



**Universitat de València
Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Microbiologia i Ecologia**

**Programa de Doctorado: 3139 Medicina
Línea de Investigación: Microbiología Clínica**

Tesis Doctoral

**Prevalencia de la enfermedad de Chagas en
donantes y en mujeres embarazadas procedentes de
Latinoamérica: estudio epidemiológico.**

Autora: María Cristina Parada Barba

**Directores: Dr. Rafael Borrás Salvador
Dra. Concepción Gimeno Cardona
Dr. Roberto Roig Oltra**

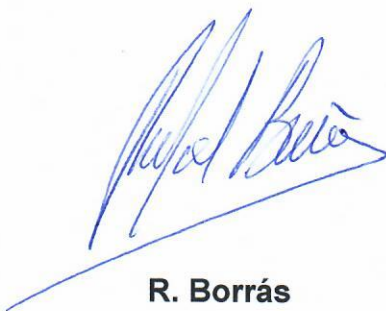
Valencia, diciembre de 2021.

Rafael Borrás Salvador, Profesor Emérito de Microbiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y ex Jefe de Sección del Servicio de Microbiología del Departamento de Salud Valencia Clínico-Malvarrosa, **Concepción Gimeno Cardona**, Profesora Titular de Microbiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefa del Servicio de Microbiología del Departamento de Salud Valencia Hospital-General y **Roberto Roig Oltra**, Jefe de Servicio del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

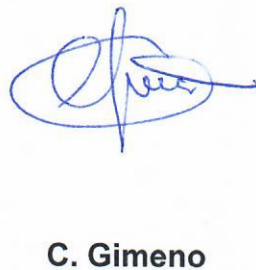
Informan,

Que, Doña **María Cristina Parada Barba** ha realizado, bajo su dirección, el proyecto de Tesis Doctoral titulado "Prevalencia de la enfermedad de Chagas en donantes y en mujeres embarazadas procedentes de Latinoamérica: estudio epidemiológico", y que reúne los requisitos para que pueda optar al grado de Doctor.

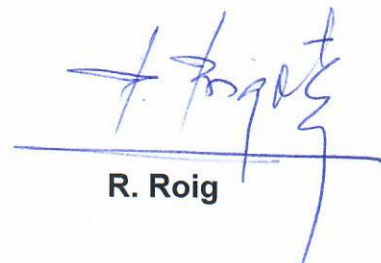
Y para que así conste a los efectos oportunos, expiden el presente en Valencia a uno de diciembre de 2021.



R. Borrás



C. Gimeno



R. Roig



Dedicatoria

Dedicado a mi esposo, hijas y nietos,
y a los afectados por la enfermedad
de Chagas.

Agradecimientos

A todos aquellos que anónimamente han contribuido a lo largo del tiempo a la conclusión de mi proyecto de Tesis Doctoral.

Al Dr. Rafael Borrás Salvador, mi tutor, director de tesis y maestro durante muchos años, por ser el primero que creyó en este proyecto, que me apoyó de manera personal con paciencia y dedicación, y me alentó para que concluyera esta investigación.

A los codirectores la Dra. Concepción Gimeno Cardona y el Dr. Roberto Roig Oltra, por estar siempre a mi lado con paciencia, apoyándome y dándome consejos.

Al personal del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana y de los Servicios de Microbiología y Ginecología de los Departamentos de Salud Valencia-Clínico-Malvarrosa y Valencia-Hospital-General, sin cuyo trabajo este proyecto no se hubiese podido llevar a cabo.

A las Asociaciones de pacientes de la enfermedad de Chagas, por su apoyo incondicional durante todos estos años.

A los componentes de las cohortes poblacionales incluidas en el estudio, sin cuyo consentimiento no se hubiese podido realizar este estudio.

A mi familia, por comprender lo importante que personalmente era para mí este proyecto y saber perdonar mis ausencias.

Resumen

El objetivo de la tesis fue conocer la prevalencia de la enfermedad de Chagas en población de riesgo de ambos sexos procedente de Latinoamérica y la incidencia de la transmisión vertical (Chagas congénito) en los bebés nacidos de mujeres diagnosticadas durante el periodo de estudio.

Se diseñó un estudio epidemiológico transversal, descriptivo, con dos cohortes poblacionales (donantes de sangre y mujeres embarazadas) y dos fases temporales, una prospectiva (2006-2010) y otra retrospectiva (2011-2015). Los datos demográficos básicos y los resultados sobre el diagnóstico de la enfermedad de Chagas fueron facilitados por los laboratorios de los centros participantes en el estudio (Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana y los Departamentos de Salud Valencia-Hospital-General y Valencia-Clínico-Malvarrosa). Se realizó el análisis estadístico de los resultados, considerando como variables principales a las cohortes de población y los resultados de la prevalencia de la enfermedad de Chagas y como covariables los datos demográficos y los observacionales obtenidos con las encuestas realizadas en la fase prospectiva.

Se estudiaron muestras de 43.140 adultos (26.612 hombres y 16.528 mujeres), en su mayoría latinoamericanos (99,5%). La prevalencia global fue del 1,5%, siendo más alta en las mujeres (1,1%) que en los hombres (0,35%) ($\chi^2 = 398,42$ $p < 0,001$). Se observó una asociación significativa entre las prevalencias de los oriundos de América Central (3,5%) y de los Países del Cono Sur (3,9%) ($\chi^2 = 0,282$ $p = 0,5954$), frente a la de los restantes países. Los países con tasas de prevalencia superior a la global (1,5%) fueron cinco, tres del Cono Sur (Bolivia 11,1%; Paraguay 4,5% y Brasil 1,8%) y dos de América Central (Honduras 5,8% y Nicaragua 3,1%).

Los donantes de sangre fueron 39.864 adultos (26.612 hombre y 13.252 mujeres), mayoritariamente latinoamericanos (99,6%). La prevalencia detectada fue del 0,6%, siendo más alta en las mujeres (1,1%) que en los hombres (0,3%) ($\chi^2 = 91,284$ $p < 0,001$). Se observó una asociación significativa entre la procedencia de América Central (2,2%) y la enfermedad de Chagas frente a las demás subregiones de las Américas, excepto para los Países del Cono Sur (1,5%) ($\chi^2 = 2,084$ $p = 0,14882$). Se demostró que la enfermedad de Chagas es más común en las mujeres (57,1%) que en los hombres (42,1%) y que el grupo etario más afectado es el de los 30 a 39 años ($\chi^2 = 109,84$ $p < 0,001$). Los países con tasas de prevalencia superior a la global (0,6%) fueron cinco, tres del Cono Sur (Bolivia 5,3%; Paraguay 1,0% y Chile 0,7%) y dos de

América Central (Honduras 4,0% y Nicaragua 2,3%). En la fase prospectiva del estudio, la relación de los casos positivos con las divisiones administrativas de los países de origen o de residencia y la pertenencia de esta variable a la ecorregión del Gran Chaco, demostró que los países que la integran (Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay) son los que tienen las prevalencias más elevadas del estudio ($\chi^2= 150.08$ $p <0,001$).

La mayoría de las mujeres embarazadas eran latinoamericanas (98,6%; 3.231/3.276). Se diagnosticaron 411 casos, lo que representa una prevalencia global del 12,5%. Se observaron diferencias significativas que indican que la enfermedad de Chagas es más prevalente en las mujeres sudamericanas, especialmente en las de los Países del Cono Sur (Países del Cono Sur frente a Países Andinos $\chi^2= 22.99$ $p <0.001$), que, en las nativas de otros países latinoamericanos, y las ≥ 30 años ($p <0,001$), independientemente de su origen. La comparación de las prevalencias de la fase prospectiva de ambas cohortes demostró que la enfermedad es más frecuente en las mujeres embarazadas que en los donantes de sangre ($\chi^2= 428,2$ $p <0.001$). El análisis de las covariables permitió constatar la existencia de asociaciones significativas entre los hechos de haber vivido en medio rural ($\chi^2= 16,55$ $p= 0,00005$), en viviendas precarias tipo ranchito chagásico ($\chi^2 = 13,77$ $p= 0,00021$) y haber recibido transfusiones previas en Latinoamérica ($\chi^2= 46,86$ $p= 0,001$) con la transmisión de *Trypanosoma cruzi*.

Se diagnosticaron 15 casos de infección congénita entre los nacidos de las 411 mujeres embarazadas diagnosticadas de infección por *T. cruzi*, lo que supone una tasa de incidencia acumulada de transmisión vertical del 3,6%.

Los resultados obtenidos demuestran que la enfermedad de Chagas: i) es más prevalente en América Central y en los Países del Cono Sur que en los demás países endémicos; ii) es más prevalente en las mujeres que en los hombres, especialmente en la población de ≥ 30 años independientemente del sexo; iii) incide significativamente en la población del medio rural que ha vivido en viviendas precarias y en aquellos que han recibido transfusiones de sangre en Latinoamérica.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*; enfermedad de Chagas; tripanosomiasis humana americana; epidemiología; prevalencia; transmisión vertical.

Summary

The objective of the thesis was to know the prevalence of Chagas disease in a population at risk of both genders from Latin America and the incidence of vertical transmission (congenital Chagas) in babies born to women diagnosed during the study period.

A descriptive, cross-sectional epidemiological study was designed with two population cohorts (blood donors and pregnant women) and two temporal phases, one prospective (2006-2010) and the other retrospective (2011-2015). The basic demographic data and the results on the diagnosis of Chagas disease were provided by the laboratories of the centers participating in the study (Transfusion Center of the Valencian Community and the Valencia-Hospital-General and Valencia-Clinico-Malvarrosa Health Departments). Statistical analysis of the results was carried out, considering as main variables the population cohorts and the results of the prevalence of Chagas disease and demographic and observational data obtained with the surveys carried out in the prospective phase as covariates.

Samples of 43,140 adults (26,612 men and 16,528 women), mostly Latin American (99.5%), were studied. The global prevalence was 1.5%, being higher in women (1.1%) than in men (0.35%) ($\chi^2 = 398.42$ $p < 0.001$). A significant association was observed between the prevalences of the natives of Central America (3.5%) and of the Southern Cone Countries (3.9%) ($\chi^2 = 0.282$ $p = 0.5954$), compared to that of the remaining countries. The countries with prevalence rates higher than the global one (1.5%) were five, three from the Southern Cone (Bolivia 11.1%; Paraguay 4. and Brazil 1.8%) and two from Central America (Honduras 5, 8% and Nicaragua 3.1%).

The blood donors were 39,864 adults (26,612 men and 13,252 women), mostly Latin Americans (99.6%); the prevalence detected was 0.6%, being higher in women (1.1%) than in men (0.3%) ($\chi^2 = 91.284$ $p < 0.001$). A significant association was observed between origin from Central America (2.2%) and Chagas disease compared to the other subregions of the Americas, except for the Southern Cone Countries (1.5%) ($\chi^2 = 2,084$ $p = 0.14882$). It was shown that Chagas disease is more common in women (57.1%) than in men (42.1%) and that significantly the most affected age group is those between 30 and 39 years ($\chi^2 = 109.84$ $p < 0.001$). The countries with prevalence rates higher than the global one (0.6%) were five, three from the Southern Cone (Bolivia 5.3%; Paraguay 1.0% and Chile 0.7%) and two from Central America (Honduras 4.0% and Nicaragua

2.3%). In the prospective phase of the study, the relationship of the positive cases with the administrative divisions of the countries of origin or residence and the belonging of this variable to the Gran Chaco ecoregion, showed that the countries that make it up (Argentina, Bolivia, Brazil and Paraguay) are those with the highest prevalences in the study ($\chi^2= 150.08$ $p < 0.001$).

Most of the pregnant women were Latin American (89,6%; 3.231/3.276) and the remaining European. 411 cases were diagnosed, representing an overall prevalence of 12.5%. Significant differences were observed that indicate that Chagas disease is more prevalent in South American women, especially in those of the Southern Cone Countries (Southern Cone Countries versus Andean Countries $\chi^2= 22.9871$ $p < 0.00001$), than, in natives of other Latin Americans countries, and those who are > 30 years old ($p < 0.001$), regardless of their origin.

The comparison of the prevalences of the prospective phase of both cohorts showed that the disease is more frequent in pregnant women than in blood donors ($\chi^2= 428.2$ $p < 0.001$). The analysis of the covariables allowed to verify the existence of significant associations between the facts of having lived in a rural environment ($\chi^2= 16,55$ $p= 0,00005$), in precarious chagasic ranch-type homes ($\chi^2= 13,77$ $p= 0,00021$) and having received previous transfusions in Latin America ($\chi^2= 46.86$ $p= 0.001$) with the transmission of *Trypanosoma cruzi*.

15 cases of congenital infection were diagnosed among the live births of the 411 pregnant women diagnosed with *T. cruzi* infection, which represents a cumulative incidence rate of vertical transmission of 3.6%.

The results obtained show that Chagas disease: i) is more prevalent in Central America and the Southern Cone countries than in other endemic countries; ii) it is more prevalent in women than in men, especially in the population aged ≥ 30 years regardless of sex; iii) it has a significant impact on the rural population that has lived in substandard housing and on those who have received blood transfusions in Latin America.

Key words: *Trypanosoma cruzi*; Chagas disease; American human trypanosomiasis; epidemiology; prevalence; vertical transmission

Índice

Figuras y tablas	1
1. Introducción.....	5
1.1 Historia natural de la Enfermedad de Chagas.....	9
1.2 EL parásito: <i>Trypanosoma cruzi</i>	11
1.2.1 Aspectos morfológicos.....	12
1.2.2 Biodiversidad	12
1.3 Aspectos epidemiológicos.....	15
1.3.1 Los vectores y animales reservorios.....	15
1.3.2 Mecanismos de transmisión	18
1.3.3 Prevalencia de la enfermedad de Chagas.....	22
1.4 Manifestaciones clínicas	37
1.4.1 Enfermedad de Chagas de transmisión vectorial	37
1.4.2 Enfermedad de Chagas de transmisión vertical	39
1.4.3 Enfermedad de Chagas de transmisión transfusional	40
1.5 Diagnóstico etiológico de la enfermedad de Chagas	41
2. Hipótesis y objetivos	45
2.1 Planteamiento del problema.....	47
2.2 Hipótesis	47
2.3 Objetivos del estudio.....	47
3. Material y métodos	49
3.1 Diseño del estudio	51
3.2 Origen de los datos	51
3.3 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas	53
3.3.1 Información a la población	53
3.1.2 Protocolos diagnósticos	53
3.4 Análisis de los datos	54
4. Resultados.....	57
4.1 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en la población adulta	59
4.2 Prevalencia de la enfermedad de Chagas	

en los donantes de sangre	64
4.2.1 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de donantes de sangre del periodo 2006-2010 (P1)	69
4.2.2 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de donantes de sangre del periodo 2011-2015 (P2)	76
4.2.3 Estudio comparativo de las prevalencias de ambos periodos	79
4.3 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas	82
4.3.1 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de mujeres embarazadas del periodo 2006-2010 (P1)	86
4.3.2 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de mujeres embarazadas del periodo 2011-2015 (P2)	93
4.3.3 Estudio comparativo de las prevalencias de ambos periodos	97
4.4 Estudio comparativo de las prevalencias detectadas en los donantes de sangre y en las mujeres embarazadas del periodo 2006-2010 (P1)	100
4.5 Incidencia de la enfermedad de Chagas de transmisión congénita	104
4.6 Prevalencia estimada de la enfermedad de Chagas en la población de países endémicos residentes en la Comunidad Valenciana y su relación con la prevalencia real	105
5. Conclusiones	111
6. Bibliografía	117
7. Anexo	141

