distrés respiratorio y algunos casos más graves de hidropsfetalis y muerte (Torrico *et al.*, 2005; Torrico *et al.*, 2006; Howard *et al.*, 2014).

En una serie de pacientes en Argentina los signos clínicos más frecuentes fueron: hepatomegalia, esplenomegalia, hepato-esplenomegalia, meningoencefalitis, insuficiencia cardíaca y anemia (Moya, 1994; Moya & Moretti, 1997). De hecho estos hallazgos en un RN del área endémica y con antecedentes de madre serológicamente positiva debe descartarse la infección congénita por Tc. La miocarditis tuvo baja frecuencia en esta serie y no se observaron alteraciones del SNC. Cuando la miocarditis se presenta revela un severo cuadro neonatal requiriéndose cardiotónicos, diuréticos y la inmediata administración de tratamiento anti-parasitario. En otra serie de pacientes las alteraciones del SNC se presentaron en 50% de casos de ECh neonatal (Howard, 1962).

Diagnóstico de laboratorio

Los protocolos diagnósticos para demostrar la transmisión congénita de la ECh no son uniformes, variando de país a país. Asimismo, los abordajes para la pesquisa de ECh congénita en zonas con transmisión autóctona y consecuente transmisión vertical, difieren de aquellos países donde no existe transmisión enzoótica de Tc y donde la ECh se comporta como una antroponosis. El algoritmo ideal debería permitir la demostración temprana de la transmisión vertical, con pocas pruebas de alta sensibilidad, de bajo costo y fácil ejecución en áreas de infraestructura limitada, facilitando así el inicio precoz del tratamiento antiparasitario y asimismo, la exclusión segura de aquellos pacientes en quienes no ocurrió transmisión transplacentaria. Como principio, la demostración parasitológica es considerada el estándar de oro, sin embargo, precisa de observadores expertos y la sensibilidad es baja (MPPS, 2014).

Diagnóstico parasitológico

La confirmación parasitológica en RN producto de madres infectadas por Tc consiste en la

demostración de tripomastigotes vivos en sangre periférica o en cordón umbilical.

La muestra de sangre periférica deberá tomarse en tubos con EDTA o, se recolectará sangre del cordón umbilical en al menos 4 capilares heparinizados, para su análisis inmediato en el laboratorio por personal entrenado (Alonso-Vega *et al.*, 2013). El examen microscópico directo del frotis de capa blanca o “*buffy-coat*” luego de centrifugar la muestra, recibe el nombre de micro-hematocrito, si es realizado en tubos capilares o micro-strout, cuando se utilizan tubos de tipo Eppendorf. Para el micro-strout, se realizarán al menos 4 extendidos del “*buffy-coat*” en láminas cubiertas con portaobjetos para su posterior lectura en el microscopio, utilizando un aumento de 400X (De Rissio *et al.*, 2010). La sensibilidad de este método es sub-óptima aún en centros de referencia de zonas endémicas ($\leq 60\%$). Las muestras se procesan en un lapso menor a 12 horas posterior a su recolección y en caso de no ser factible, debe repetirse la prueba con el fin de evitar disminución del rendimiento diagnóstico por imposibilidad para detectar el movimiento de los tripomastigotes sanguíneos (Bern *et al.*, 2009; Alonso-Vega *et al.*, 2013). Si el resultado del micro-hematocrito o micro-strout al momento del nacimiento es negativo, la prueba se repetirá a los 15 días y 2 meses de vida, pero siempre antes de los 6 meses. En aquellos RN con micro-hematocrito o micro-strout positivo para Tc, el diagnóstico de ECh congénita es definitivo y debe iniciarse tratamiento anti-parasitario.

Diagnóstico serológico

La persistencia de IgG anti-Tc en lactantes entre los 6 y 12 meses de edad, demostrada a través de dos técnicas serológicas diferentes, ELISA, inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemaglutinación indirecta (HAI), etc. descarta su origen materno y permite establecer el diagnóstico de infección por Tc del niño, una vez excluidas otras formas de transmisión (vectorial, oral o transfusional). Por el contrario, con dos controles serológicos negativos desde los 10 meses en adelante, se considera que el paciente no tiene infección y podrá ser dado de alta (Carlier *et al.*, 2011; Alonso-Vega *et al.*, 2013).

En Bolivia, el Programa de ECh congénita propone la realización de serología a partir de los 6 meses de edad en aquellos pacientes en quienes se sospecha transmisión materno-fetal de Tc, utilizando como pruebas serológicas HAI y ELISA. Si se demuestra IgG específica en una dilución $\geq 1:128$ por HAI, se solicitará de inmediato confirmación con ELISA en una segunda muestra de suero, que de ser positiva corrobora el diagnóstico de transmisión vertical de Tc, una vez excluidas otras formas de transmisión, iniciándose tratamiento anti-parasitario. Si se detectan títulos de IgG a una dilución igual a 1/16-1/64 por HAI, se repetirá la serología en 3 meses. Si la positividad de IgG se mantiene, pero a una dilución mayor a la descrita, se considerará positivo para ECh (una vez excluidas otras formas de transmisión) y deberá iniciarse tratamiento anti-parasitario. Si por el contrario, la IgG específica se detecta a una dilución menor a la inicial por HAI, se excluirá el diagnóstico de ECh y el paciente podrá ser dado de alta. Las limitaciones de este abordaje diagnóstico se expresan en resultados no concluyentes entre los 6 y 8 meses de edad; mientras que al iniciar la serología a los 8 meses, aquellos lactantes con IgG a bajas titulaciones del suero, se hacen francamente negativos o positivos en los controles serológicos subsiguientes (Alonso-Vega *et al.*, 2013).