Figuras y Tablas

Figura/Tabla	Contenido	página
Figura I.1	Imágenes de <i>Trypanosma cruzi</i>	13
Figura I.2	Ciclo biológico de <i>Trypanosma cruzi</i>	21
Tabla I.1	Prevalencia en Asturias, País Vasco e Islas Baleares	35
Tabla 1.2	Prevalencia en la Comunidad de Madrid	35
Tabla I.3	Prevalencia en Cataluña	36
Tabla I.4	Prevalencia en la Región de Murcia	36
Tabla I.6	Prevalencia en la Comunidad Valenciana	37
Figura Mm.1	Modelo de la encuesta epidemiológica	52
Tabla Mm.1	Métodos serológicos utilizados en el diagnóstico	54
Tabla R.1	Población adulta: cohortes poblacionales y resultados del estudio de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en relación con el sexo.	59
Figura R.1	Población adulta: prevalencias observadas en el continente americano según los países de procedencia y subregiones.	61
Tabla R.2	Población adulta: prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia.	62
Figura R.2	Población adulta: prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	63
Tabla R.3	Donantes de sangre: distribución de las cohortes temporales (P1 y P2) en relación con el sexo y los resultados de los estudios de prevalencia de la enfermedad de Chagas.	64
Figura R.3	Donantes de sangre (P1 y P2: 2006-2015): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.	65
Tabla R.4	Donantes de sangre (P1 y P2): resultados de los estudios serológicos y prevalencias en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.	66
Tabla R.5	Donantes de sangre (P1 y P2): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.	67
Tabla R.6	Donantes de sangre (P1 y P2): análisis comparativo de la prevalencia de los nativos de Bolivia frente a la de otros países.	68

Figura R.4	Donantes de sangre (P1 y P2): prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia móvil.	69
Figura R.5	Donantes de sangre (P1: 2006-2010): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.	70
Tabla R.7	Donantes de sangre (P1): prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia	71
Figura R.6	Donantes de sangre (P1): prevalencias observadas Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	72
Tabla R.8	Donantes de sangre (P1): prevalencias detectadas y lugares estimados de adquisición de la infección por <i>T. cruzi</i> .	74
Tabla R.9	Donantes de sangre (P1): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.	75
Figura R.7	Donantes de sangre (P2: 2011-2015): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.	76
Tabla R.10	Donantes de sangre (P2): prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia	77
Tabla R.11	Donantes de sangre (P2): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.	78
Figura R.8	Donantes de sangre (P2): prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	79
Tabla R.12	Donantes de sangre: estudio comparativo de las prevalencias observadas en los periodos P1 y P2	80
Figura R.9	Donantes de sangre (P1 y P2): estudio comparativo de las prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia móvil.	81
Figura R.10	Mujeres embarazadas (P1 y P2: 2006-2015): mapa de las prevalencias observadas en el continente americano	82
Tabla R.13	Mujeres embarazadas (P1 y P2): prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia	83
Tabla R.14	Mujeres embarazadas (P1 y P2): prevalencias en relación con los grupos etarios.	84

Tabla R.15	Mujeres embarazadas (P1 y P2): análisis comparativo de la prevalencia de las nativas de Bolivia frente a las de otros países.	85
Figura R.11	Mujeres embarazadas (P1 y P2): prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	86
Tabla R.16	Mujeres embarazadas (P1: 2006-2010): prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia	87
Figura R.12	Mujeres embarazadas (P1): mapa de las prevalencias observadas en el continente americano	88
Tabla R.17	Mujeres embarazadas (P1): prevalencias en relación con los grupos etarios.	89
Tabla R.18	Mujeres embarazadas (P1): prevalencias observadas en relación con los lugares estimados de adquisición de la infección	90
Tabla R.19	Mujeres embarazadas (P1): análisis comparativo de la prevalencia de las nativas de Bolivia frente a las de otros países.	91
Figura R.13	Mujeres embarazadas (P1): prevalencias observadas en la región de las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	92
Tabla R.20	Mujeres embarazadas (P2: 2011-2015): prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia	94
Figura R.14	Mujeres embarazadas (P2): mapa de las prevalencias observadas en el continente americano	95
Tabla R.21	Mujeres embarazadas (P2): prevalencias en relación con los grupos etarios.	96
Tabla R.22	Mujeres embarazadas (P2): estudio comparativo de las prevalencias de las nativas de Bolivia frente a las de otros países.	96
Figura R.15	Mujeres embarazadas (P2): prevalencias observadas en la región de las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.	97
Tabla R.23	Mujeres embarazadas: estudio comparativo de las prevalencias de los periodos P1 y P2.	98
Figura R.16	Mujeres embarazadas (P1 y P2): estudio comparativo de las prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y líneas de tendencia media móvil	99

Tabla R.24	Donantes de sangre y mujeres embarazadas: estudio comparativo de las prevalencias en el periodo P1 (2006-2010).	100
Tabla R.25	Donantes de sangre y mujeres embarazadas: resultados acumulados de las covariables obtenidas en el periodo P1: 2006-2010.	101
Tabla R.26	Donantes de sangre y mujeres embarazadas: análisis comparativo de las covariables obtenidas en el periodo P1: 2006-2010.	102
Figura R.17	Donantes de sangre y mujeres embarazadas (P1): estudio comparativo de las prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y líneas de tendencia media móvil.	103
Tabla R.27	Chagas congénito: procedimientos diagnósticos e incidencia	104
Figura R.18	Población procedente de países endémicos de enfermedad de Chagas en el periodo 2006-2015	106
Tabla R.28	Población residente en la Comunidad Valenciana procedente de países endémicos de enfermedad de Chagas: casos y prevalencias estimados según OPS (2006)	107
Figura R.19	Prevalencia estimada de la enfermedad de Chagas en la población procedente de países endémicos residente en la Comunidad Valenciana en el periodo 2006-2015	108
Tabla R.29	Análisis comparativo de las prevalencias detectadas en la población general de este estudio y del informe de la OPS (2006).	109

1. Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis humana americana es una enfermedad infecciosa endémica en amplias regiones de América, que se extiende aproximadamente entre las latitudes 42° Norte (estados sureños de EE. UU) y 46° Sur (norte de Argentina y Chile) (Beaver *et al.*, 1984; Hotez *et al.*, 2008); aunque, también se han informado casos importados en Canadá (O'Brien *et al.*, 2013).

La enfermedad de Chagas es una zoonosis, cuyo agente causal es un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* que se transmite al hombre mediante vectores hematófagos, los triatomíneos de la familia Reduviidae., que se distribuyen en un área comprendida entre los paralelos 43° de latitud N (California, EE. UU) y 49° de latitud S (Chubut, Argentina) (Atias, 1998). Los triatomíneos durante la succión de sangre para alimentarse realizan una deyección infectante y mediante el rascado a través de la herida penetra *T. cruzi* produciendo la infección. No obstante, existen otros mecanismos de transmisión de los cuales los más importantes por su frecuencia son la transmisión vertical y la transfusión de sangre (Bittencourt, 1992; CDC, 2002; Herwaldt, 2001; Schmunis, 1999). Actualmente ha adquirido mucha importancia la vía de transmisión oral (Camandaroba *et al.*, 2002; Toso *et al.*, 2011).

En 1997, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existían de 16 a 18 millones de enfermos y alrededor del 25% de la población latinoamericana, es decir unos 100 millones de habitantes, vivían en áreas endémicas; siendo por lo tanto un problema grave tanto para la Salud Pública como para el desarrollo socioeconómico de estas áreas, y un proceso reemergente asociado a los movimientos de población y la deforestación incontrolada (WHO, 1997). No obstante, los esfuerzos realizados en los últimos años en los países endémicos encaminados a la erradicación de la transmisión vectorial han supuesto una reducción porcentual de un 50% en el número de casos; sin embargo, se ha observado un aumento relativo de los casos de transmisión vertical y transfusional (Schmunis, 2007).

En 1991, los Ministros de Salud y Previsión Social de los países del Cono Sur Americano (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS mediante planes estratégicos de salud, emprendieron el trabajo de eliminar la transmisión vectorial, transfusional y congénita de la enfermedad por medio de transferencia de conocimientos, tecnologías, evaluaciones periódicas, divulgación de la información, desarrollo de investigaciones y apoyos a publicaciones sobre la enfermedad (Iniciativa del Cono Sur, INCOSUR). Esto ha tenido sus logros en algunos países, como Uruguay, Chile y últimamente Brasil (Silveira *et al.*, 2002); pero dada la extrema pobreza de algunas regiones, la inadecuada utilización de los recursos y la inoperancia de los sistemas sanitarios, esto se dificulta mucho y la enfermedad sigue siendo un grave problema sanitario.

En 1997, los países de la región andina (Venezuela, Colombia, Perú y Ecuador), formaron la Iniciativa de los Países Andinos (IPA), para la vigilancia y control de los vectores de la enfermedad de Chagas. En ese mismo año, en América Central (Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá) se formó la Iniciativa de Países de América Central (IPCA); en 1998, se tomó una iniciativa similar en Méjico y en 2004, en Manaos (Brasil), se creó la Iniciativa de Países Amazónicos (AMCHA) (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Perú, Surinam y Venezuela) con el mismo fin.

En 2015, la OMS, afirmaba que la enfermedad de Chagas afectaba a más de 6 millones de personas, que unos 25 millones de personas estaban en riesgo de contraerla, que más de 7.000 individuos fallecían cada año a causa de esta enfermedad y que anualmente se producían unos 35.800 nuevos contagios al año. Además, estimaba que un 90% de los individuos desconocían que habían contraído la infección y menos del 1% accedía al tratamiento (WHO, 2015).

En la actualidad el peligro de contraer la enfermedad no sólo está en Latinoamérica, sino que es un problema para otros países, incluidos los de Europa, debido a los movimientos migratorios (Gascón, 2005; Parada y Larrea, 2006). España, dado los lazos culturales e idiomáticos que la unen a los países

Latinoamericanos es considerada la puerta de entrada a Europa para los movimientos migratorios procedentes de dichos países y es quizás donde más personas de dichas regiones llegan; al mismo tiempo, los países de América Latina son de los más visitados por los españoles, por lo tanto, es en España donde existe más riesgo de transmisión de la enfermedad (Parada y Paredes, 2007).

1.1 Historia natural de la enfermedad de Chagas

Existen evidencias antropológicas que demuestran la existencia de la enfermedad en momias peruanas y chilenas desde hace 2.000 a 2.500 años (Rothhammer, 1985). Las autopsias de momias exhumadas en el desierto chileno, fechadas con la técnica del C¹⁴ entre 470 años a.C. y 600 d.C., revelaron la presencia de signos que sugieren de la enfermedad en ese periodo.

En 1590, fray Reginaldo de Lizárraga sacerdote misionero, describió los vectores y sus hábitos hematofágicos nocturnos en la cordillera del norte de Argentina y Bolivia; posteriormente León, en 1606, los estudió en Paraguay y Chile (Orellana-Halkyer y Arriaza-Torres, 2010); así mismo, se especula que Charles Darwin pudo padecer esta enfermedad como resultado de picaduras del llamado “Gran Bicho Negro” de las pampas argentinas (vinchuca); episodio recogido por Darwin en sus diarios de viaje (Bean, 1978).

La enfermedad y sus aspectos epidemiológicos esenciales fueron descritos en abril del año 1909 por el médico brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas (1879-1934), quien además de describir los principales hitos de una nueva entidad nosológica, identificó los insectos vectores y al agente etiológico en la sangre de numerosos animales domésticos y de una niña de dos años, Berenice Soares de Moura en Lassance, estado de Minas Gerais, en Brasil (Chagas, 1909).

La paciente presentaba “fiebre elevada, infiltración generalizada, inflamación marcada del bazo, del hígado y los ganglios linfáticos periféricos”. En Berenice encuentra los tripanosomas en la sangre. Entonces, Chagas inocula

la sangre de esta niña en dos cobayas y dos monos. Los animales expuestos muestran al poco tiempo la presencia de tripanosomas en la sangre. Ante este hallazgo decide repetir dos veces más el experimento, donde logra iguales resultados.

En abril de 1909, examina a Berenice por última vez, su temperatura era normal y los parásitos sanguíneos habían desaparecido. Este mismo año, Chagas anuncia su descubrimiento en dos comunicaciones breves, donde describe exhaustivamente, no solo la taxonomía y el ciclo del parásito en el hombre y en el vector, sino las características de la enfermedad aguda en tres pacientes, los métodos de cultivo, las normas de reproducción en el laboratorio y las manifestaciones clínicas (Diaz-Ungria, 1966).

Berenice, fue examinada cada cierto intervalo de tiempo. Toda su vida permaneció asintomática, salvo que se quejó vagamente de algunas alteraciones referidas a varios sistemas, como disfagia ocasional, palpitaciones y dolor precordial espontáneo o producido por alguna emoción; sin embargo, la historia clínica, a lo largo de su vida, no mostró datos de mayor relevancia (Brener & Chiari, 1963). Murió en junio de 1982, a los 75 años, a consecuencia de insuficiencia cardíaca.

En honor a su mentor y guía en sus estudios Osvaldo Cruz, Chagas denominó al parásito *Trypanosoma cruzi*, pero más tarde al observar formas evolutivas de división esquizogónica lo reclasificó en un género de nueva creación, denominándolo *Schizotrypanum cruzi* (Chagas, 1909).

En 1934, los argentinos Salvador Mazza y Cecilio Romaña hicieron grandes aportaciones al diagnóstico clínico lo que determinó que, en algunos países, sobre todo en Argentina, esta enfermedad sea conocida como “enfermedad de Chagas-Mazza”, y que el complejo oftalmoganglionar, producido como consecuencia de la penetración conjuntival del parásito, se denomine signo de Romaña, en homenaje a su descriptor (Barousse, 1980).

T. cruzi es transmitido por vectores hematófagos de la subfamilia Triatominae, pero con la migración de la población rural hacia las grandes ciudades el parásito pasó a ser transmitido por transfusiones sanguíneas; este modo de transmisión, así como la vía transplacentaria, representan actualmente cerca del 20% de las infecciones (Bittencourt, 1992; Schmunis, 1999).

1.2. El parásito: *Trypanosoma cruzi*

El agente etiológico de la tripanosomiasis humana americana o enfermedad de Chagas fue descubierto por Chagas (1909) cuando se encontraba estudiando el paludismo en la zona de Lassance, en el Estado de Minas Gerais (Brasil); allí llevado por la curiosidad científica, mientras analizaba la materia fecal de un *barbeiro* (triatomino) encontró un tripanosoma, morfológicamente diferente a los africanos (Chagas, 1909).

El agente causal de la enfermedad de Chagas es un eucariota, incluido en el Reino Protista y en el Subreino Protozoa. Se caracteriza por presentar un solo núcleo, ser monoflagelado (Phylum Sarcomastigophora; Subphylum Mastigophora), y parásito de los animales (Clase Zoomastigophora). El flagelo que emerge por la bolsa flagelar es una estructura intracitoplasmática compleja, que descansa sobre el complejo cinético (Orden Kinetoplastida). Este organismo, junto con las especies del complejo *Trypanosoma brucei* y del Género *Leishmania*, entre otras, conforman la Familia Trypanosomatidae, que incluye dos géneros de interés médico, *Leishmania* y *Trypanosoma*.

T. cruzi se multiplica exclusivamente en el interior de las células diana, hecho que determina su inclusión en el subgénero *Schizotrypanum* y que su denominación completa sea *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. Desde el punto de vista epidemiológico, está incluido en la sección *stercoraria*, conformada por tripanosomas que se desarrollan hacia la forma infecciosa en el tracto digestivo del vector y cuya transmisión se realiza mediante las deyecciones de éste (Chagas, 1909).

1.2.1 Aspectos morfológicos

En su ciclo evolutivo este organismo presenta tres morfotipos, amastigote, epimastigote y tripomastigote (Brenner & Chiari, 1963; Atias, 1998) (Figura I.1):

- **Amastigotes**: se localizan exclusivamente en las vacuolas parasitóforas y libres en el citoplasma de las células del hospedador vertebrado, donde se multiplican; tienen un diámetro de 2 a 5 μm , son esféricos, no presentan flagelos visibles, e invaden sobre todo las células musculares cardíacas, intestinales y esqueléticas.
- **Epimastigotes**: se observan en el intestino del vector, donde se multiplican y evolucionan a tripomastigotes metacíclicos infectantes; así como, en los cultivos *in vitro*. Son fusiformes, miden 10 a 15 μm de largo por 1 a 3 μm de ancho; el complejo cinético se localiza en el tercio anterior, cerca del núcleo, y de él emerge un flagelo que queda libre en el polo anterior de la célula.
- **Tripomastigotes**: se localizan en la sangre del hospedador definitivo, en la orina y en el contenido rectal del vector. Son formas extracelulares, no reproductivas, que miden 16 a 20 μm de largo por 2 a 4 μm de ancho. A diferencia de las especies del complejo *T. brucei* cuyo soma es alargado, en forma de “S itálica”, en este caso tiene forma de “C” o de “U”. El complejo cinético, situado en el polo posterior, es deformante y de él emerge un flagelo que queda libre en el polo anterior.

1.2.2 Biodiversidad

T. cruzi se caracteriza por mostrar una elevada diversidad intraespecífica, tanto fenotípica como genética. Los estudios de genética de poblaciones sugieren que la clonalidad es un modo importante de propagación de las poblaciones naturales de *T. cruzi* (Tibayrenc *et al.*,

1990); aunque, la probable reproducción sexual (Ocana-Mayorga *et al.*, 2010) y los eventos de recombinación, que ocurren en cierta medida, son mecanismos importantes que generan diversidad genética dentro del taxón (Messenger & Miles, 2015).

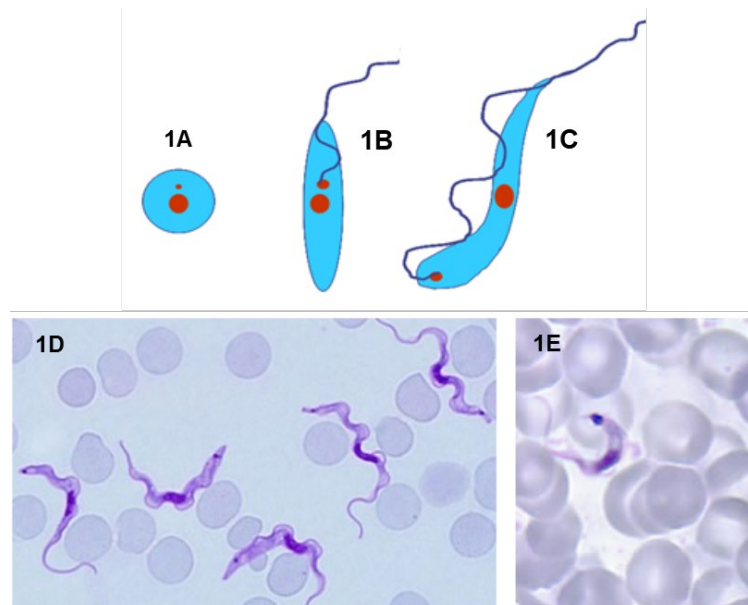


Figura 1.1. 1A: amastigoste; 1B: epimastigote; 1C: tripomastigoste (dibujos cedidos por el Dr. Borrás); 1D: tripomastigostes de *Trypanomoma brucei* complex; 1E: tripomastigoste de *T. cruzi* (imágenes obtenidas de DPDx – CDC (<https://www.cdc.gov/dpdx/index.html>)).

Miles *et al.* (1978, 1980) fueron los primeros autores en demostrar, mediante estudios isoenzimáticos, la existencia de tres poblaciones diferentes (zimodemas Z1 a Z3) cada uno de ellas, especialmente Z2, con varias subpoblaciones; así cómo, su distribución geográfica y ciclo epidemiológico (Miles *et al.*, 1986): i) Z1: de ciclo selvático, detectado en todos los países endémicos, más prevalente en el norte de la Amazonia; ii) Z2: de ciclo doméstico, detectado exclusivamente al sur de la cuenca del río Amazonas, en los países del Cono Sur; iii) Z3: de ciclo mixto?, de amplia distribución, pero de frecuencia esporádica.

En los años 90 del pasado siglo se iniciaron los estudios genómicos sobre la diversidad de *T. cruzi*. Souto *et al.* (1996) demostraron la existencia de dos

linajes mayores (grupos 1 y 2); así cómo, la existencia de híbridos (1/2), y que los aislados de los grupos 1 y 2 pertenecían a los zimodemas Z2 y Z1 de Miles *et al.* (1978; 1980), respectivamente. Brissé *et al.* (2000), mediante RAPD (Random Amplified Polimorphic DNA = amplificación aleatoria de ADN polimórfico) y MLEE (Multi-Locus Enzyme Electrophoresis = Electroforesis de enzimas multiloci), describieron la existencia de dos linajes principales (1 y 2) y la homogeneidad genética de los aislados del linaje 1 frente a la diversidad de los del linaje 2, con cinco grupos filogenéticos. El linaje 1, el más ampliamente extendido, se localizaba en toda el área endémica y se asociaba a ciclos de transmisión selvática y doméstica; mientras que de los cinco grupos filogenéticos del linaje 2, dos eran de ciclo comúnmente selvático y los tres restantes de ciclo exclusivamente doméstico se aislaban al sur de la cuenca de río Amazonas. Por lo tanto, *T. cruzi* parecía estar subdividido en seis unidades de tipificación discretas (DTUs), que mostraban diferentes distribuciones geográficas y ecológicas.

Entre los estudios anteriormente citados (Miles *et al.*, 1978; Souto *et al.*, 1996; Brissé *et al.*, 2000) se publicaron números artículos encaminados a la caracterización de poblaciones de *T. cruzi*, lo que conllevó a la definición de nuevas denominaciones y al aumentado de la confusión: biodemas (Andrade & Magalhaes, 1997); esquizodemas (Morel *et al.*, 1980); clonets (Tibayrenc & Ayala, 1991), entre otros.

En 2009, se celebró en Brasil una reunión internacional que permitió establecer una nomenclatura consensuada sobre las poblaciones de *T. cruzi* (Zingales *et al.*, 2009); a partir de ese momento las cepas de *T. cruzi* (Tc), identificadas genómicamente, deberían denominarse cómo una de las seis unidades de tipificación discretas (DTUs) aceptadas (TcI a TcVI). De modo que los linajes 1 y 2, y los cinco grupos filogenéticos, de Brissé *et al.* (2000), pasaron a denominarse TcI y TcII, y TcIII a TcVI, respectivamente. En ese mismo año, Marcili *et al.* (2009), describieron existencia de un nuevo genotipo aislado de

murciélagos capturados en la Amazonia central y sudoriental, relacionado con TcI, al que denominaron Tcbat.

Desde el punto de vista evolutivo, parece ser que los DTUs TcI y TcII son linajes puros que evolucionaron por separado de un ancestro común, desde hace unos 3×10^6 años (Tomasini & Diosque, 2015). Aunque las relaciones evolutivas entre los otros DTUs no están completamente dilucidadas, existen evidencias que apoyan que TcIII y TcIV son híbridos de TcI y TcII (Ramírez *et al.*, 2011); mientras que, otras sustentan que TcV y TcVI derivan de TcII y TcIII (Westenberger *et al.*, 2005). Algunos autores sostienen que Tcbat es el ancestro común de *T. cruzi* (Lima *et al.*, 2015); este DTU, recientemente ha sido aislado en humanos, en Colombia (Ramírez *et al.*, 2014).

Epidemiológicamente, la distribución de los DTUs es desigual (Brenière *et al.* 2016):

- **TcI:** es el más extendido, desde el sur de EE. UU hasta el norte de Argentina y Chile; está implicado en ciclos selváticos y domésticos y es el que con más frecuencia produce la enfermedad en los países endémicos del norte de la cuenca del Amazonas.
- **TcII, TcV y TcVI:** están asociados con más frecuencia a ciclos domésticos y pacientes con enfermedad de Chagas crónica, en países del Cono Sur.
- **TcIII y TcIV:** están asociados a ciclos selváticos, de la selva tropical.

1.3 Aspectos epidemiológicos

1.3.1 Los vectores y animales reservorios

La transmisión natural de *T. cruzi* y la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, están determinadas por sus vectores, unos insectos hematófagos (Chagas, 1909), y sus reservorios naturales. Los vectores más comunes son chiches hematófagos clasificados en la Clase Insecta, Orden Hemiptera, Familia Reduviidae, Subfamilia Triatominae; los triatominos, de los

géneros *Pastrongylus*, *Rhodnius* y *Triatoma* (Carcavallo y Martínez, 1985). En Sudamérica, los triatominos reciben diferentes nombres, entre otros: *bananon* o *chirimacha*, en Perú; *barbeiro* o *chupança*, en Brasil; *chichá*, en Paraguay; *chinche* o *chinche besucona*, en El Salvador, Honduras y Méjico; *chipo*, en Venezuela; *piito*, en Colombia; *vinchuca*, en Argentina, Bolivia y Chile. En Eurasia y en África se han descrito 13 especies, sin interés epidemiológico, mientras que en América existen más de 100 especie; todas ellas vectores potenciales, aunque solamente un 50% hayan sido encontradas naturalmente infectadas por *T. cruzi*. Pero su distribución no es homogénea.

Algunos triatominos tienen un hábitat selvático, donde se nutren de mamíferos salvajes; otros habitan en áreas peridomésticas (gallineros, corrales, cuadras, etc.), donde se alimentan de los animales estabulados, de roedores, y de perros y gatos. Se considera que solo seis especies (*Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma sordida*, *Pastrongylus megistus* y *Rhodnius prolixus*) son capaces de adaptarse y colonizar la casa del hombre, y son éstas las que tienen una significación epidemiológica más importante. El vector más eficaz, que coloniza más frecuentemente el hábitat doméstico y que transmite con mayor frecuencia la enfermedad en el Cono Sur, es *T. infestans*. Se cree que esta especie es originaria de los valles andinos de Bolivia donde vivían en ambiente silvestre en asociación con *Galea musteloide* (cuy serrano), un roedor silvestre endémico en Argentina, Bolivia, Chile y Perú. Posteriormente, a través de complejos procesos ecológicos se adaptaron al hábitat humano, probablemente en época precolombina, cuando las tribus preincaicas adquirieron en estos valles la vida sedentaria e introdujeron en sus viviendas la cría doméstica de *Cavia porcellus* (cuy, conejillo de Indias o cobaya). A partir de este ecotopo, y tras su domiciliación, *T. infestans* se habría difundido, como consecuencia de la colonización de las tribus bolivianas preincaicas, hasta los valles del norte de Chile y del sur del Perú; luego, por la trashumancia transandina habría alcanzado Argentina. Por último, la expansión hacia Brasil y Paraguay habría ocurrido a principios del siglo XX, debido a los movimientos de población de origen laboral (Carcavallo y Martínez, 1985).

Los adultos miden de 2,5 a 3,0 cm de largo, el macho es menor que la hembra, el cuerpo es negro y las patas amarillas. La hembra grávida pone más de 200 huevos, en grietas y lugares ocultos, que maduran entre los 20 a 50 días. En su ciclo vital, la metamorfosis se realiza en unas siete semanas, evolucionan desde el huevo, pasando por cinco estadios ninfales, hasta transformarse en individuos adultos. Su vida media es de unos 15 meses, prefieren los climas cálidos o templados y secos; pero también han sido encontrados en climas fríos, por encima de los 3.500 m de altitud. Son de ritmo nocturno, se alimentan solo por la noche, y cuando finalizan defecan, orinan y algunas veces regurgitan, sobre la piel. En el lugar de la picadura, pasados unos minutos, se produce una reacción inflamatoria, pruriginosa, que determina fenómenos de rascado (Carcavallo y Martínez, 1985; Atias, 1998).

Brenière *et al.*, en 2016, publicaron los resultados de una revisión, muy interesante, sobre publicaciones relacionadas con aspectos genéticos de *T. cruzi* que recogía los resultados de 6.343 cepas obtenidas de humanos, reservorios y vectores, en la que demostraron:

- **Sobre los vectores:**

- La intervención de siete géneros de triatominos (N:3079): *Dipetalogaster* 0,03%, *Eratyryrus* 0,2%, *Meccus* 5,7%, *Mepraia* 7,1%, *Pastrongylus* 23,2%, *Rhodnius* 17% y *Triatoma* 46,6%; ii) la identificación de 18 especies del género *Triatoma* (N: 1436) de las cuales las más frecuentes fueron *T. infestans* (73,8%), *T. dimidiata* (11,8%) y *T. sordida* (3,5%).
- La DTU TcI fue identificada en todas las cepas aisladas de *Triatoma* spp. excepto en *T. matogrossensis* y *T. rubrovaria*.
- *T. infestans* fue el único vector en el que se aislaron todos los UDTs y *T. sordida* fue el único vector en el que se aisló Tcbat.

- **Sobre los ciclos selváticos y sus reservorios:**

- El aislamiento de *T. cruzi* en ocho órdenes de mamíferos (N: 873): Aracnodactyla -ungulados de dedos pares- 0,3%, Carnivora -coatí, mapache y mofeta sudamericana- 12,6%, Chiroptera -murciélagos- 16,6%, Cingulata -armadillos- 9,7%, Didelphimorphia -marsupiales: vgr. zarigüeyas- 31,8%, Pilosa -oso hormiguero y perezoso- 0,6%, Primates -monos salvajes de la Amazonia brasileña- 7,3%, Rodentia -roedores- 21%.
 - La DTU TcI fue aislada en todos los animales estudiados (Aracnodactyla y Pilosa 100%; Didelphimorpha 94,8%; Primates 67,2%; Rodentia 49,7%; Carnivora 41,8%; Chiroptera 39,3%, Cingulata 23%).
 - En los murciélagos se identificaron todos las DTUs, excepto TcVI.
- **Sobre los ciclos domésticos y sus reservorios:**
 - Los reservorios encontrados, por orden de frecuencia fueron (N: 2.253): el ser humano (84,5%); perros (9,8%); roedores (4%, de los cuales más del 50% eran *Rattus rattus*; las cabras (1,1%) y los gatos (0,7%).
 - TcI fue la DTU más frecuente y el Tcbat no fue identificada.

En 2018, se demostró experimentalmente la competencia vectorial de los chinches de cama (*Cimex lectularius*) para *T. cruzi* ya que pueden adquirir la infección tras alimentarse de ratones infectados con *T. cruzi* y transmitir el parásito cuando se alimentan de ratones no infectados (Peterson *et al.*, 2018); así cómo, su supervivencia en el intestino de los adultos, durante al menos 97 días, y su persistencia transestadial tras la muda de las ninfas (Blakely *et al.*, 2018).

1.3.2 Mecanismos de transmisión

La tripanosomiasis humana americana es originalmente una zoonosis transmisible al hombre; aunque, también es posible la transmisión interhumana

horizontal y vertical. Desde el punto de vista epidemiológico, existen tres ciclos de transmisión natural (Beaver *et al.*, 1984; Cassab *et al.*, 1999):

- **Ciclo doméstico**: cuando los vectores colonizan / infestan las viviendas humanas en las áreas rurales y suburbanas.
- **Ciclo peridoméstico**, cuando los triatominos viven cerca de los núcleos de poblaciones humanas.
- **Ciclo enzoonótico**, cuando los vectores viven en ecotopos naturales, alejados de los asentamientos humanos.

El parásito y la infección se originó en áreas silvestres del continente americano, posteriormente se convirtió en una entidad domiciliaria después de un proceso de captación del parásito por el hombre, cuya participación en la cadena epidemiológica se inició cuando este invadió el ambiente silvestre y edificó sus viviendas con paredes de barro o madera, llenas de grietas y techo vegetal (“ranchito chagásico”), ofreciendo el biotopo apropiado a los triatominos huyendo de su medio natural amenazado por la reducción gradual de la fauna silvestre.

Se han descrito diferentes mecanismos de transmisión al hombre:

- **Transmisión vectorial**, que constituye la principal vía de transmisión, el 80% de los casos humanos tienen su origen en este mecanismo de transmisión a través de las heces de los triatominos; la penetración se produce normalmente por autoinoculación a través de la piel o de las mucosas conjuntival, bucal o nasal de los tripomastigotes depositados sobre la piel con las deyecciones de los triatominos (WHO, 2002).
- **Transmisión vertical**, por vía trasplacentaria o intraparto, por la presencia de *T. cruzi* en la sangre materna; es posible pero no obligada (WHO, 2002).

- **Transmisión transfusional**, un número considerable de infecciones se produce mediante la transfusión de sangre procedente de donantes de sangre con infecciones asintomáticas (WHO, 2002).
- **Otras vías de transmisión**, menos comunes, pero de gran interés epidemiológico, son:
 - La lactancia materna (Mazza *et al.*, 1939).
 - La exposición accidental (Herwaldt, 2001; WHO, 2002).
 - Los trasplantes de órganos (WHO, 2002).
 - El compartir jeringas para la administración de drogas por vía endovenosas (Scapellato *et al.*, 2006).
 - La ingestión accidental de triatominos parasitados, de carnes procedentes de animales enfermos (WHO, 2002; Toso *et al.*, 2011) o de zumo o jugos de diferentes frutos (açi, caña de azúcar, guayaba, etc) contaminados con deyecciones de triatominos, que en la cuenca del río Amazonas genera más del 50% de los casos (Alarcón de Noya *et al.*, 2010; Nóbrega *et al.*, 2009; Toso *et al.*, 2011).
 - Las relaciones sexuales (Gomes *et al.*, 2019).