En Venezuela, el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) a través de la Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la ECh (2014), sugiere la medición de los títulos de IgM e IgG para Tc al momento del nacimiento, a los 9 y 12 meses, a través de ELISA, IFI, aglutinación directa o HAI. Dos pruebas positivas, confirman el diagnóstico de transmisión congénita de la infección por Tc en ausencia de otro mecanismo probable de transmisión de la enfermedad. En caso de resultados discordantes utilizar una tercera prueba serológica o PCR.

La detección de inmunoglobulinas de fase aguda IgM e IgA de producción precoz en el neonato, son marcadores de transmisión vertical de Tc; sin embargo, la sensibilidad es baja y alcanza valores de 82,9 y 80,9% respectivamente (ELISA). Asimismo, la especificidad de la detección de tales anticuerpos no es aceptable como prueba diagnóstica en el período neonatal, siendo para la IgM 29,4% y para la IgA 66,1% (Rodríguez *et al.*, 2005).

Demostración de la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en recién nacidos y lactantes.

Uso de los métodos parasitológicos convencionales versus PCR

Todo lactante producto de madre infectada por Tc, con micro-hematocrito o micro-strout negativo en el período neonatal, deberá tener un control negativo adicional para Tc por esta técnica antes de los 6 meses de vida (Alonso-Vega *et al.*, 2013) posterior a lo cual, se iniciará despistaje serológico.

Los hemocultivos para el diagnóstico de ECh congénita, constituyen métodos parasitológicos indirectos para la detección de Tc muy laboriosos y de sensibilidad inferior a los métodos moleculares (Alonso-Vega *et al.*, 2013). En Argentina, Volta *et al.* (2018) describen el caso de un niño, hijo de madre con ECh, cuyo control a los 6 meses por observación microscópica no detectó Tc en sangre periférica y además resultó con PCR no detectable. Sin embargo, el hemocultivo resultó positivo, aislándose y clasificándose como TcI.

La PCR ha demostrado sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de la ECh en la fase aguda, sin embargo, en el caso de la condición congénita, su uso aún resulta controversial por cuanto la PCR puede detectar ADN circulante de Tc de origen materno en los neonatos, resultando en casos falsos positivos (Carlier *et al.*, 2015), especialmente cuando la sangre proviene del cordón umbilical (Messenger *et al.*, 2017). Campos y *col.* practicaron la PCR a 23 recién nacidos de madres infectadas obteniendo amplificación de ADN de *T. cruzi* en nueve de ellos. Sin embargo, al transcurrir un año de su nacimiento, no se encontraron anticuerpos anti-*T. cruzi* en seis niños con una prueba comercial rápida ni con ELISA de tercera generación con antígeno recombinante (Campos *et al.*, 2016). A pesar de ser reconocida como un método diagnóstico más sensible que la demostración parasitológica directa o indirecta, su rendimiento varía de acuerdo al tipo de ensayo utilizado: PCR convencional o en tiempo real (RT-PCR) en sangre periférica o en el “*buffy-coat*” (Qvarnstrom *et al.*, 2012) para la detección de ADN del kinetoplasto (kDNA) o la detección de una región de ADN satélite nuclear.

En un estudio longitudinal realizado en 181 niños nacidos en España hijos de madres latinoamericanas con ECh atendidas en Murcia en el período 2007-2017, se encontró que de 174 niños a quienes se les hizo seguimiento durante un año, 12 fueron diagnosticados con infección por Tc (6,9%). Durante los primeros 6 meses, 8 niños fueron detectados solo por PCR y uno con microhematocrito y PCR, mientras que los 3 niños restantes solo pudieron detectarse al año con las pruebas serológicas IFI / ELISA (Simón *et al.*, 2019).

Algunos algoritmos diagnósticos contemplan la realización de PCR para el diagnóstico de ECh de transmisión transplacentaria en RN y lactantes menores de 12 meses. Al momento del nacimiento, se solicitará esta prueba en sangre periférica, del cordón umbilical, o en el “*buffy-coat*” obtenido de alguna de estas muestras. En caso de ser positiva, se repetirá al segundo mes de vida. Si en esta última se demuestra nuevamente material genómico de Tc, se establece el diagnóstico definitivo de ECh congénita y se inicia tratamiento. En caso de ser negativa, se repetirá entre el 9° y 12° mes de edad. De reportar positiva, se confirma el diagnóstico (habiendo excluido otros mecanismos de transmisión) y se iniciará tratamiento anti-parasitario. Por el contrario, si la tercera PCR resulta negativa para Tc, se excluye la transmisión transplacentaria de la ECh por medio de seguimiento serológico (Cofre *et al.*, 2016) pues la ausencia de detección de ADN de Tc no descarta su diagnóstico.

Recién nacidos y lactantes con micro-hematocrito o micro-strout y PCR positivas para Tc, suelen tener cargas parasitarias más elevadas que aquellos con micro-hematocrito o micro-strout negativo y PCR positiva; sin embargo, es posible evidenciar cargas parasitarias extraordinariamente elevadas ($> 60.000/\text{mm}^3$) en RN ó lactantes negativos para Tc por el método parasitológico y por el contrario, es también factible demostrar cargas parasitarias muy bajas ($< 200/\text{mm}^3$), en pacientes con micro-hematocrito o micro-strout positivo (Bern *et al.*, 2009). Bern *et al.* (2009) demostraron que la edad promedio de diagnóstico de la transmisión vertical de Tc en zonas endémicas de Bolivia, realizando seguimiento parasitológico y de biología molecular seriado a los 0, 7, 21, 30, 90, 180 y 270 días de edad, fue de 131 y 4 días por micro-hematocrito y PCR respectivamente. Algunos grupos de trabajo sugieren la combinación de micro-hematocrito, hemocultivo y

PCR en sangre de cordón umbilical ó periférica, para la detección de más del 90% de los casos de ECh en el periodo neonatal (Mora *et al.*, 2005) y hasta 100% de los infectados al combinar exámenes en fresco, micro-strout y hemocultivos seriados (Moya *et al.*, 2005).

En países donde la tasa de infección de las embarazadas es alta como en Bolivia, realizar todos estos exámenes parasitológicos es poco práctico por lo que el algoritmo de diagnóstico y tratamiento propuesto por Carlier y *col.* utilizando micro-hematocrito y serología, es más sencillo. Se practica micro-hematocrito al nacer, de ser positivo se administra tratamiento, si es negativo se controla al niño con serología la cual solo debe resultar positiva hasta los 8 meses. Si la IgG persiste positiva (demostrada por dos técnicas diferentes) después de los 8 meses se cataloga el caso como transmisión congénita y se aplica tratamiento (Carlier *et al.*, 2015). La PCR ofrece una ventaja diagnóstica sobre el micro-hematocrito ó micro-strout pues permite detectar precozmente aquellos casos de ECh congénita, permitiendo la administración temprana del tratamiento.

Tratamiento anti-parasitario

Tratamiento de la embarazada con ECh

El tratamiento anti-parasitario está contraindicado en la embarazada ya que Benznidazol cruza la barrera placentaria y se une a proteínas fetales en animales de experimentación (Toranzo *et al.*, 1984) por lo que se limita su uso por los posibles efectos teratogénicos (Barrios *et al.*, 2015; Castellanos-Dominguez *et al.*, 2016). Sin embargo, cuatro embarazadas en edades tempranas de gestación fueron tratadas con Benznidazol por error y al detectarse la gestación se suspendió el tratamiento; los niños fueron sometidos a estricto seguimiento no detectándose malformaciones y en solo un caso se evidenció trasmisión vertical de la infección ameritando tratamiento al infante (Vasquez *et al.*, 2020). Otra es la situación de la mujer que adquiere la infección por Tc durante el embarazo. Durante los brotes de ECh de transmisión oral hemos registrado dos casos de transmisión vertical al feto, ambos con desenlace fatal. En el primer caso la embarazada tuvo un aborto falleciendo ella dos días más tarde (Suárez *et al.*, 2010). En el segundo caso, la embarazada

se infectó a las 20 semanas y a las 24 semanas se detectó muerte fetal practicándosele legrado uterino e inmediato tratamiento con Benznidazol (Alarcón de Noya *et al.*, 2017). A pesar de los posibles efectos teratogénicos en humanos de las dos drogas anti-parasitarias actuales (Nifurtimox y Benznidazol), bajo situación de emergencia en la cual la vida de la madre corre riesgo, la toma de decisión habría que hacerla con la pareja evaluando el cuadro clínico de la embarazada y el tiempo de gestación. Este es un nuevo escenario que se presenta en Venezuela con la sucesiva ocurrencia de brotes de transmisión oral desde 2007 (Alarcón de Noya *et al.*, 2015).

Tratamiento de la madre después del parto

La mujer con serología positiva para Tc debe recibir tratamiento anti-parasitario con los medicamentos para este fin, Benznidazol o Nifurtimox en los esquemas habituales de pacientes crónicos. Benznidazol a las dosis de 5 mg/kg de peso/día, dividida en 2 dosis después de las comidas (desayuno y cena) durante 60 días con dosis máxima diaria recomendada de 300 mg ya que dosis total mayor de 18g se relacionan con alto riesgo de polineuritis y Nifurtimox a 8 mg/kg peso/ día, repartida en dos o tres dosis (cada 8 o 12 horas) después de las comidas durante 60 días (MPPS, 2014). No está contraindicado el tratamiento parasiticida durante la lactancia (Carlier *et al.*, 2011) pues la cantidad que pasa al niño en la leche es bastante menor que el que le correspondería por tratamiento si estuviera infectado (Vela-Bahena *et al.*, 2015).

Tratamiento del RN

El tratamiento anti-parasitario se realiza con las drogas tradicionales en cualquier momento cuando se evidencie la infección del infante. Nifurtimox en dosis de 10mg/kg/día durante 60 días o con Benznidazol en dosis de 5mg/Kg/día durante 30 días (Moya & Moretti, 1997; Moya *et al.*, 2005) ó 10 mg/kg/día por 30 días repartido en dos dosis (Alonso-Vega *et al.*, 2013) ó 10 mg/kg/día por 60 días (OPS/OMS, 2018). Se ha observado una elevada eficacia terapéutica, con negativización parasitológica y serológica, en pacientes tratados antes de los 3 años de vida. En cambio, en aquellos pacientes en quienes el tratamiento se realizó después de los 3 años de vida, la respuesta terapéutica fue menos eficaz. Los efectos secundarios más frecuentes son anorexia

(58%), irritabilidad (46%), vómitos (22%), diarrea (7%) y erupciones cutáneas (5%). El 20% de los niños tratados no presenta efectos secundarios. Se ha observado en lactantes pérdida de peso o la falta de crecimiento ponderal durante el tiempo de ingestión de la droga siendo este efecto reversible al finalizar la terapia (Moya & Moretti, 1997; Moya *et al.*, 2005; Howard *et al.*, 2014).