En las zonas rurales de Latinoamérica, la infección se transmite principalmente por las deyecciones de los triatominos parasitados; mientras que, en las ciudades, generalmente libres de vectores, el parásito se transmite mediante la sangre, y se habla entonces de la “urbanización de la enfermedad”. La transmisión por vía transplacentaria se observa tanto en zonas rurales como en áreas urbanas.

El ciclo selvático reconoce un reservorio amplio, constituido por numerosos mamíferos y la transmisión es mantenida por los triatominos. El hombre adquiere la infección cuando se introduce en el ecotopo de mantenimiento del parásito. El ciclo doméstico se inicia con la introducción de

los triatominos y de los reservorios selváticos en el hábitat antropizado, y la transmisión de la parasitación a los animales domésticos y peridomésticos (WHO, 2002; Brenière *et al.*, 2016).

Los triatominos ingieren con la sangre de los reservorios los tripomastigotes sanguíneos. Estos, en el intestino medio evolucionan a epimastigotes, se multiplican activamente y se dirigen a la ampolla rectal donde se transforman en tripomastigotes metacíclicos infectantes. El hombre adquiere comúnmente la parasitación mediante la autoinoculación de las deyecciones de los triatominos, que contienen los tripomastigotes metacíclicos infectantes; estas formas rápidamente parasitan las células diana, en cuyo interior se transforman en amastigotes, se multiplican activamente y evolucionan a tripomastigotes. La célula parasitada estalla y libera los tripomastigotes que parasitan nuevas células (Atias, 1998; Beaver *et al.*, 1984; Cassab *et al.*, 1999; WHO, 2002) (Figura I.2).

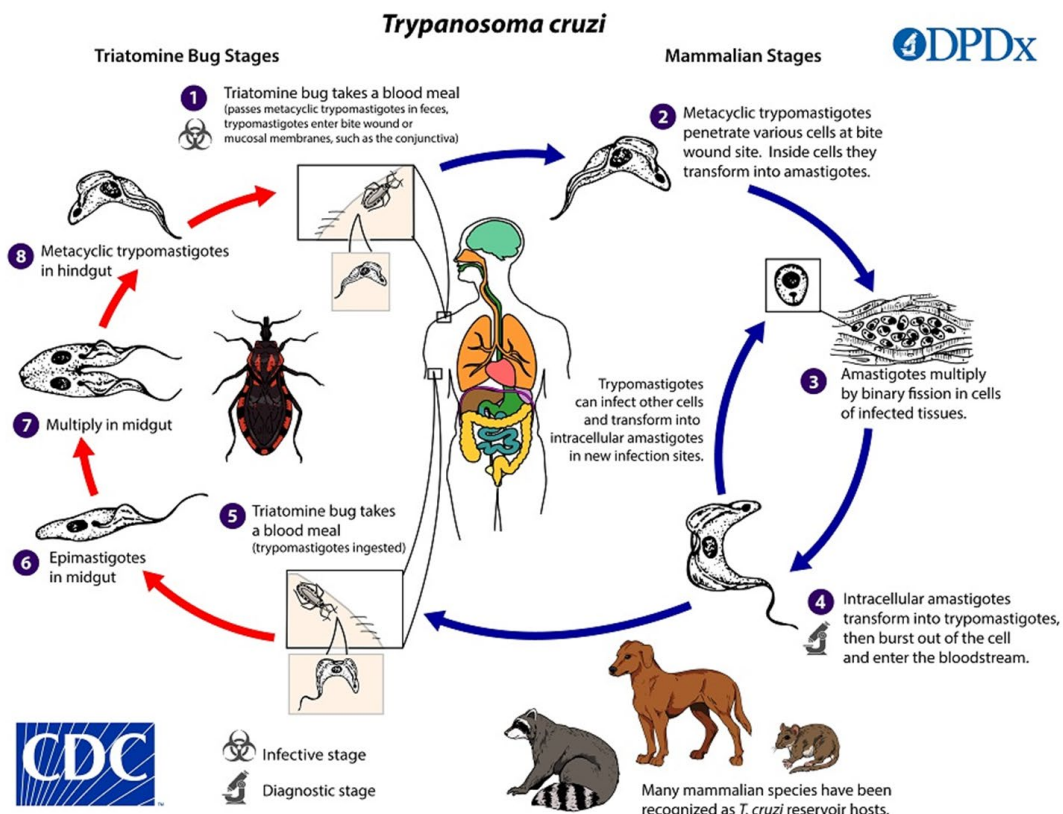


Figura I.2. Ciclo biológico de *T. cruzi*. (tomado de <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>)

1.3.3 Prevalencia de la enfermedad de Chagas

En la actualidad, esta enfermedad es endémica en 21 países del continente americano situados entre las latitudes 42° N (estados sureños de EE. UU) y 46° S (norte de Argentina y Chile) pero debido a los movimientos de población ha sufrido un proceso de dispersión hasta convertirse en un problema de Salud Global; pasando de ser una enfermedad originalmente confinada a zonas rurales empobrecidas a diagnosticarse en áreas urbanas de países endémicos y no endémicos (Hotez *et al.*, 2008; Schmunis & Yadon, 2010; Tanowitz *et al.*, 2011).

1.3.3.1 Prevalencia de la enfermedad en países endémicos

En la Región de las Américas, según los últimos informes de la OMS (WHO, 2015 & 2017), se estima que: i) hay unos 6×10^6 habitantes con enfermedad de Chagas, y que unos 70×10^6 viven en áreas endémicas con elevado riesgo de contraer la enfermedad; ii) la incidencia anual de nuevos casos y de Chagas congénito es de unos 30.000 y 9.000 casos, respectivamente; iii) la letalidad es de 14.000 casos / año.

1.3.3.1.1 Situación en América del Norte: en este subcontinente hay dos países con enfermedad de Chagas endémica, los EE. UU y Méjico.

- **Situación en EE. UU:** en este país la situación de la enfermedad de Chagas es un tanto particular, clásicamente, era considerada como una enfermedad propia de Latinoamérica lo que determinó el desconocimiento de la existencia de los ciclos los enzoonóticos y, por lo tanto, que la mayoría de los casos autóctonos no fuesen diagnosticados adecuadamente (Lynn *et al.*, 2020). Bern *et al.* (2011 & 2019), demostraron la existencia de 11 especies de *Triatoma* spp., de las cuales las más frecuentes eran *T. sanguisuga*, *T. gestraeckeri*, *T. proctata* y *T. rubida*, que estaban adaptadas a los ecosistemas de 29 de los 50 Estados de la Unión y que en 18 de ellos, además, existían reservorios infectados

(*): Alabama (*), Arizona (*), Arkansas , California (*), Carolina del Norte (*), Carolina del Sur (*), Colorado, Delaware, Florida (*), Georgia (GA), Illinois, Indiana, Hawái, Kansas, Kentucky (*), Luisiana (*), Maryland (*), Misisipi (*), Misuri (*), Nevada, Nueva Jersey, Nuevo Méjico (*), Ohio, Oklahoma (*), Pensilvania, Tennessee (*), Tejas (*), Utah, Virginia (*), Virginia Occidental (*). La DTU más común es la TcI (Brenière *et al.*, 2016). Bern *et al.* (2020), en una revisión de la bibliografía sobre casos autóctonos de Chagas en EE. UU, en el periodo 2000-2018, hallaron 76 casos de Chagas (Arizona, 2; Arkansas, 2; California, 1; Luisiana, 7; Misisipi, 1; Tejas 48; Estado no consta, 15), lo que supone un recuento casi 10 veces superior a los casos diagnosticados en los 50 años anteriores. Según IAMAT (2020), el control de las donaciones de sangre no se ha implementado en todos los estados; no obstante, existen datos al respecto. Custer *et al.* (2012), entre 2007-2009, en un estudio multicéntrico realizado en tres estados (Arizona -Scottsdale y Tempe-, California -Berkeley y San Francisco- y Washington -Seattle-) encontraron que la prevalencia entre los donantes de sangre era del 0,01%. Sin embargo, Cantey *et al.* (2012) en un estudio similar (Arizona, Georgia, Maryland y Misisipi) llegaron a la conclusión que la transmisión vectorial existe en los EE. UU y que la tasa estimada de prevalencia entre los donantes autóctonos es de 1/354.000 (0,0003%); mientras que, García *et al.* (2016), en el periodo 2008-2016, describieron en Tejas una prevalencia del 0,015% que afectaba mayoritariamente a población latinoamericana. Zheng *et al.* (2020), en un estudio retrospectivo realizado en el área metropolitana de Nueva York en el periodo 2005-2017, detectaron 60 casos todos ellos latinoamericanos, incluidos cinco estadounidenses de primera generación, la mayoría de los cuales (13/60; 21,7%) fueron diagnosticados en los bancos de sangre. Sobre las mujeres embarazadas y el riesgo de transmisión congénita, Buekens *et al.* (2008), estimaron que, en América del Norte, en 2004, el número de mujeres con anticuerpos específicos frente a *T. cruzi* y de recién nacidos con infección congénita

era de 40.539 mujeres embarazadas y 2.028 niños, respectivamente; de los cuales, 3.780 mujeres y 189 niños correspondían a EE. UU. En 2016, Murillo *et al.* describen el caso de dos hermanos nacidos en EE. UU, de madre boliviana, que nunca habían estado en Bolivia, y que fueron diagnosticados de Chagas congénito al detectarse en la madre anticuerpos frente a *T. cruzi*.

- **Situación en Méjico:** el vector *R. prolixus* fue eliminado de los Estados de Chiapas y Oaxaca, en 2010 (PAHO/WHO, 2012; 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); es preceptivo el control de la donación de sangre desde 2012, pero existen dudas sobre su adecuada realización? (IAMAT, 2020); existe riesgo en todas las áreas rurales de los Estados de Chiapas, Distrito Federal, Hidalgo, Guerrero, Jalisco, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Veracruz y Yucatán. Sánchez-González *et al.* (2016), en un estudio sobre el coste-eficacia del cribado serológico de *T. cruzi* en los bancos de sangre, refieren una prevalencia del 0,01%. En 2018, Buekens *et al.* observaron que la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas atendidas en dos Hospitales del Estado de Yucatán era del 0,3%; mientras que la incidencia del Chagas congénito afectaba al 6,3% de los neonatos de las madres seropositivas. Arnal *et al.*, en 2019, en un metaanálisis demostraron que la prevalencia de anticuerpos frente a *T. cruzi* en la población general, en las mujeres embarazadas y en donantes de sangre era del 3,4%, 2,2% y 0,55%, respectivamente.

1.3.3.1.2 Situación en América Central: todos los países de esta subregión geográfica (siete) son endémicos.

- **Situación en Belice:** interrupción de la transmisión por *R. prolixus*, en 2010 (PAHO/WHO, 2012; 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); es preceptivo el control de la donación de sangre; existe riesgo en los

ecotopos silvestres. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020), no hay publicaciones “belize chagas disease cruzi & humans”, incluida la prevalencia sobre donantes de sangre.

- **Situación en Costa Rica:** interrupción de la transmisión vectorial por *R. prolixus*, en 2010 (PAHO/WHO, 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); existe riesgo en las áreas rurales por debajo de los 1.300 m, a lo largo de la costa del Océano Pacífico y en la llanura central, la provincia con mayor número de caso es la de Guanacaste. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia, incluidos los donantes de sangre; solo hemos encontrado dos casos clínicos: uno correspondiente a un paciente autóctono con signo de Romaña complicado (Hernandez-Bogantes *et al.*, 2021), y el otro una turista norteamericana que estuvo en Puerto Viejo, Provincia de Limón, y que al regresar a EE. UU desarrolló la fase aguda de la enfermedad (Carter *et al.*, 2012).
- **Situación en El Salvador:** interrupción de la transmisión vectorial por *R. prolixus* en 2010 (PAHO/WHO, 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); es preceptivo el control de la donación de sangre; existe riesgo en todo el país, en las áreas rurales, en las ciudades pequeñas y medianas y en los suburbios. Sasagawa *et al.* (2014), en un estudio sobre la prevalencia de esta enfermedad en los donantes de sangre observaron una disminución del 54% entre 2001 y 2011 con un 3,7% y un 1,7% de donantes seropositivos, respectivamente. Así cómo, una prevalencia muy baja (0,2%-0,4%) en las provincias del este (La Unión Morazán, San Miguel y Usulután; la disminución progresiva de la prevalencia en las provincias centrales (Cabañas, Chatalengo, Cuscatlán, La Paz y San Salvador, y la persistencia de prevalencias altas en las provincias occidentales (Ahuachapán, 4,9%; San Vicente, 3,8%; Santa Ana, 4,4%; Sonsonate, 3,7%). Según Sasagawa *et al.* (2015), la prevalencia de la enfermedad en

las embarazadas es del 3,8% y la incidencia en neonatos del 0.14%; mientras que, seroprevalencia encontrada en un control realizado en migrantes salvadoreños, en la frontera con Méjico, es del 16% (Montes-Rincón et al., 2018).

- **Situación en Guatemala:** interrupción de la transmisión por *R. prolixus*, 2008 (PAHO/WHO, 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière et al., 2016); el control de la donación de sangre no se realiza adecuadamente; el riesgo existe en las áreas rurales por debajo de los 1.500 m en los Departamentos de Chiquimula, Jalapa, Jutiapa, Santa Rosa y Zacapa. En 2017, Pennington et al., observaron que la prevalencia de la enfermedad en las embarazadas del municipio de Comapa (Departamento de Jutiapa) era del 3,9% (Pennington et al., 2017); mientras que, en controles realizados en migrantes guatemaltecos, en la frontera mejicana, la seroprevalencia era del 37,6% (Montes-Rincón et al., 2018). En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.
- **Situación en Honduras:** interrupción de la transmisión por *R. prolixus*, en 2010 (PAHO/WHO, 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière et al., 2016); es preceptivo el control de la donación de sangre; existe riesgo en todas las áreas rurales por debajo de los 1.500 m, especialmente en los Departamentos de Choletuca, Comayagau, Cortés, Francisco Morazán, Intibucá, La Paz, Santa Bárbara y Yoro. La seroprevalencia encontrada en un control realizado en migrantes hondureños, en la frontera con Méjico, fue del 22,6% (Montes-Rincón et al., 2018); en 2018, Buekens et al. observaron una prevalencia del 2,7% en mujeres embarazadas, atendidas en dos Hospitales de Intibucá y Santa Bárbara, y no detectaron casos de Chagas congénito. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.

- **Situación en Nicaragua:** interrupción de la transmisión por *R. prolixus*, en 2010 (PAHO/WHO, 2017); el vector principal es *T. dimidiata* (IAMAT, 2020) y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); existe riesgo en las áreas rurales por debajo de los 1.500 m, están en marcha Programas de Educación Sanitaria de la Población y de Erradicación del Vector. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020), no hay publicaciones “nicaragua chagas disease in humans”, incluida la búsqueda sobre prevalencia en donantes de sangre.
- **Situación en Panamá:** los vectores principales son *T. dimidiata* y *R. pallescens*, y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016); existe riesgo en siete provincias (Chiriquí, Bocas del Toro, Coclé, Colón, Darién y Panamá), detectándose la mayoría de los casos en la provincia de Chiriquí, en el valle del río Zagres y en la Zona del Canal adyacente a este río. Saldaña *et al.* (2012), encontraron una seroprevalencia del 2,3% en una población rural del Distrito de Santa Fe (Provincia de Veraguas). En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.