La Enfermedad de Chagas congénita como problema de salud pública

La transmisión madre-hijo de la ECh representa un problema importante de salud pública en países de Latinoamérica y es la principal forma de transmisión en países no endémicos. Se estima que existen 2 millones de mujeres infectadas en edad reproductiva, de las cuales entre el 3% y el 11% pueden transmitir la infección por vía transplacentaria, generando alrededor de 15.000 niños infectados cada año en regiones urbanas y rurales, endémicas y no endémicas (Carlier *et al.*, 2012). En Argentina la prevalencia de gestantes con serología positiva para Tc se estima en 2,4% (Moya *et al.*, 2005), 1% en Brasil, 42,2% en Bolivia, 4,1% en México y 4,4% en Honduras (Howard *et al.*, 2014; Dias *et al.*, 2019). No obstante, la transmisión vertical de Tc es más frecuente en países endémicos (5%) comparado con la frecuencia de transmisión en países no endémicos (2,7%) (Howard *et al.*, 2014). La transmisión congénita de Tc se detectó en 431 de 7.188 niños en Argentina (6%), en 292 de 7.086 en Bolivia (4,1%) y en 115 de 2.691 en Paraguay (4,3%) (Howard *et al.*, 2014). Basados en los cálculos de OPS para estimar los casos de ECh en Latinoamérica, en bebés nacidos de madres infectadas en la región, se estima que el número de pruebas para detectar anticuerpos por año en bebés varía de 157.972 a 214.074. Argentina, Brasil, Bolivia y México son los países donde se deben realizar la mayoría de las pruebas (Picado *et al.*, 2018).

Santana *et al.* (2020) realizaron un estudio donde seleccionan 7.788 publicaciones relacionadas a ECh y transmisión congénita, entre 2000 y 2019, de las cuales 50 fueron incluidas en un meta-análisis para revisión sistemática de la información. Reportaron la prevalencia de ECh en 108.423 embarazadas y aportan datos de transmisión vertical en 237.414 gestantes. La prevalencia obtenida para ECh en embarazadas en América fue del 9%. La tasa global de transmisión vertical obtenida en América fue de 2%. Los países con mayor prevalencia de ECh en embarazos fueron

Bolivia, Paraguay y Argentina. La mayor parte de los estudios referentes a ECh en gestantes provienen de Argentina y Bolivia, mientras que otras regiones endémicas carecen de estudios de prevalencia en embarazadas e indicadores de tasa de transmisión vertical como Perú y Venezuela.

De los países no endémicos, España ha mostrado gran preocupación por este problema ya que la afluencia de mujeres migrantes procedentes de Bolivia infectadas con Tc han producido RN infectados como lo demuestran 18 estudios los cuales reúnen 32 niños con transmisión vertical de Tc de 743 RN de madres infectadas (4,3%) (Howard *et al.*, 2014).

Francisco-González *et al.* (2018) en un estudio de seroprevalencia y transmisión vertical realizado en 1.244 gestantes latinoamericanas de un hospital terciario de Madrid entre 2013 y 2015, 40 embarazadas presentaron anticuerpos anti-Tc, siendo 85% oriundas de Bolivia. La prevalencia en gestantes bolivianas fue 16,3%, con un caso de infección vertical diagnosticado por PCR.

Control de la Enfermedad de Chagas de transmisión congénita

Si bien el despistaje de la ECh debe realizarse en todas las embarazadas, la intención de esta medida es alertar al médico de la posible ocurrencia de un RN con infección congénita pues a este nivel ya no es efectiva la prevención por la limitación de administrar tratamiento a la embarazada. Las medidas de control deben centrarse en el despistaje en niños y en mujeres en edad fértil pues el tratamiento etiológico antes del embarazo reduce considerablemente la parasitemia disminuyendo así de manera drástica el riesgo de infección congénita, convirtiéndose esta acción en una extraordinaria medida de control (Sosa-Estani *et al.*, 2009; Murcia *et al.*, 2013; Fabbro *et al.*, 2014; Murcia *et al.*, 2017; OPS/OMS 2018).

Una vez nacidos los niños de madres serológicamente positivas es muy importante el diagnóstico ya que cuanto más temprano, hay mayor garantía de éxito terapéutico, menos efectos colaterales de las drogas y mayor curación en menor tiempo disminuyendo la probabilidad de un caso crónico de ECh ya que puede pasar inadvertidamente

al feto y permanecer también asintomáticos (Altcheh *et al.*, 2005).

Bolivia y Argentina cuentan con programas de detección de la ECh congénita en aquellos departamentos donde la transmisión vectorial es endémica (Sosa-Estani & Segura, 2015). Asimismo, la transmisión vertical de la ECh en migrantes procedentes de Latinoamérica representa un problema de salud global, afectando a naciones europeas con acogida a mujeres en edad fértil infectadas por Tc y con riesgo potencial de transmitir la enfermedad a sus descendientes (Gascón *et al.*, 2010).

En Europa no existe una legislación común sobre el control de transmisión congénita de la ECh, aunque hay iniciativas regionales en España para la detección y tratamiento de casos. Se han introducido programas oficiales para la detección de infección por Tc en Bancos de Sangre en algunas comunidades autónomas como Cataluña y la comunidad Valenciana, sin embargo aún falta legislar sobre el despistaje sistemático para detectar transmisión vertical (Basile *et al.*, 2019).

Enfermedad de Chagas de transmisión transplacentaria en Venezuela

La ECh congénita en Venezuela está restringida al reporte de seis casos. El primer caso de ECh congénita mundial fue descrito en Venezuela por Dao en 1949 en el Estado Guárico en una primigesta con 6 meses de embarazo. Luego del nacimiento se le practicó gota gruesa comprobándose la presencia del parásito en el lactante (Dao, 1949). Gavaller (1963) describe los primeros casos congénitos de ECh con desenlace fatal diagnosticados post-mortem en dos gemelos prematuros fallecidos a las 2 y 81 horas de nacidos respectivamente, encontrando nidos de amastigotes en corazón, cerebro, músculo esquelético y pulmón.

Pifano refiere el caso de una primigesta quien adquirió la ECh entre el tercer y cuarto mes de embarazo. Tanto el examen de sangre periférica, como el hemocultivo y xenodiagnóstico fueron positivos, manteniéndose así hasta el momento del parto. Se evidenciaron tripomastigotes en sangre periférica del niño y sangre del cordón umbilical. El xenodiagnóstico y el hemocultivo fueron igualmente positivos y abundantes nidos de amastigotes fueron

comprobados en cortes histológicos de cotiledones placentarios (Pifano, 1960). La transmisión oral de Tc ha sido la causa directa de dos casos de transmisión vertical en embarazadas en Venezuela. En la segunda microepidemia escolar de ECh de transmisión oral ocurrida en Chichiriviche de la Costa en 2009, una embarazada de 20 años con 8 semanas de gestación cursó con un cuadro clínico agudo severo de miocarditis e intervenida para practicar legrado uterino por muerte del embrión. La paciente falleció demostrándose parasitemia patente y PCR positiva en todos los órganos autopsiados incluyendo restos ovulares (Suárez *et al.*, 2010). En 2015, la infección oral en tres mujeres jóvenes alcanzó a una primigesta a las 20 semanas de gestación detectándose hidropesía y muerte fetal a las 24 semanas de gestación observando 10 tripomastigotes en líquido amniótico por 100 campos examinados. Por fortuna pudo recibir Benznidazol de forma inmediata antes del legrado y la evolución fue favorable (Alarcón de Noya *et al.*, 2017).

Estudios sero-epidemiológicos han demostrado el nacimiento de niños con anticuerpos provenientes de madre infectadas con Tc. En un estudio prospectivo a 500 pares de sueros (madre y RN) se encontró 11,4% de positividad (57/500 pares de sueros). De estos sueros positivos se realizó la Reacción de Fijación de Complemento y xenodiagnóstico en 23 pares. En los 23 lactantes se comprobó anticuerpos los cuales desaparecieron luego de 3 meses de seguimiento (Figallo, 1962). Mastrodonardo *et al.* (2013) estudiando 828 embarazadas (650 urbanas y 178 rurales) encontraron que 6 presentaban serología positiva para ECh, de las cuales 5 provenían de la zona rural (Biscucuy, Portuguesa) y 1 del medio urbano (Caracas). La serología resultó positiva en 4 casos del medio rural y en el neonato del medio urbano. En este estudio no hubo transmisión congénita de infección por Tc destacando únicamente la procedencia del medio rural y urbano como antecedente epidemiológico.

Zabala *et al.* (2019) en un estudio prospectivo transversal en 1200 puérperas y sus neonatos realizado en el Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti" de Barcelona, Anzoátegui, encontró que 74 presentaron serología positiva para ECh por ELISA y MABA y 4 por ELISA e IFI para un total de 78 gestantes con anticuerpos para Tc (6,5%). Después de 9 meses, a 11 de los lactantes, hijos de

madres seropositivas, se les practicó las pruebas de ELISA e IFI resultando todos negativos.

Bonfante-Cabarcas (2011) en un estudio prospectivo transversal en 2.156 habitantes de 905 viviendas en el Municipio Urdaneta del Estado Lara, encontraron 156 personas con anticuerpos anti-Tc detectados por ELISA y MABA. La asociación entre los antecedentes maternos de ECh y la seropositividad, podría involucrar a la transmisión transplacentaria como responsable, al menos en algunos casos, de la presencia de anticuerpos anti-Tc. En áreas donde no existe transmisión vectorial, ha sido demostrado que la transmisión transplacentaria puede ocurrir hasta tres generaciones, no obstante, en áreas endémicas como la estudiada, los antecedentes maternos podrían simplemente reflejar la situación epidemiológica de la familia, la cual vive en un entorno de pobreza con presencia de factores de riesgo para la infección por Tc. Estudiando los factores de riesgo de la infección humana por Tc en el Estado Barinas, Feliciangeli *et al.* (2007) encontraron 4 niños seropositivos (8,10,12 y 13 años) en una población de 3.296 niños menores de 15 años. Ningún niño presentó historia de viajes fuera del área de estudio así como transfusiones de sangre. La madre de uno de esos niños también resultó seropositiva, lo cual sugiere que la infección congénita es un factor de riesgo de la ECh particularmente en áreas endémicas.

Reflexiones finales

La infección transplacentaria de Tc ocurre con mayor frecuencia en embarazadas serológicamente positivas con altas cargas parasitarias y procedentes de la zona del cono sur de América. En Venezuela no se reportaban casos de transmisión vertical desde 1960 hasta que en 2009 y en 2015 se registraron dos casos agudos de embarazadas infectadas por Tc por vía oral con fetos muertos con demostrada invasión fetal tisular del parásito.

Todos los Programas de Control de todos los países endémicos y las dependencias donde se controlan embarazadas latinoamericanas a nivel mundial deben contar con despistaje serológico de infección por Tc en las mujeres durante el control prenatal y conocer el sencillo ensayo del microhematocrito para el despistaje de la infección al nacer y de los algoritmos de seguimiento de los RN por lo menos hasta los 8 meses.

A pesar de que Venezuela es un país donde la transmisión vectorial está ampliamente extendida y que contamos con dos reportes en la última década de transmisión vertical, el despistaje de infección por Tc en la embarazada no es obligatorio lo cual es una gran limitación para el diagnóstico de los casos congénitos de Enfermedad de Chagas. La encuesta nacional de serología para el descarte de la infección por Tc y en consecuencia el permanente despistaje de la Enfermedad de Chagas como medida de vigilancia epidemiológica, son necesidades imperiosas a fin de conocer nuestra situación actual y administrar tratamiento anti-parasitario especialmente en niños y mujeres en edad fértil y así prevenir el desarrollo de la Enfermedad de Chagas y la infección hombre-hombre evitando la transmisión congénita, transfusional y por trasplante de órganos.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Abrahams V. M. & Mor G. (2005). Toll-like receptors and their role in the trophoblast. *Placenta*. **26(Supl. 7)**: 540-547.
- Alarcón de Noya B., Díaz-Bello Z., Colmenares C., Ruiz-Guevara R., Mauriello L., Muñoz-Calderón A., *et al.* (2015). Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. **110(Supl. 3)**: 377-386.
- Alarcón de Noya B., Pérez-Chacón G., Díaz-Bello Z., Dickson S., Muñoz-Calderón A., Hernández C., *et al.* (2017). Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. **112(Supl. 8)**: 569-571.
- Alonso-Vega C., Billot C. & Torrico F. (2013). Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004-2009. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **7(Supl. 7)**: e2304.
- Altcheh J., Biancardi M., Lapeña A., Ballering G. & Freilij H. (2005). Congenital Chagas disease:

- experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38(Supl. 2)**: 41-45.
- Barrios P. M., Giachetto M., Basjmadjian Y., Rodriguez Pedragosa M., Viera A., Baroloco A., *et al.* (2015). Chagas disease: vertical transmission. A description of clinical cases. *Rev. Med. Urug.* **31(Supl. 3)**: 209-213.
- Basile L., Ciruela P., Requena-Méndez A., Vidal M. J., Dopico E., Martín-Nalda A., *et al.* (2019). Epidemiology of congenital Chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Euro Surveill.* **24(Supl. 26)**: 1900011. doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.19-00011.
- Bern C., Verastegui M., Gilman R. H., Lafuente C., Galdos-Cardenas G., Calderon M., *et al.* (2009). Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. *Clin. Infect. Dis.* **49(Supl. 11)**: 1667-1674.
- Bittencourt A. L. (1963). Chagasic placentitis and congenital transmission of Chagas' disease. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* **5**: 62-67.
- Bittencourt A. L. (1992). Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* **34**: 403-408.
- Bonfante-Cabarcas R. (2011). Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* y factores asociados en un área endémica de Venezuela. *Cad. Saúde Pública.* **27(Supl. 10)**: 1917-1929.
- Buekens P., Caffèrta M. L., Alger J., Althabe F., Belizán J., Bustamante N., *et al.* (2018). Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina, Honduras, and Mexico: An Observational Prospective Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **98**: 478-485.
- Buschiazzo A., Amaya M. F., Cremona M. L., Frasc A. C. & Alzari P. M. (2002). The crystal structure and mode of action of transsialidase, a key enzyme in *Trypanosoma cruzi* pathogenesis. *Mol. Cell.* **10**: 757-768.
- Campos G., Canseco L., González F., Alfaro O., Nava I. & Jiménez E. (2016). Transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi*, un problema de salud poco estudiado en México: caso Chiapas. *Salud Pública Mex.* **58(Supl. 3)**: 378-384.
- Carlier Y. (2005). Factores y mecanismos involucrados en la transmisión y el desarrollo de la infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**: 105-107.
- Carlier Y., Sosa-Estani S., Luquetti A. & Buekens P. (2015). Congenital Chagas disease: an update. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **110(Supl. 3)**: 363-368.
- Carlier Y. & Torrico F. (2003). Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: From mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **36**: 767-771.
- Carlier Y., Truyens C., Deloronc F. & Peyron F. (2012). Congenital parasitic infections: A review. *Acta Tropica.* **121**: 55-70.
- Carlier Y., Torrico F., Sosa-Estani S., Russomando G., Luquetti A., Freilij H., *et al.* (2011). Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **5(Supl. 10)**: e1250.
- Carlier Y. & Truyens C. (2010). *Maternal-fetal transmission of Trypanosoma cruzi*. pp. 539-581. En American Trypanosomiasis - Chagas disease. One hundred years of research. Editores Telleria, J. & Tibayrenc, M. Elsevier, Inc. Amsterdam.
- Castellanos-Dominguez Y. Z., Cucunuba Z. M., Orozco L. C., Valencia-Hernandez C. A., Leon C. M., Florez A. C., *et al.* (2016). Risk factors associated with Chagas disease in pregnant women in Santander, a highly endemic Colombian area. *Trop. Med. Int. Health.* **21(Supl. 1)**: 140-148.
- Cofre F., Delpiano L., Labraña Y., Reyes A., Sandoval A. & Izquierdo G. (2016). TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections Sociedad Chilena de Infectología. *Rev. Chilena Infectol.* **33(Supl 2)**: 191-216.
- Correa D., Canedo-Solares I., Ortiz-Alegria L.B., Caballero Ortega H. & Rico-Torres C. P. (2007).