1.3.3.1.3 Situación en América del Sur: todos los países de esta subregión geográfica son endémicos.

- **Situación en Argentina:** la enfermedad es endémica en áreas rurales, por debajo de 3.600 m, en las provincias de Catamarca, Chaco, Córdoba, Entre Ríos, Formosa, La Rioja, Mendoza, Salta, San Juan, Santiago de Estero y Tucumán; el vector más importante es *T. infestans*, y las DTUs más frecuentes son TcV y TcVI. Los programas de educación poblacional, de control de vectores y de donación de sangre han reducido la prevalencia de la enfermedad (Brenière *et al.*, 2016; IAMAT, 2020); según la PAHO/WHO (2017), entre 2001-2013, se logró interrumpir la transmisión por *T. infestans* en ocho de las citadas provincias. Remesar *et al.* (2015), encontraron que el 21,4% de los donantes de sangre de la provincia del Chaco tenían anticuerpos frente a *T. cruzi*. En 2018,

Buekens *et al.* observaron que la prevalencia de la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas atendidas en Hospitales de la provincia de Tucumán era del 1,5% y que la incidencia del Chagas congénito afectaba al 6,6% de los neonatos de las madres seropositivas.

- **Situación en Bolivia:** interrupción de la transmisión por *T. infestans* en los Departamento de La Paz y Potosí (2011-2013) (PAHO/WHO, 2017); el riesgo existe en las áreas urbanas y suburbanas por debajo de los 3.600 m de los Departamentos de Cochabamba (incluida la ciudad de Cochabamba), Santa Cruz, Sucre y Tarija (IAMAT, 2020); los vectores principales son *T. infestans* y *T. sordida*, y la DTU más frecuentes es TcV (Brenière *et al.*, 2016). Salas Clavijo *et al.* (2012), en un estudio realizado entre 2006-2008 en tres maternidades de Santa Cruz de la Sierra, observaron que el 23,6% de las mujeres atendidas tenían anticuerpos específicos frente a *T. cruzi* y que el 3,35% de los nacidos de madres seropositivas tenían Chagas congénito. En 2013, Alonso-Vega *et al.*, en un estudio (2004-2009) en una cohorte de 318.479 mujeres embarazadas (318.479), hallaron una prevalencia del 23,3% y que 1.093 neonatos tenían Chagas congénito, lo que supone una incidencia del 0,15%. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.
- **Situación en Brasil:** en 2006, la mayoría de las áreas urbanas y suburbanas fueron declaradas libres de *T. infestans*, y la interrupción de la transmisión por *T. infestans* en Sao Paulo se logró en 2014 (PAHO/WHO, 2017). No obstante, la extensión de la infección humana en las zonas rurales, especialmente en la Amazonia, es desconocida y podría agravarse como consecuencia de los nuevos asentamientos y de la deforestación de la selva amazónica. Los animales reservorios y los vectores más importantes (*P. megistus*, *T. brasiliensis*, *T. sordida*) están presentes por todo el país (Brenière *et al.*, 2016; IAMAT, 2020). Matins-Melo *et al.* (2014), en un metaanálisis referente a publicaciones

brasileñas, del período 1980-2013, sobre la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y su transmisión congénita en los Estado de Bahía, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Rio Grande do Sul y Sao Paulo, observaron que la prevalencia y la incidencia de la transmisión congénita variaba entre el 0,1% - 8,5% y el 0% - 5,2%, dependiendo de los Estados, respectivamente. En 2019, Miranda *et al.*, en el Estado de Bahía, encuentran una seroprevalencia entre los donantes de sangre del 0,62%.

- **Situación en Chile:** interrupción de la transmisión por *T. infestans* (1999) (PAHO/WHO, 2017); el control de la donación de sangre es obligatoria; los vectores principales son *Mepraia* spp. y las DTUs más comunes por orden de frecuencia son TcV, TcII y TcI. En 2018, Tapia-Garay *et al.*, demostraron que el incremento de nuevos casos de enfermedad de Chagas y de infestación de viviendas, guardaba relación con el cambio climático; ya que ambos, el vector y la enfermedad, se correlacionan con la temperatura más elevada y el mes más seco. En 2019, Baéz *et al.*, sugirieron la influencia del cambio climático, en especial las oscilaciones climáticas del hemisferio sur -El Niño y La Niña- y las oscilaciones de la Antártida, en la proliferación de los vectores y el aumento de la prevalencia de la enfermedad. Denegri *et al.* (2020) hallaron en la población general y en gestantes de seis comunas de la Provincia de Santiago prevalencias del 0,2% y 0,085%, respectivamente, y 0% de incidencia del Chagas congénito. Apt *et al.* (2013), en la Provincia de Choapa (Región IV) encontraron una prevalencia en mujeres embarazadas del 3,4% y que la incidencia del Chagas congénito era del 4.7%. En 2015, González *et al.* en las provincias costeras del norte chileno, demostraron la ausencia de humanos infectados; que el 10,3% de los perros tenían anticuerpos anti-*T. cruzi*, y que el 58% de unos triatomíinos invasores (*Mepraia gajardo*) eran positivos (PCR).
- **Situación en Colombia:** interrupción de la transmisión por *R. prolixus* en 10 municipios de los Departamentos de Casanare, Boyacá, Santander y

Arauca (2013) (PAHO/WHO, 2017); existe riesgo de transmisión en las áreas rurales por debajo de los 2.500 m en los Departamentos de Arauca, Casanare, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander y Santander; el control de la donación de sangre es obligatoria (IAMAT, 2020). El vector más importante es *T. dimidiata*, y la DTU más frecuente es TcI (Brenière *et al.* 2016). En 2019, Olivera *et al.*, en un metaanálisis sobre publicaciones colombianas del periodo 2007-2017, concluyen que la prevalencia en la población general es del 2%, y que los grupos más afectados son las mujeres embarazadas y la población adulta, ambos grupos con prevalencias del 3%, y los nativos de la Región del Orinoco, con un 7%. En 2017, Beltrán-Durán *et al.*, publicaron que en el periodo 1995-2010 el 0,22% de los donantes de sangre del Departamento de Caquetá tenían anticuerpos frente a *T. cruzi*. Tello-Cajiao *et al.* (2020), informaron que el 0,13%, el 0,54% y el 3% de los donantes de sangre, de órganos y de los receptores de trasplantes de corazón tenían anticuerpos específicos frente a *T. cruzi*.

- **Situación en el Ecuador:** existe riesgo elevado de transmisión vectorial en áreas rurales y urbanas de las provincias costeras de Guayas, El Oro, Los Ríos y Manabí; así cómo, riesgo en zonas rurales de las provincias de Azuay, Bolívar, Cotopaxi y Loja; el control de la donación de sangre es obligatoria (IAMAT, 2020). El vector más importante es *T. ecuadoriensis*, y las DTUs más frecuentes son TcV y TcI (Brenière *et al.*, 2016). Guevara *et al.* en 2013, encontraron una seroprevalencia del 2,3% entre los habitantes de dos comunidades indígenas de la Amazonia. En 2014, Guevara *et al.*, describieron por primera vez la infección en nativos de la comunidad Awá (Provincia Esmeralda, noroeste de la selva amazónica), con prevalencias del 3,5%, y que el 42.3% de los triatomíneos capturados (*T. dispar*) estaban infectados. Costales *et al.* (2015), en un estudio multicéntrico nacional, hallaron que la prevalencia nacional era del 0,1%, que la prevalencia más elevada (0,2%) se daba en las regiones costeras y que no se dieron casos de transmisión congénita. En 2015, Carrera-

Vargas *et al.*, en un estudio seroepidemiológico en la Provincia de Orellana (Región Amazónica) demostraron que la prevalencia en los niños de 5 a 15 años y en las mujeres embarazadas era de 1,3% y 3,8%, lo que indica la persistencia de la transmisión vectorial y el riesgo de transmisión vertical, respectivamente. Carrera-Vargas *et al.*, en 2021, describieron la existencia de transmisión activa en la Provincia de Napo (Región Amazónica) al encontrar en niños escolarizados de 5 a 15 años una prevalencia del 0,77%. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.

- **Situación en la Guayana Francesa:** existe riesgo en todas las áreas rurales (IAMAT, 2020); el vector más importante es *R. prolixus* y la DTU más común es TcI (Brenière *et al.*, 2016). Blanchet *et al.* (2014) describieron, en esta colonia francesa, el primer brote familiar producido por la ingestión de jugo de palma. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.
- **Situación en Guyana:** *R. prolixus* está presente en todas las zonas rurales y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016). La ausencia de estudios sobre esta enfermedad en humanas determina que su incidencia / prevalencia sean desconocidas (IAMAT, 2020). No obstante, Bwititi & Browne (2012), encontraron una seroprevalencia del 0,35% entre los donantes de sangre.
- **Situación en Paraguay:** interrupción de la transmisión por *T. infestans* en la Región Oriental (2008) y en el Alto Paraguay (2013) (PAHO/WHO, 2017), y las DTUs más frecuentes son TcIII y TcV (Brenière *et al.*, 2016). La enfermedad es endémica con unas incidencias particularmente elevadas en el Chaco y en las regiones orientales; el vector principal es *T. sórdida*. Russomando *et al.* (2017), demostraron que el 0,23% de los niños menores de cinco años de la Región Oriental, y sus madres, estaban infectados por *T. cruzi*, lo que demuestra la eficacia de la lucha antivectorial, y la necesidad del control del embarazo. En PubMed, en los

últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.

- **Situación en Perú:** interrupción de la transmisión por *T. infestans* en los Departamentos de Tacna y Moquegua (2013) (PAHO/WHO, 2017); existe riesgo de transmisión en dos áreas geográficas diferentes: i) Zonas rurales y suburbanas de los Departamentos del norte del país limítrofes con Ecuador (Tumbes, Piura, Cajamarca, Amazona y Loreto -este con focos en las zonas de los ríos Javary y Amazonas, limítrofes con Brasil-), en las que el vector principal es *T. dimidiata*; ii) Zonas rurales y suburbanas de la mitad sur del Perú, situadas por debajo de los 3500 m de los Departamentos costeros de Arequipa e Ica, cuyo vector es *T. infestans*. La DTU prevalente es TcV. En 2015, Rendell *et al.*, en un estudio sobre mujeres embarazadas, en Santa Cruz, encontraron una prevalencia 21,5% y una incidencia del 11,7%, de casos Chagas congénito. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.
- **Situación en Surinam:** el vector *R. prolixus* está presente en las áreas rurales, y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.*, 2016), pero debido a la ausencia de estudios sobre la enfermedad de Chagas determina que su incidencia / prevalencia sean desconocidas; no obstante, estudios recientes no hallan seropositivos entre los donantes de sangre (IAMAT, 2020). En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020), no hay publicaciones “suriname chagas disease in humans”.
- **Situación en Venezuela:** los vectores principales son *R. prolixus* y *T. maculata*, y la DTU prevalente es TcI (Brenière *et al.* 2016); el riesgo existe en las áreas rurales de los Estados de Barinas, Lara y Portuguesa. Los Programas de Educación Sanitaria de la Población y de Erradicación de Vectores han reducido la incidencia de la enfermedad; el control de la donación de sangre es obligatorio (IAMAT, 2020). Añez *et al.* (2020), publicaron un artículo muy interesante sobre esta enfermedad en el medio

rural venezolano, en individuos presuntamente sanos y con sospecha de enfermedad, en el que demuestran que el 10,7% y el 42,8% de ambas cohortes tenían anticuerpos frente a *T. cruzi*, respectivamente. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020) no hay estudios de prevalencia entre los donantes de sangre.

- **Situación en Uruguay:** interrupción de la transmisión por *T. infestans* y eliminación del vector como problema de salud pública (1997-2012) (PAHO/WHO, 2017); el control de la donación de sangre es obligatorio. En PubMed, en los últimos 10 años (2011-2020), no hay publicaciones sobre enfermedad de Chagas en Uruguay, ni prevalencia entre los donantes de sangre

1.3.3.2 Prevalencia de la enfermedad en países no endémicos

Los movimientos de población determinaron la aparición de la enfermedad de Chagas en áreas no endémicas de las Américas, carentes de triatomíneos, como Canadá y en otras regiones de la OMS, como en el Pacífico Occidental y en Europa:

1.3.3.2.1 Situación en Canadá: la primera descripción fue realizada por O'Brien *et al.* (2013), quienes encontraron una prevalencia del 0,2% (13/7.255) en donantes de riesgos por ser latinoamericanos, hijos o nietos de mujeres latinoamericanas o por haber realizado estancias superiores a siete en países endémicos; Mongeau-Martin *et al.* (2015), describieron un “grupo intrafamiliar e intergeneracional”, en una familia chilena residente en Montreal, a partir de una donación de sangre.

1.3.3.2.2 Situación en el Pacífico Occidental

- **Australia:** Pinto *et al.* (2014), describieron el caso de una mujer chilena de 43 años que, al regresar de un viaje por Latinoamérica, de siete

semanas de duración, fue diagnosticada de enfermedad de Chagas indeterminada.

- **Japón:** Imai *et al.* (2014), describieron el primer caso de Chagas congénito en un niño japonés de 13 años cuyos padres y abuelos de nacionalidad boliviana, descendientes de japoneses, habían vivido en zonas endémicas hasta su regreso a Japón; Sayama *et al.* (2019), encontraron una prevalencia en los donantes de sangre de riesgo del 0,02%.

1.3.3.2.3 Situación en Europa

Es la región de la OMS, con más población migrante procedente de las Américas y en consecuencia la que más casos de enfermedad de Chagas han sido diagnosticados. Se han sido descritos en: Alemania (Navarro *et al.*, 2017), Bélgica (Blumental *et al.*, 2015), Croacia (WHO, 2009), Dinamarca (Enemark *et al.*, 2000), España (Barona-Vilar *et al.*, 2012; Basile *et al.*, 2019), Francia (Lescure *et al.*, 2008; Salamanca-Dejour *et al.*, 2012), Italia (Pane *et al.*, 2018), Holanda (Slot *et al.*, 2016), Portugal (WHO, 2009), Reino Unido (González-Sanz *et al.*, 2020), Rumanía (Pehrson *et al.*, 1981), Suecia (Guerri-Guttenberg *et al.*, 2008) y Suiza (Jackson & Chappuis, 2011).

- **Situación en España:** en el año 2011 el Instituto Nacional de Estadística de España informó que en este país vivían aproximadamente dos millones de latinoamericanos, de los cuales unos 68.000 estarían infectados con *T. cruzi* (prevalencia 3,4%); 199.080 eran bolivianos, de los cuales, el 58,2% eran mujeres en edad gestacional (INE, 2012). En 2005, se publicó, en el Boletín Oficial del Estado, el Real Decreto 1088/2005, en el cual se incluía la detección de anticuerpos frente a *T. cruzi* entre las pruebas de cribado que era preceptivo realizar a los donantes de sangre (BOE, 2005) procedentes de áreas endémicas. Posteriormente, varias comunidades autónomas publicaron los protocolos para el control de la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas: Comunidad Valenciana (Bayón *et*

al., 2009), Cataluña (Generalitat de Catalunya, 2010) y Galicia (Xunta de Galicia, 2014)

En las Tablas I.1 a I.4 están recogidas, de modo resumido, algunas publicaciones científicas referente a aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas, realizadas en diferentes Comunidades Autónomas españolas.

➤ **Asturias, País vasco e Islas Baleares:**

Tabla I.1. Publicaciones sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas realizadas en Asturias, País Vasco e Islas Baleares.

Autores	Lugar del estudio	Población	Resultados
Rodríguez <i>et al.</i> (2009)	Asturias	64 pacientes	Prevalencia global: 14%
Ávila Arzanegui <i>et al.</i> (2012)	País Vasco ¹	158 pacientes	Prevalencia global: 12%
Favila-Escobio <i>et al.</i> (2015)	Islas Baleares ²	251 pacientes bolivianos	Prevalencia global: 19,1% Hombres: 15,2% Mujeres: 24,5%; $p < 0,05$

1: Vizcaya; 2: Mallorca

➤ **Madrid:**

Tabla I.2. Publicaciones sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas realizadas en la Comunidad de Madrid

Autores	Lugar del estudio	Población	Resultados
Flores <i>et al.</i> (2011)	Madrid	3.839 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 3,9% Incidencia Chagas congénito: 2,6%
Navarro <i>et al.</i> (2012)	Madrid	276 pacientes	Prevalencia global: 15,9% Bolivia: 20,9% Mujeres bolivianas: 68,2%
Francisco-González <i>et al.</i> (2018)	Madrid	1.244 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 3,9% Incidencia Chagas congénito: 2,5%
Romay-Barja <i>et al.</i> (2019)	Madrid	63 hombres 163 mujeres	Prevalencia global: 27,7% Prevalencia en hombres: 27,0% Prevalencia en mujeres: 17,8% Hombre frente mujer: $p = 0,87$

➤ **Cataluña:**

Tabla I.3. Publicaciones sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas realizadas en Cataluña

Autores	Lugar del estudio	Población	Resultados
Piron <i>et al.</i> (2008)	Barcelona	1.770 donantes de sangre	Prevalencia global: 0,62% Bolivia: 10,2% España: 0,06%
González Martínez <i>et al.</i> (2009)	Barcelona	216 pacientes	Prevalencia global: 21,3% Mujeres: 83% Mujeres bolivianas: 92%
Muñoz <i>et al.</i> (2009)	Barcelona	489 pacientes	Prevalencia global: 41,3% Hombres: 9% // Mujeres: 32,9% Prevalencia en bolivianos: 65%
Muñoz <i>et al.</i> (2009)	Barcelona	1.350 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 3,4% Mujeres bolivianas: 22,2% Chagas congénito: 7,3%
Fumadó <i>et al.</i> (2014)	Barcelona	202 niños 0 a 14 años	Prevalencia global: 10,9%
Basile <i>et al.</i> (2019)	Barcelona	33.469 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 2,8%

➤ **Murcia:**

Tabla I.4. Publicaciones sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas realizadas en la Región de Murcia.

Autores	Lugar del estudio	Población	Resultados
Carrilero (T. Doctoral) (2013)	Murcia	2.762 pacientes	Prevalencia en hombres: 45,1% Prevalencia en mujeres: 20,2% Prevalencia en bolivianos: 35,7%
Murcia <i>et al.</i> (2013)	Murcia	59 mujeres embarazadas	Incidencia de Chagas congénito: 15,2% Tasa de transmisión: 13,8%
Simón <i>et al.</i> (2019)	Murcia	174 neonatos	Incidencia de Chagas congénito: 6,9%
Simón <i>et al.</i> (2020)	Murcia	949 niños 0-14 años	Incidencia de Chagas congénito: 4,2% Forma aguda: 30% Forma crónica indeterminada: 45% Forma crónica sintomática: 25%

➤ **Valencia:****Tabla I.5.** Publicaciones sobre aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Chagas realizadas en la Comunidad Valenciana

Autores	Lugar del estudio	Población	Resultados
Paricio-Talayero <i>et al.</i> (2008)	Valencia ¹ Alicante ¹	624 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 4,8% Mujeres bolivianas: 17,5% Incidencia Chagas congénito: 0%
Ortí y Parada (2009)	Valencia ²	383 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 9,7% Bolivia: 54,1% Medio rural: 7,4
Ramos <i>et al.</i> (2009)	Elche	229 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 1,7%
Barona-Vilar <i>et al.</i> (2012)	Valencia ²	1.975 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 11,4% Mujeres bolivianas: 34,1% Incidencia Chagas congénito: 3,7%
Ramos <i>et al.</i> (2012)	Elche	545 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 1,3% Incidencia Chagas congénito: 0%
Llenas-García <i>et al.</i> (2021)	Alicante ¹	1178 mujeres embarazadas	Prevalencia global: 2,0% Incidencia Chagas congénito: 0%

1: provincia; 2: ciudad.

1.4 Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la enfermedad de Chagas guarda relación con el mecanismo de transmisión, pudiéndose diferenciar básicamente tres grandes modalidades clínicas: la enfermedad de Chagas de transmisión vectorial, la enfermedad de Chagas de transmisión vertical y la enfermedad de Chagas post-transfusional.

1.4.1 Enfermedad de Chagas de transmisión vectorial: el periodo de incubación es asintomático y puede durar de cuatro a diez días. Clásicamente, las manifestaciones clínicas se clasificaban en tres estadios: fase aguda; fase intermedia, indeterminada o latente y fase crónica (Barousse, 1980; Cassab *et al.*, 1999; WHO, 2002); sin embargo, en marzo de 2010, la Sociedad Interamericana de Cardiología, mediante consenso internacional en Buenos Aires (Argentina) propuso que la enfermedad de Chagas tiene dos fases, aguda

(asintomática o sintomática) y crónica (crónica latente o asintomática y crónica sintomática) (Mordini, 2010);

- **Fase aguda**: este periodo puede ser asintomático, pero cuando es sintomático su duración es de dos a tres meses y se caracteriza por: i) presencia de una lesión dura, eritematosa, ligeramente pruriginosa, que aparece en el punto de inoculación, el chagoma. Cuando la penetración es por vía conjuntival se produce un síndrome oftalmoganglionar, el signo de Romaña, caracterizado por blefaritis biperpebral unilateral con adenopatías en la región del trago; ii) fiebre, anemia, leucopenia con linfomonocitosis, linfadenopatías, hipergammaglobulinemia, hepatoesplenomegalia; iii) astenia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea; iv) signos y síntomas de miocarditis y eventualmente de meningoencefalitis. En esta fase suelen diagnosticarse del 1 al 2% de los casos (Añez *et al.*, 1999; WHO, 2002).
- **Fase crónica asintomática**: este periodo también conocido como fase indeterminada, intermedia o fase de latencia, puede durar varios años e incluso toda la vida, y está definido por: i) la presencia de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* y eventual parasitemia; ii) ausencia de signos y síntomas de afectación cardiovascular y digestiva (Macedo, 1980; WHO, 2002).
- **Fase crónica sintomática**: este periodo generalmente se presenta a los 10-20 años de la primoinfección. A esta fase evolucionan aproximadamente el 30% de las personas que se infectan y derivan a la fase intermedia, y se caracteriza por importantes alteraciones cardíacas (Monteón *et al.*, 1996; WHO, 2002), gastrointestinales (Rezende, 1959; WHO, 2002) y ocasionalmente neurológicas (Pereyra *et al.*, 1961; WHO, 2002):

La forma cardíaca es la más estudiada, conocida y fácil de diagnosticar. Las manifestaciones clínicas dependen del grado del daño miocárdico, la presencia de arritmias y el grado de insuficiencia cardíaca. Los síntomas más

frecuentes son palpitaciones, mareos, disnea y dolor pectoral. Mediante la radiografía de tórax y el electrocardiograma se pueden evidenciar el grado de agrandamiento cardíaco y los defectos típicos de la conducción ventricular y las arritmias, respectivamente. El bloqueo de rama derecha es muy frecuente, así como el hemibloqueo anterior izquierdo. Pueden presentarse también diferentes grados de defectos de conducción auriculoventricular (AV), e incluso un bloqueo AV completo. Las complicaciones más frecuentes son embolismo sistémico y la muerte súbita (Monteón *et al.*, 1996). El enfoque que usualmente se le da a la enfermedad está dado por la ignorancia de esta. A pesar de que se ha descrito la cardiopatía chagásica hace más de 40 años, aún permanece desconocida o mal diagnosticada en muchas regiones endémicas donde frecuentemente es etiquetada como cardiopatía idiopática.

La forma digestiva se produce por infiltración fibrosa de los plexos mesentéricos, con trastornos de la motilidad y dilatación proximal del segmento paralítico. Los órganos más comprometidos son esófago y colon, conformándose el cuadro de condiciones "mega", dilataciones gigantes de colon y esófago. Puede haber afectación de otros segmentos del aparato digestivo como el estómago e intestino delgado. Las manifestaciones clínicas más relevantes son la disfagia y el estreñimiento (Rezende, 1959).

La forma neurológica se caracteriza por alteraciones del sistema nervioso autónomo, de los ganglios de la raíz dorsal y pérdida generalizada de los axones sensoriales, cuyo origen se relaciona con secuelas meningoencefálicas o lesiones de novo (Mordini, 2010).

1.4.2 Enfermedad de Chagas de transmisión vertical: en esta forma se pueden producir abortos y partos prematuros. Los recién nacidos vivos con infección intrauterina presentan distinto grado de morbilidad. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros sintomáticos y elevada mortalidad, hasta los neonatos a término y asintomáticos. Estas diferencias que surgen de los resultados de estudios realizados en distintas zonas geográficas en áreas endémicas y no endémicas podrían estar

relacionadas con las cepas del parásito, el estado nutricional e inmunológico de la madre y otras situaciones aún desconocidas (Bittencourt, 1992). La transmisión materno-filial puede ser asintomática o ser causa de prematuridad, de retraso en el crecimiento intrauterino, y de manifestaciones postnatales precoces, antes de 30 días, o tardías (Azogue *et al.*, 1985), siendo los signos y síntomas más comunes: i) hepatomegalia y/o esplenomegalia, asociada o no a ictericia; ii) edema local o generalizado; iii) hipotonía muscular y retraso en el desarrollo pondostatural; iv) anemia hipocrómica y microcítica, leucocitosis y plaquetopenia, con hemorragias cutáneas. En algunos casos se han descrito alteraciones del SNC, como temblores, irritabilidad, depresión, encefalitis, y crisis convulsivas; así como, calcificaciones cerebrales en niños con signos de daño intrauterino temprano con microcefalia (Pehrson *et al.*, 1982). También se han descrito manifestaciones gastrointestinales y cardíacas; aunque, en la gran mayoría de los niños con enfermedad de Chagas congénita no presentan alteraciones radiográficas ni electrocardiográficas (Azogue y Darras, 1991).

1.4.3 Enfermedad de Chagas transfusional: en esta forma, el periodo de incubación varía entre las tres semanas y los tres meses. Clínicamente se caracteriza por fiebre moderada y persistente, hepatoesplenomegalia moderada y adenopatías generalizadas. Aún sin tratamiento, los síntomas pueden desaparecer después de dos a tres meses; pero, la infección persiste y por lo tanto son transmisores de la enfermedad. El riesgo de transmisión sanguínea depende de varios factores, tales como la cepa del parásito, la parasitemia del donante, las condiciones generales del receptor y cantidad del hemocomponente que le han sido transfundida, por lo que el riesgo de transmisión es relativo, pero no deja de ser importante y se debe tener presente. Es importante señalar que el parásito guarda toda su virulencia a la temperatura de conservación de la sangre (4°C.), por un periodo superior a los dos meses, y que puede transmitirse por sangre completa y sus derivados; sobrevive 24 h en plasma congelado o crioprecipitado, pero no liofilizado (Arago, 1986)

1.5 Diagnóstico etiológico de la enfermedad de Chagas

La primera consideración que se debe de tener en cuenta en el diagnóstico etiológico de la enfermedad de Chagas es una historia coherente con probable exposición a *T. cruzi*, que debe incluir al menos uno de los siguientes puntos:

- Residencia del paciente, actual o pasada, en un área con transmisión vectorial, incluidos los turistas que viajaron a zonas endémicas.
- Recepción por parte del paciente de una transfusión sanguínea en un área endémica.
- Ser hijo, de una madre infectada por *T. cruzi*, tanto en zonas endémicas como no.
- Haber sufrido un accidente con riesgo de exposición al parásito.

El diagnóstico de la enfermedad es complejo, dado los diferentes estadios evolutivos del proceso y al bajo nivel de parasitemia de la fase crónica, y se basa en la utilización de procedimientos de diagnóstico directo e indirecto o serológico. Encaminados los primeros a la observación microscópica del parásito, a su cultivo *in vitro* o *in vivo* (Camargo e Takeda, 1979; Freilij *et al.*, 1983) y a la detección del ADN mediante amplificación genómica (PCR) (Diez *et al.*, 1998; Kirchhoff *et al.*, 1996), y los segundos a la detección de anticuerpos específicos frente a *T. cruzi* (Flores *et al.*, 2007; Rabello *et al.*, 1999; Stagno y Hurtado, 1971).

En la fase aguda de la enfermedad como consecuencia de la parasitemia existente, la observación microscópica es un procedimiento que siempre debe ser implementado ya que es más rápido que los cultivos, tanto *in vitro* como *in vivo* (xenodiagnóstico), que tardan varias semanas en positivizarse y por lo tanto no son útiles para tomar decisiones terapéuticas tempranas. La observación microscópica se puede efectuar con preparaciones en fresco o teñidas por el método de Giemsa realizadas a partir de muestras sanguíneas directas o concentradas (Añez *et al.*, 1999; Flores-Chávez *et al.*, 2007; Storino, 2002). Pero

la observación en fresco de tripomastigotes, identificables por su movilidad, debe ser confirmada mediante observación tras tinción ya que permite la diferenciación entre *T. cruzi* y *Trypanosoma rangeli* cuyos tripomastigotes tienen forma de “C” o de “U” y de “S itálica”, respectivamente.

No obstante, los cultivos son más sensibles que la microscopía, lo que determina que el cultivo *in vitro*, ya que no requiere de triatomíneos criados en el laboratorio, sea un procedimiento recomendable en las zonas no endémicas, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. Pero la sensibilidad de los cultivos en algunas series es inferior al 50%, lo que ha determinado la introducción de la PCR como procedimiento más sensible y específico (Kirchhoff *et al.*, 1996; Moser *et al.*, 1989).

Los primeros estudios sobre la utilidad diagnóstica de la PCR (Moser *et al.*, 1989; Russomando *et al.*, 1992) y estudios experimentales posteriores (Brito *et al.*, 1993; Coronado *et al.*, 2006); demostraron que la PCR es mucho más sensible que la observación microscópica. Desde los estudios iniciales, se han publicado más de 300 artículos (fuente PubMed, palabras clave: chagas, trypanosoma cruzi, PCR) en los que se aborda la detección de *T. cruzi* con fines diagnósticos y epidemiológicos. Según Kirchhoff *et al.* (1996), el que su sensibilidad no alcance el 100% desaconseja su utilización como método de cribado en los bancos de sangre; pero su mayor sensibilidad frente a los métodos parasitológicos directos -microscopía y cultivos-, hace que sea un procedimiento recomendable en las siguientes situaciones: i) pacientes con resultados serológicos límite; ii) pacientes con sospecha de infección aguda o congénita con estudios microscópicos negativos; iii) seguimiento de pacientes que han recibido tratamiento específico.

En las fases crónicas asintomática y sintomática, dada la baja parasitemia y su intermitencia, los procedimientos diagnósticos más adecuados atendiendo a criterios de costo-eficacia son los basados en la detección de anticuerpos específicos de la clase IgG. Aunque, también pueden ser útiles los

procedimientos directos, especialmente las técnicas de PCR (Flores-Chávez *et al.*, 2007).

Las técnicas serológicas atendiendo al tipo de antígeno se dividen en dos categorías (Flores-Chávez *et al.*, 2007):

- **Técnicas convencionales**, que utilizan antígenos crudos de *T. cruzi*, con niveles de especificidad inferiores a los ideales y con resultados falsos positivos en pacientes afectados de otros procesos parasitarios y no parasitarios (leishmaniosis, paludismo, sífilis, tuberculosis, etc).
- **Técnicas no convencionales**, que utilizan antígenos recombinantes o sintéticos, que aumentan la especificidad diagnóstica. A este respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja que las muestras clínicas se analicen con dos técnicas basadas en formatos diferentes, antes de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Una situación especial la constituyen los hijos de las mujeres con diagnóstico de enfermedad de Chagas y la probable transmisión vertical de la infección. En este caso, el diagnóstico se basa en la combinación de métodos directos e indirectos, secuencialmente.

- **Niño recién nacido**: i) Observación microscópica del parásito, previa concentración, y si es negativa la detección de anticuerpos de la clase IgM; ii) PCR, si los estudios microscópicos y la detección IgM son negativos; iii) Detección de anticuerpos de la clase IgG después de los seis meses, si los estudios previos fueron negativos.
- **Niño no controlado en el nacimiento**, detección de anticuerpos de la clase IgG.

La detección de anticuerpos, en ambas situaciones, deben realizarse con dos técnicas diferentes; siendo un resultado positivo con ambas pruebas indicativo de enfermedad Chagas congénita (Barona-Vilar *et al.*, 2012).

La detección de antígeno en orina y suero, mediante ensayos de captura en formato ELISA, se ha descrito con resultados prometedores para el diagnóstico de la infección aguda y congénita (Freilij *et al.*, 1987) e incluso en casos crónicos (Katzin *et al.*, 1989a; Katzin *et al.*, 1989b); sin embargo, no se han desarrollado más avances con esta metodología.