- Congenital and acquired toxoplasmosis: diversity and role of antibodies in different compartments of the host. *Parasite Immunol.* **29(Supl. 12)**: 651-660.
- Dao L. (1949). Otros casos de Enfermedad de Chagas en el Estado Guárico (Venezuela). Observaciones sobre Enfermedad de Chagas congénito. *Rev. Policlínica Caracas.* **18**: 17-32.
- De Rissio A. M., Riarte A. R., García M. M., Esteva M. I., Quaglino M. & Ruiz A. M. (2010). Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **82(Supl.5)**: 838-845.
- Desai M., Kuile F. O., Nosten F., Mcgready R., Asamo K., Brabin B., et al. (2007). Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect. Dis.* **7(Supl. 2)**: 93-104.
- Díaz-Luján C., Triquell M. F., Castillo C., Hardisson D., Kemmerling U. & Fretes R. E. (2016). Role of placental barrier integrity in infection by *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop.* **164**: 360-368.
- Dias N., Carvalho B., Nitz N., Hagström L., Vital T. & Hecht M. (2019). Congenital Chagas disease: alert of research negligence. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **52**: e20180069: doi: 10.1590/0037-8682-0069-2018.
- Fabbro D. L., Danesi E., Olivera V., Codebó M.O., Denner S., Heredia C., et al. (2014). Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**: e3312.
- Favaloro L., Peradejordi M. & Nagel C. (2014). *Enfermedad de Chagas y trasplante de órganos*. pp. 303-320. En *Enfermedad de Chagas. Un enfoque práctico basado en la investigación médica*. Editores Viotti R. & Vigliano C. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Feliciangeli M. D., Sánchez-Martín M. J., Suarez B., Marrero R., Torrellas A., Bravo A. et al. (2007). Risk factor for *Trypanosoma cruzi* human infection in Barinas state, Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **76**: 915-922.
- Figallo L. (1962). La Enfermedad de Chagas congénita. Tesis doctoral. *Arch. Venez. Med. Trop. Parasitol. Med.* **4**: 243-261.
- Francisco-González L., Gastañaga-Holguera T., Jiménez Montero B., Daoud Pérez Z., Illán Ramos M., Merino Amador P., et al. (2018). Seroprevalencia y transmisión vertical de enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas en un hospital terciario de Madrid. *An. Pediatr.* **88(Supl. 3)**: 122-126.
- Freilij H. & Biancardi M. (2002). *Enfermedad de Chagas Congénito. Mesa Redonda Formas de transmisión congénita. 1-12*. Disponible en línea: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md3/md301/freilij.htm>
- Friedman J. F., Mital P., Kanzaria H. K., Olds G. R. & Kurtis J. D. (2007). Schistosomiasis and pregnancy. *Trends Parasitol.* **23(Supl. 4)**: 159-164.
- Gascón J., Bern C. & Pinazo M. J. (2010). Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* **115**: 22-27.
- Gavaller B. (1963). Enfermedad de Chagas congénita. Observación anatomopatológica en gemelos. *Bol. Maternidad Concepción Palacios.* **4(Supl. 2)**: 59-64.
- Hermann E., Truyens C., Alonso-Vega C., Rodríguez P., Berthe A., Torrico F., et al. (2004). Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of Interferon- γ in response to parasite antigens. *J. Infect. D.* **189(Supl. 7)**: 1274-1281.
- Howard J. E. (1962). *La enfermedad de Chagas congénita*. Santiago: Ed Standler. Universidad de Chile. Colección monografías biológicas 16.
- Howard E. J., Xiong X., Carlier Y., Sosa-Estani S. & Buekens P. (2014). Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **121(Supl.1)**: 22-33.
- Jacobs T., Erdmann H. & Fleischer B. (2009). Molecular interaction of Siglecs (sialic acid-

- binding Ig-like lectins) with sialylated ligands on *Trypanosoma cruzi*. *Eur. J. Cell Biol.* **89(Supl. 1)**: 113-116.
- Kinoshita-Yanaga A. T., Toledo M. J., Araújo S. M., Vier B. P. & Gomes M. L. (2009). Accidental infection by *Trypanosoma cruzi* follow-up by the polymerase chain reaction: case report. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* **51(Supl. 5)**: 295-298.
- Koi H., Zhang J. & Parry S. (2001). The mechanism of placental viral infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **943**: 148-156.
- Mastrolonardo V., Ramos D., Paravisini I. & Morales J. (2013). Tripanosomiasis en el embarazo. *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* **73**: 149-156.
- Messenger L. A., Gilman R. H., Verastegui M., Galdos-Cardenas G., Sanchez G., Valencia E. et al. (2017). Toward improving early diagnosis of congenital Chagas Disease in an endemic setting. *Clin. Infect. Dis.* **65**: 268-275.
- MPPS (2014). *Guía para el Diagnóstico, Atención y Manejo Clínico de la Enfermedad de Chagas en Venezuela*. Consenso 2011. pp 71. www.iaes.edu.ve
- Moore K. L. & Perseaud T. V. N. (2004). *The Developing Human*. En *Clinically Oriented Embryology*. 7° edition. Elsevier. España.
- Mora M. C., SanchezNegrette O., Marco D., Barrio A., Ciaccio M., Segura M. A., et al. (2005). Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J. Parasitol.* **91(Supl. 6)**: 1468-1473.
- Moretti E., Basso B., Castro I., Paez M. C., Chaul M., Barbieri G., et al. (2005). Chagas disease: study of con-genital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38**: 53-55.
- Moya P. R. (1994). *Enfermedad de Chagas en la infancia*. En *La Enfermedad de Chagas y el Sistema Nervioso*. OPS Publicación Científica. N° 547
- Moya P. & Moretti E. (1997). *Doença de Chagas congénita*. En *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas*. Pinto Dias JC & RodriguesCoura J. Editora Fiocruz.
- Moya P. R., Villagra L. & Risco J. (1979). Congenital Chagas disease: anatomopathological findings in the placenta and umbilical cord. *Rev. Fac. Cienc. Med. Cordoba.* **37**: 21-27.
- Moya P., Basso B. & Moretti E. (2005). Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38(Supl. 2)**: 33-40.
- Murcia L., Carrilero B., Muñoz-Davila M. J., Thomas M. C., López M. C. & Segovia M. (2013). Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin. Infect. Dis.* **56**: 496-502.
- Murcia L., Simon M., Carrilero B., Roig M. & Segovia M. (2017). Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J. Infect. Dis.* **215**: 1452-1458.
- Noya O., Ruiz-Guevara R., Díaz-Bello Z. & Alarcón de Noya B. (2015). *Epidemiología y clínica de la transmisión oral de Trypanosoma cruzi*. IX Taller sobre la Enfermedad de Chagas. Avances en el conocimiento de la clínica, la fisiopatología y la inmunología. Barcelona, España.
- OPS/OMS (2018). *Guía para el diagnóstico y tratamiento de La Enfermedad de Chagas*. Washington. pp 160. <http://iris.paho.org>
- Picado A., Cruz I., Redard-Jacot M., Schijman A., Torrico F., Sosa-Estani S., Katz Z. & Ndung'u J. (2018). The burden of congenital Chagas disease and implementation of molecular diagnostic tools in Latin America. *BMJ GlobHealth.* **3(Supl. 5)**: e001069. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001069.
- Pifano F. (1960). Algunos aspectos de la Enfermedad de Chagas en Venezuela. *Arch. Venez. Med. Trop. Parasitol. Med.* **3**: 73-99.
- Qvarnstrom Y., Schijman A. G., Veron V., Aznar C., Steurer F. & da Silva A. J. (2012). Sensitive and

- specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **6(Supl. 7)**: e1689.
- Rassi Jr. A., Rassi A. & Marin-Neto J.A. (2010). Chagas disease. *Lancet.* **375**: 1388-1402.
- Raghupathy R. & Kalinka J. (2008). Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front. Biosci.* **1(Supl. 13)**: 985-994.
- Rocha G., Martins A., Gama G., Brandao F. & Atouguia J. (2004). Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness. *Lancet.* **363**: 247.
- Rodriguez P., Truyens C., Alonso-Vega C., Flores A., Cordova M., Suarez E., et al. (2005). Serum levels for IgM and IgA antibodies to anti-*Trypanosoma cruzi* in samples of blood from newborns from mothers with positive serology for Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38(Supl. 2)**: 62-64.
- Santana K., Rodrigues L., Barros de Castro D. & Pereira, M. (2020). Epidemiology of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Americas: systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health* doi:10.1111/tmi.13398
- Savino W., Villa-Verde D. M., Mendes-da-Cruz D. A., Silva-Monteiro E., Perez A. R., Aoki M. P., et al. (2007). Cytokines and cell adhesion receptors in the regulation of immunity to *Trypanosoma cruzi*. *Cytokine Growth Factor Rev.* **18(Supl. 1,2)**: 107-124.
- Schijman A. (2006). Congenital Chagas disease. *Perspect. Med. Virol.* **13**: 223-258.
- Simón M., Gil-Gallardo L. J., Asunción Iborra M., Carrilero B., López M. C., Romay-Barja M., et al. (2019). An observational longitudinal study to evaluate tools and strategies available for the diagnosis of Congenital Chagas Disease in a non-endemic country. *Acta Trop.* **199**: 105127. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105127.
- Solana M. E., Celentano A. M., Tekiel V., Jones M. & González Cappa S. M. (2000). *Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome. *J. Parasitol.* **88**: 102-106.
- Sosa-Estani S., Cura E., Velázquez E., Yampotis C. & Segura E. (2009). Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi* and prevention of congenital transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **42**: 484-487.
- Sosa-Estani S. & Segura E. L. (2015). Integrated control of Chagas disease for its elimination as public health problem. A review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **110(Supl. 3)**: 289-298.
- Storni P. & Bolsi F. L. (1979). Pregnancy and *Trypanosoma cruzi* parasitism. *Medicina.* **39(Supl. 2)**: 193-197.
- Suárez J., Suárez C., Alarcón de Noya B., Espinosa R., Chiurillo M. A., Villaroel A., et al. (2010). Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac. Méd. Caracas.* **118(Supl. 3)**: 212-222.
- Toranzo E. G., Masana M. & Castro J. A. (1984). Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas disease, to pregnant rats. Covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **272**: 17-23.
- Torrico M. C., Solano M., Guzmán J. M., Parrado R., Suarez E., Alonso-Vega C., et al. (2005). Estimation of the parasitemia in *Trypanosoma cruzi* human infection: high parasitemias are associated with severe and fatal congenital Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **38(Supl. 2)**: 58-61.
- Torrico F., Vega C. A., Suarez E., Tellez T., Brutus L., Rodriguez P., et al. (2006). Are maternal re-infections with *Trypanosoma cruzi* associated with higher morbidity and mortality of congenital Chagas disease?. *Trop. Med. Int. Health.* **11(Supl. 5)**: 628-635.
- Triquell M. F., Diaz-Lujan C., Freilij H., Paglini P. & Fretes R. E. (2009). Placental infection by two subpopulations of *Trypanosoma cruzi* is conditioned by differential survival of the parasite in a deleterious placental medium and not by tissue

- reproduction. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **103(Supl. 10)**: 1011-1018.
- Vekemans J., Truyens C., Torrico F., Solano M., Torrico M. C., Rodriguez P., *et al.* (2000). Maternal *Trypanosoma cruzi* infection up regulates capacity of uninfected neonate cells to produce pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect. Immun.* **68(Supl. 9)**: 5430-5434.
- Vela-Bahena L. E., Vergara R., Vite L. & Ramos C. (2015). Tratamiento posparto en una paciente con enfermedad de Chagas, sin interrupción de la lactancia. *Ginecol. Obstet. Mex.* **83**: 487-493
- Vazquez C., Garcia-Vazquez E., Carrilero B., Simon M., Franco F., Iborra M. A., *et al.* (2020). Pregnancy and Chagas Disease: Benznidazole's Impact on Pregnancy and Newborns: A Report of Four Cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **102(Supl. 5)**: 1075-1077.
- Volta B., Perrone A., Rivero R., Scollo K., Bustos P. & Bua J. (2018). Some limitations for early diagnosis of Congenital Chagas infection by PCR. *Pediatrics.* **141(Supl. 5)**: e20163719.
- World Health Organization (2014). The Global Burden of Disease Report.
- World Health Organization (2015). *Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates*. Weekly Epidemiological Record. Ginebra, Suiza. Documento en línea: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242316>
- World Health Organization (2018). *Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*. Geneva.
- World Health Organization (2020). American Trypanosomiasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease->
- Zabala N., Berrizbeitia M., Jorquera A., Rodríguez J. & Romero L. (2019). Infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela. *Biomédica.* **39**: 769-784.
- Zulantay I., Corral G., Guzman M.C., Aldunate F., Guerra W., Cruz I., *et al.* (2011). The investigation of congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Chile: three protocols explored in a pilot project. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **5(Supl. 2)**: 123-128.

Recibido el 13/07/2020
Aceptado el 30/07/2020