2. Hipótesis y objetivos

2.1 Planteamiento del problema

Actualmente, la enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de la Región de la Américas de la OMS, extendiéndose desde estados sureños de EE. UU hasta provincias y regiones norteñas de Argentina y Chile, respectivamente. Debido a los movimientos de población se ha producido un proceso de dispersión fuera de las áreas endémicas; pasando de ser una enfermedad originalmente confinada a zonas rurales empobrecidas, fundamentalmente de Latinoamérica, a diagnosticarse en áreas urbanas de países endémicos y no endémicos, hasta convertirse en un problema de Salud Global (Hotez *et al.*, 2008; Schmunis & Yadon, 2010; Tanowitz *et al.*, 2011).

2.2 Hipótesis

Esta tesis se propone conocer la prevalencia de la enfermedad de Chagas en dos cohortes de población de riesgo presuntamente sana, donantes de sangre y mujeres embarazadas, atendidas en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana y en los Departamentos de Salud Valencia Hospital-General y Valencia Clínico-Malvarrosa, respectivamente. Aceptando como hipótesis nula (H_0) la prevalencia de la enfermedad en los países de origen de los componentes de las cohortes, según el informe de la OPS (2006).

2.3 Objetivos

El objetivo general del estudio es averiguar determinados estadígrafos epidemiológicos sobre la enfermedad de Chagas en la población de riesgo, residente en la Comunidad Valenciana, que permitan conocer:

- El riesgo teórico que tiene la población procedente de áreas endémicas residente en la Comunidad Valenciana de estar infectada por *T. cruzi*.

- La prevalencia global de la enfermedad en la población objeto de estudio.
- La prevalencia de la enfermedad en las dos cohortes del estudio, los donantes de sangre y las mujeres embarazadas.
- La incidencia de dicha enfermedad en los recién nacidos de las madres que hayan sido diagnosticadas como positivas (Chagas congénito), durante el periodo de estudio.

Por otro lado, el análisis estadístico permitirá conocer la relación entre las variables cualitativas:

- Prevalencia de la enfermedad de Chagas y la procedencia de la población, que ayudará a establecer la significación/dependencia o independencia:
 - ✓ Entre las regiones de la OMS.
 - ✓ Entre las subregiones y países de procedencia de la población migrante de las Américas.
- Prevalencia de la enfermedad de Chagas, el sexo y los grupos etarios, que demostrará la significación/dependencia o independencia de:
 - ✓ El sexo y los grupos de edad más afectados.
- Prevalencia de la enfermedad de Chagas y aspectos sociosanitarios, que identificará la significación/dependencia o independencia de los factores de riesgo asociados:
 - ✓ Hábitat rural frente al urbano; tipo de vivienda; antecedentes de transfusiones en el país de origen, ...

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

Es un estudio epidemiológico transversal, dividido en dos periodos uno prospectivo (P1: 2006-2010) y otro retrospectivo (P2: 2011-2015), en el que se analizó la prevalencia de la enfermedad de Chagas en dos cohortes de población adulta de riesgo, presuntamente sana, atendidas en centros de la ciudad de Valencia. No obstante, habida cuenta de que una de las cohortes objeto de estudio eran mujeres embarazadas y el interés de la transmisión congénita de la enfermedad, el seguimiento de los niños nacidos en 2015 de madres seropositivas se prolongó hasta el 31 de diciembre de 2016.

3.2 Origen de los datos

Los datos censales y de prevalencia para la estimación del riesgo de la enfermedad de Chagas en la población latinoamericana residente en la Comunidad Valenciana, en el periodo de estudio, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2021) y de la Organización Panamericana para la Salud (OPS, 2006), respectivamente.

Los datos poblacionales utilizados en el presente estudio proceden de población atendida en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana y en los Departamentos de Salud Valencia-Hospital General y Valencia-Clínico-Malvarrosa. Las características demográficas básicas, edad y sexo, y los resultados de los estudios diagnósticos fueron obtenidos de las bases de datos de los sistemas informáticos de los laboratorios del Centro de Transfusión y de los Servicios de Microbiología participantes en el estudio (Consortio Hospital General Universitario de Valencia, CHGUV; Hospital Clínico Universitario de Valencia, HCUV) por los administrativos o facultativos, previamente autorizados por sus jefes de servicio, quienes prepararon las tablas Excel anónimas.

Previamente, se había preparado una encuesta (Figura Mm.1) que se entregó a los servicios que iban a tratar con la población de riesgo (Centro de Transfusión y Servicios de Ginecología); el personal sanitario correspondiente

(matronas, enfermería, médico) fue informado sobre su utilización y la necesidad de la solicitud del consentimiento informado, en el caso de las mujeres embarazadas. Los datos de las encuestas se registraban en la Historia Clínica del paciente o en el registro de la base de datos de los donantes de sangre. A partir de estos datos se obtuvieron datos demográficos tales como: país de origen, países latinoamericanos que había visitado, tipo de vivienda, etc.

ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Fecha: Referencia:
Nombre: Apellidos:

Datos demográficos

- 1 Fecha de nacimiento: Sexo: Hombre Mujer
- 2 País de nacimiento, ciudad, región:
- 3 Zonas donde vivió rural urbana ambas

Datos epidemiológicos

- 1 Antecedentes familiares de Enfermedad de Chagas: No Sí
- 2 País/es donde residió en Latinoamérica:
- 3 Tipo de vivienda:
 - con material de adobe, barro, techos de paja o similares
 - con ladrillo, techo de teja o similares ambos tipos
- 4 Antecedentes de transfusiones de sangre: No Sí
- 5 Antecedentes de recepción de órganos: No Sí
- 6 Enfermedades que padece:
- 7 Palpitaciones, ...
 - Molestias Gastrointestinales / Estreñimiento, ...
- 8 Conoce la enfermedad de Chagas: No Sí
- 9 Conoce el vector de la enfermedad: No Sí
 - Triatomíneos: chinchorros, besucones, barbeiros, ...

Figura Mm.1. Modelo de la encuesta epidemiológica

Para la realización de la segunda fase del estudio se contó con la autorización del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia (Anexo).

3.3 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

3.3.1 Información a la población

Donantes de sangre: a los donantes incluidos en los grupos de riesgo, al hacerles la entrevista previa a la donación, se les hacía la encuesta sobre Chagas y se les informaba que junto con la donación se les realizarían una serie de pruebas necesarias para obtener una sangre segura, incluidas las pruebas de Chagas.

Mujeres embarazadas: el estudio se iniciaba en la primera visita que realizaba la mujer al ginecólogo o matrona, normalmente durante el 1º trimestre del embarazo, en el que se solicita la analítica habitual; en ese momento, a las mujeres de riesgo, se le informaba por escrito del proyecto y se les solicitaba el consentimiento para realizar el análisis. Además, se cumplimentaba la encuesta que por correo electrónico o fax era remitida al Servicio de Ginecología del hospital correspondiente. Los consentimientos informados dejaron de solicitarse cuando fue publicado el protocolo de actuación de la Comunidad Valenciana (Bayón *et al.*, 2009)

3.3.2 Protocolos diagnósticos

Los procedimientos utilizados para el diagnóstico guardan relación con la edad de la población (adultos y recién nacidos), con el periodo de estudio (2006-2010 y 2011-2015) y con política de los laboratorios participantes. Todos los laboratorios siguieron las recomendaciones de la OMS, utilizando dos técnicas de diferentes antígenos para la confirmación de la enfermedad (WHO, 2007).

En el caso de la población adulta, donantes de sangre y mujeres embarazadas, se utilizaron únicamente métodos serológicos (Tabla Mm.1);

mientras que en los recién nacidos se utilizaron métodos microscópicos, moleculares (PCR en tiempo real) y serológicos.

Tabla Mm.1. Población adulta: técnicas utilizadas para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Centro	Periodo 2006-2010		Periodo 2011-2015	
CTCV	ID PaGia Chagas antibody test, Bio-Rad. EE. UU.	IP	ELISA cruzi (Enfermedad de Chagas), bioMérieux. Mercy-l'Etoile, Francia.	ELISA
	<i>T. cruzi</i> ELISA test System Ortho®, Johnson & Johnson. EE. UU.	ELISA	<i>T. cruzi</i> ELISA test System, Ortho® Ortho-Clinical Diagnostic, Inc. EE. UU.	ELISA
	IFI inmunofluor Chagas, Inverness Medical. Argentina	IFI	IFI Inmunofluor Chagas, Biocientífica SA. Argentina.	IFI
CHGUV	ID PaGia Chagas antibody test, Bio-Rad. EE. UU.	IP	Novagnost Chagas IgG ELISA, Siemens. Alemania	ELISA
	<i>T. cruzi</i> ELISA test System Ortho®, Johnson & Johnson. EE. UU.	ELISA	Chagas (<i>T. cruzi</i>) IgG ELISA, Murex®. Italia	ELISA
	IFI inmunofluor Chagas, Inverness Medical. Argentina	IFI	Chagas IFA IgG+IgM, Vircell. España	IFI
HCUV	ID PaGia Chagas antibody test, Bio-Rad. EE. UU.	IP	Stick Chagas, Operon SA, España	IC
	<i>T. cruzi</i> ELISA test System Ortho®, Johnson & Johnson. EE. UU.	ELISA	<i>T. cruzi</i> ELISA test System, Ortho® Ortho-Clinical Diagnostic, Inc. EE. UU.	ELISA
	IFI inmunofluor Chagas, Inverness Medical. Argentina	IFI	Chagas IFA IgG+IgM, Vircell. España	IFI

CTCV: Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana; CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario; HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia; IP: inmunoprecipitación; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ELISA: enzimoimmunoensayo; IC: inmunocromatografía.

3.4 Análisis de los datos

Las principales variables de esta tesis fueron las cohortes de población y los resultados de la prevalencia de la enfermedad de Chagas. Los datos demográficos y los observacionales se consideraron covariables.

Se realizó un análisis descriptivo para calcular los valores absolutos y las frecuencias relativas de los principales datos demográficos y de las covariables epidemiológicas.

La prevalencia y los intervalos de confianza 95% por país de origen, fueron calculados para obtener el perfil epidemiológico de cada cohorte.

La comparación entre las diferentes variables se realizó con el estadígrafo Chi o Ji cuadrado (χ^2), mediante tablas de contingencia 2 x 2, o bien mediante la prueba de puntuación Z (*Z score test*) para proporción de dos poblaciones; asumiendo, en ambos casos, un nivel de significación de (probabilidad) $p < 0,05$.

La tasa de incidencia de Chagas congénito o de transmisión vertical, durante el periodo de estudio, se obtuvo mediante la ecuación:

$$\text{Incidencia de Chagas congénito} = \frac{\text{Recién nacidos infectados}}{\text{Madres infectadas}} \times 100$$

El análisis estadístico se realizó utilizando los paquetes estadísticos de libre disposición de Social Science Statistics, localizables en la página web <https://www.socscistatistics.com>

4. Resultados

4.1 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en la población general

Durante el periodo estudio, 2006-2015, los datos obtenidos de los sistemas informáticos de los laboratorios participantes permitieron comprobar que se habían estudiado muestras biológicas de 43.140 personas, presuntamente sanas, con riesgo de estar afectadas por la enfermedad de Chagas, con edades comprendidas entre 15 y 63 años y una edad media de $32,3 \pm 6,9$ años, pertenecientes a dos cohortes: donantes de sangre (39.864; 92,4%) y mujeres embarazadas (3.276; 7,6%); no obstante, dado que en la cohorte de donantes de sangre habían 13.252 mujeres, la población total del sexo femenino incluida en el estudio fue de 16.528 (38,3%) mujeres frente a 26.612 (61,7%) hombres (Tabla R.1).

Tabla R.1. Población general: cohortes poblacionales y resultados del estudio de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en relación con el sexo.

Cohorte	Hombre		Mujer		Enfermedad de Chagas + N Prevalencia (%)
	N (%)	Chagas + N Prevalencia (%)	N (%)	Chagas + N Prevalencia (%)	
Donantes de sangre N: 39.864	26.612 (66,8)	152 (0,6)	13.252 (33,2)	79 (0,6)	231 (0,6)
Mujeres embarazadas N: 3.276	-	-	3.276 (100)	411 (12,5)	411 (12,5)
Total N: 43.140	26.612 (61,7)	152 (0,35)	16.528 (38,3)	490 (1,1)	642 (1,5)

Chagas +: casos seropositivos; N: número de casos.

La población incluida en el estudio era natural de países endémicos y no endémicos de enfermedad de Chagas de la Región de las Américas y de otras regiones, como Europa. Se diagnosticaron 642 casos de enfermedad de Chagas, siendo los países con más casos Bolivia (61,5%), Argentina (10%), Colombia (5,9%), Ecuador (5,3%), Paraguay (4,7%) y Honduras (3,6%). No

obstante, estos datos (%) no guardan relación con las prevalencias detectadas, siendo por orden decreciente Bolivia (11,1%), Honduras (5,8%), Paraguay (4,5%), Nicaragua (3,1%) y Guatemala (2,1%) (Tabla R.2).

Las prevalencias entre los oriundos de las regiones de las Américas y de Europa variaron del 1,8% al 0,03%, respectivamente ($\chi^2= 1.100,7411$ $p < 0,00001$). El análisis estadístico demostró la existencia de una asociación significativa entre la enfermedad de Chagas y la población centroamericana frente a lo que sucede en las demás subregiones americanas (Tabla R.2; Figura R.1):

- **América Central frente a América del Norte:** prevalencias de 3,5% frente a 0,5% ($\chi^2= 13,1996$ $p= 0,00028$).
- **América Central frente a Las Antillas:** prevalencias de 3,5% frente a 0,1% ($\chi^2= 28,8557$ $p < 0,00001$).
- **América Central frente a América del Sur:** prevalencias de 3,5% frente a 1,8% ($\chi^2= 146534$ $p < 0,000129$); no obstante, en América del Sur hay dos grupos de países que, atendiendo a la prevalencia, se pueden dividir en dos categorías:
 - **Países del Cono Sur**, con prevalencias similares a los países centroamericanos (3,9%; $\chi^2= 0,282$ $p= 0,595413$).
 - **Países Andinos**, con prevalencias semejantes al resto de países del continente (0,4%; $\chi^2= 154,1156$ $p < 0,00001$).

La similitud observada entre América Central y los Países del Cono Sur ($\chi^2= 0,282$ $p= 0,595413$), con prevalencias del 3,5% (IC95%: 2,3 a 4,8) y 3,9% (IC95%: 3,6 a 4,2), respectivamente, guarda relación con las prevalencias de los nativos de tres países centroamericanos (Guatemala, Nicaragua y Honduras) y dos de los Cono Sur (Bolivia y Paraguay) (Tabla R.2; Figura R.1).

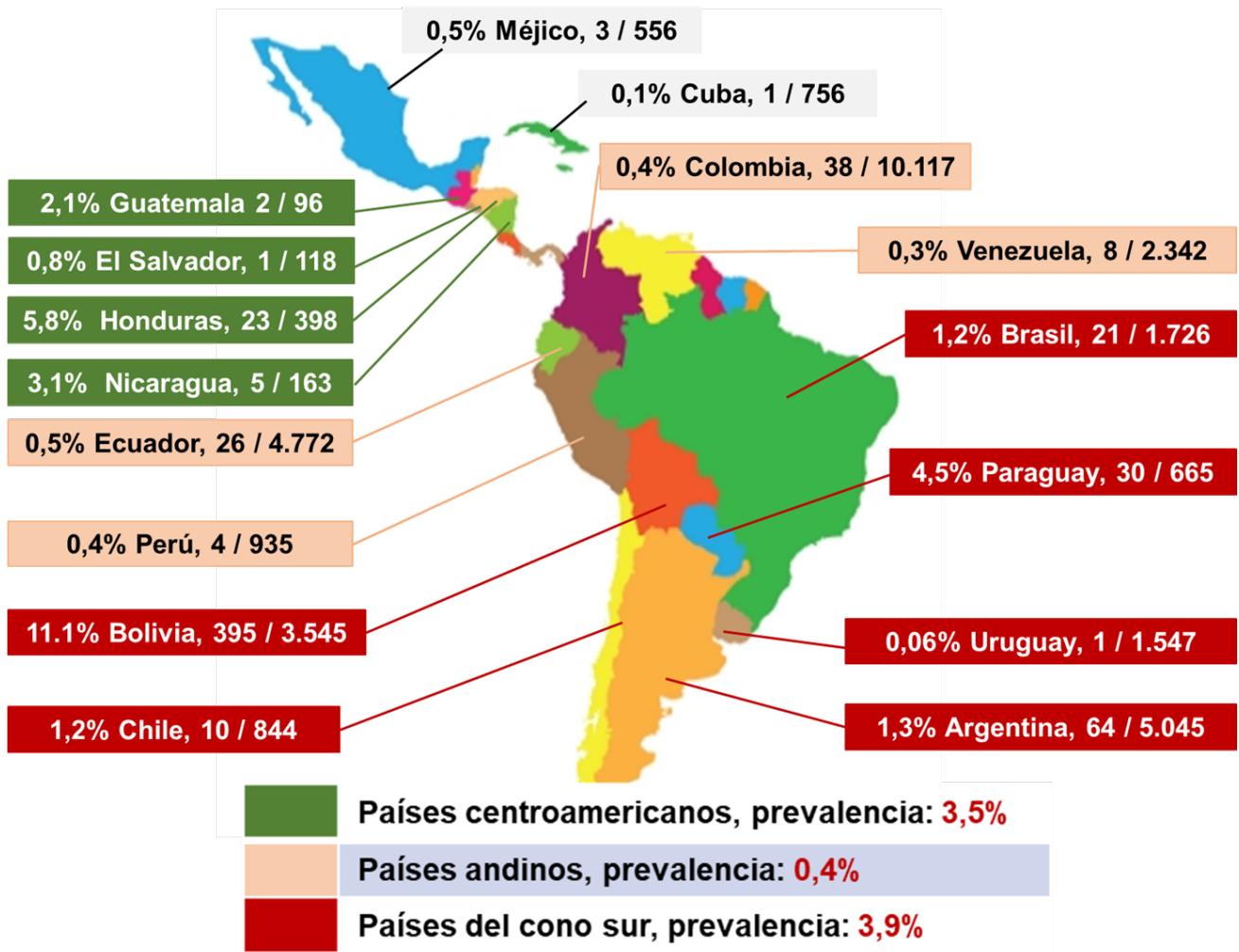


Figura R.1. Población general: prevalencias observadas en el continente americano según los países de procedencia y subregiones.

Se observó una asociación significativa relacionada con el sexo, ya que la prevalencia de la enfermedad de Chagas es más común en las mujeres embarazadas (12,5%) que en los donantes de sangre masculinos (0,6%) ($\chi^2=295,8$ $p < 0,00001$) y entre las mujeres (1,1%), independientemente de su cohorte, que en los hombres (0,35%) ($\chi^2=398,4185$ $p < 0,00001$) (Tabla R.1).

Tabla R.2. Población general: prevalencias observadas según las regiones de la OMS, subregiones y países de procedencia.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	36.228	639 (99,5)	1,8	1,6 a 1,9
América del Norte	556	3 (0,5)	0,5	- 0,1 a 1,1
Méjico	556	3 (0,5)	0,5	- 0,1 a 1,1
América Central	876	31 (4,8)	3,5	2,3 a 4,8
El Salvador	118	1 (0,2)	0,8	- 0,8 a 2,5
Guatemala	96	2 (0,3)	2,1	- 0,8 a 4,9
Honduras	398	23 (3,6)	5,8	3,5 a 8,1
Nicaragua	163	5 (0,8)	3,1	0,4 a 5,7
○ Países sin casos positivos: Belice, 2; Costa Rica, 47; Panamá, 52.				
Las Antillas	882	1 (0,1)	0,1	- 0,1 a 0,3
Cuba	756	1 (0,1)	0,1	- 0,1 a 0,4
○ Países sin casos positivos: Bahamas, 3; Dominica, 1; Granada, 6; Haití, 3; Jamaica, 2; República Dominicana, 111.				
América del Sur	33.914	605 (94,2)	1,8	1,6 a 1,9
<u>Países Andinos</u>	20.542	84 (13,1)	0,4	0,3 a 0,5
Colombia	10.117	38 (5,9)	0,4	0,3 a 0,5
Ecuador	7.143	34 (5,3)	0,5	0,3 a 0,6
Perú	935	4 (0,6)	0,4	0,01 a 0,8
Venezuela	2.347	8 (1,2)	0,3	0,1 a 0,6
<u>Países del Cono Sur</u>	13.372	521 (81,1)	3,9	3,6 a 4,2
Argentina	5.045	64 (10,0)	1,3	1,0 a 1,6
Bolivia	3.545	395 (61,5)	11,1	10,1 a 12,2
Brasil	1.726	21 (3,3)	1,2	0,7 a 1,7
Chile	844	10 (1,6)	1,2	0,5 a 1,9
Paraguay	665	30 (4,7)	4,5	2,9 a 6,1
Uruguay	1.547	1 (0,2)	0,06	- 0,1 a 0,2
Europa	6.912	2 (0,3)	0,03	- 0,01 a 0,07
España	6.904	1 (0,2)	0,01	- 0,01 a 0,04
Italia	4	1 (0,2)	25	- 17,4 a 67,4
○ Países sin casos positivos: Rumanía: 3; Suiza, 1.				
Población total	43.140	642 (100)	1,5	1,4 a 1,6
OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.				

Cómo puede observarse en la Figura R.2, la “línea de tendencia media móvil” define gráficamente la existencia en Latinoamérica de dos grupos de países endémicos: unos con prevalencias inferiores al 0,8% (Méjico y los Países Andinos), que se localizan en los valles limitados por los picos de prevalencia generados por los países de America Central y los Países del Cono Sur con prevalencias entre el 0,8% y el 11,1% y con prevalencias subregionales del 3,5% y 3,9%, respectivamente (Tabla R.2; Figura R.1).

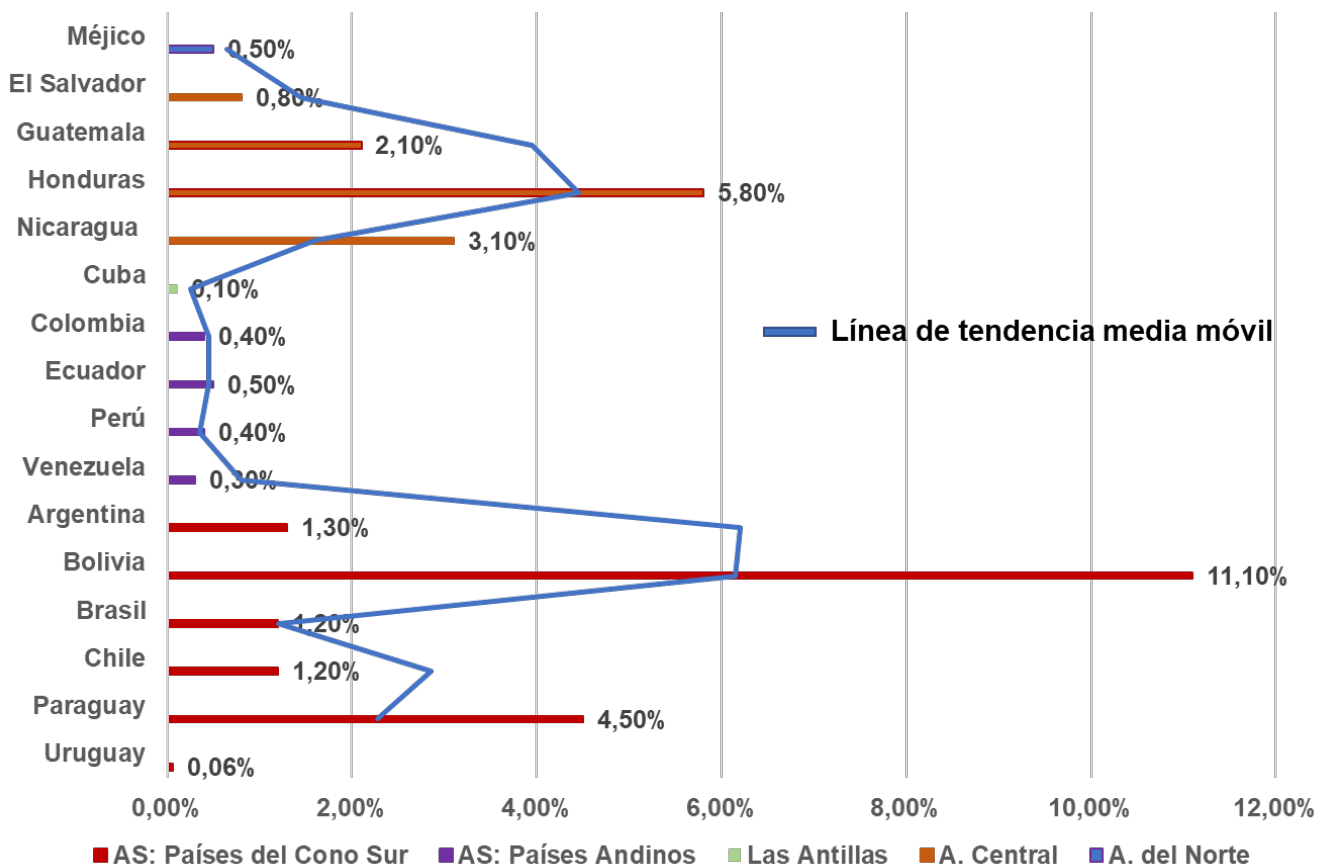


Figura R.2. Población general: prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.

4.2 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en los donantes de sangre

Esta cohorte estaba formada por 39.864 donantes, 26.612 hombres (66,7%) y 13.252 mujeres (33,3%), con edades comprendidas entre los 24 y 63 años, con una edad media de $40,5 \pm 9,5$ años. El estudio se realizó en dos periodos temporales P1 (2006 a 2010) y P2 (2011 a 2015), durante los cuales se diagnosticaron 231 casos de enfermedad de Chagas (Tabla R.3).

Tabla R.3. Donantes de sangre: distribución de las cohortes temporales (P1 y P2) en relación con el sexo y los resultados de los estudios de prevalencia de la enfermedad de Chagas.

Cohorte	Hombre		Mujer		Total	
	N (%)	Chagas + Prevalencia (%)	N (%)	Chagas + Prevalencia (%)	N (%)	Chagas + Prevalencia (%)
P1: 2006-2011 N: 8.112	5.690 (70,1)	44 (0,7)	2.422 (29,9)	39 (1,5)	8.112 (100)	83 (1,02)
P2: 2012-2015 N: 31.752	20.922 (65,9)	42 (0,2)	10.830 (34,1)	106 (1,0)	31.752 (100)	148 (0,5)
Total: N:39.864	26.612 (66,7)	86 (0,3)	13.252 (33,3)	145 (1,1)	39.864 (100)	231 (0,6)

Se observaron asociaciones significativas entre las variables cualitativas sexo, período de estudio y prevalencia, que demuestran que en esta cohorte (Tabla R.3):

- Los hombres donan sangre con mayor frecuencia que las mujeres: 66,7% hombres frente 33,3% mujeres (Z score: 94,6305 $p < 0,00001$).
- La enfermedad de Chagas es más común en las mujeres (1,1%) que en los hombres (0,3%) ($\chi^2 = 91,2837$ $p < 0,00001$).

Se diagnosticaron 231 casos de enfermedad de Chagas en donantes de sangre de riesgo de las Regiones de la OMS de las Américas y Europa con porcentajes del 99,6% y del 0,4%, respectivamente. La subregión de las Américas con el mayor número de casos fue América del Sur (91,8%), en especial los Países del Cono Sur (77,5%), entre ellos Bolivia (59,8%) (Tabla R.4; Figura R.3).

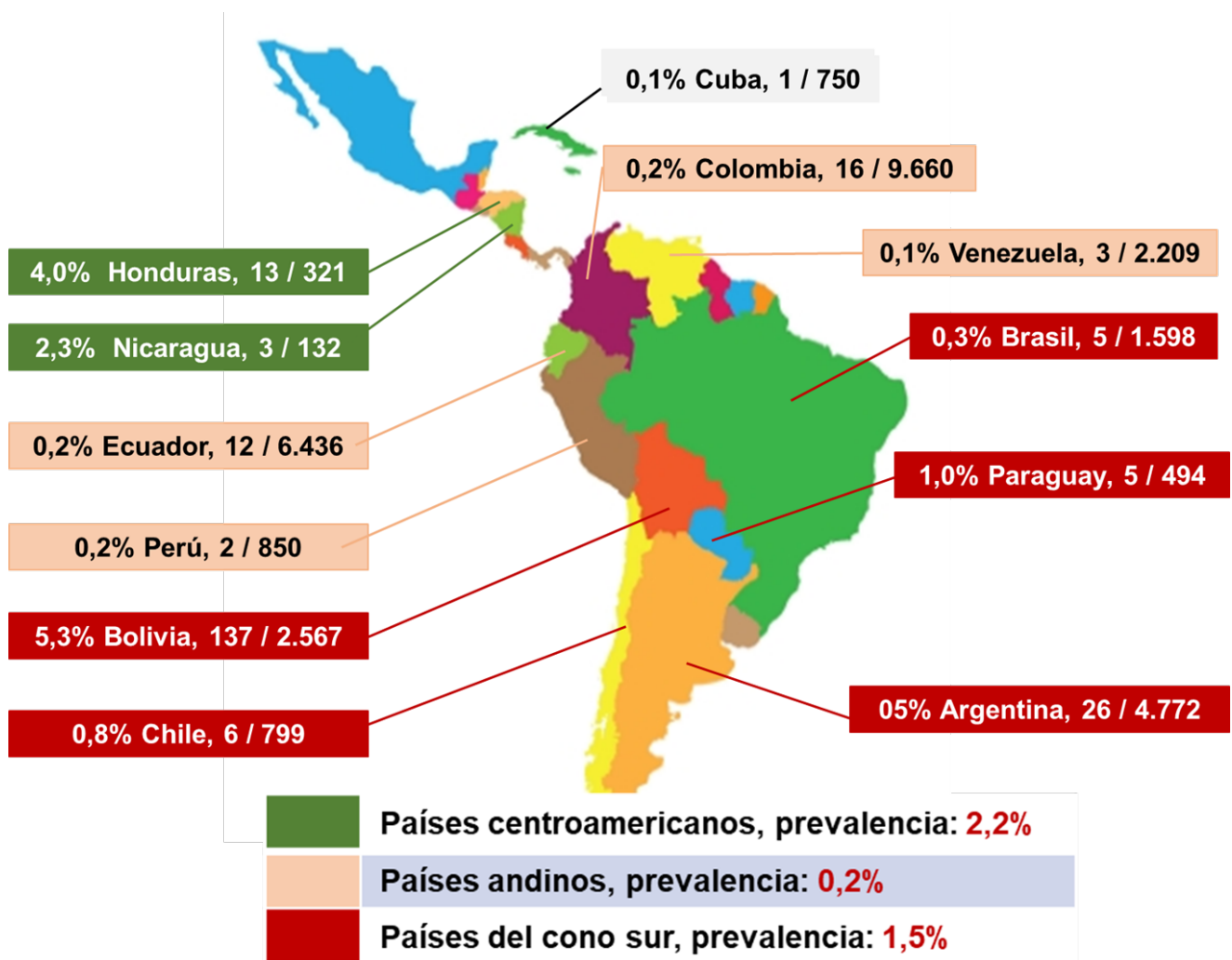


Figura R.3. Donantes de sangre (P1 y P2: 20106-2015): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.

Tabla R.4. Donantes de sangre (P1 y P2): resultados de los estudios serológicos y prevalencias en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	32.997	230 (99,6)	0,7	0,6 a 0,8
América del Norte	521	1 (0,4)	0,2	- 0,2 a 0,6
Méjico	521	1 (0,4)	0,2	- 0,2 a 0,6
América Central	723	16 (6,9)	2,2	1,1 a 3,3
Honduras	321	13 (5,6)	4,0	1,9 a 6,2
Nicaragua	132	3 (1,3)	2,3	- 0,3 a 4,8
○ Países sin casos positivos: Belice, 2; Costa Rica, 43; El Salvador, 100; Guatemala, 79; Panamá, 46				
Las Antillas	869	1 (0,4)	0,1	- 0,1 a 0,3
Cuba	750	1 (0,4)	0,1	- 0,1 a 0,4
○ Países sin casos positivos: Bahamas, 3; Dominica, 1; Granada, 6; Haití, 3; Jamaica, 2; República Dominicana, 104				
América del Sur	30.883	212 (91,8)	0,7	0,6 a 0,8
<u>Países Andinos</u>	19.155	33 (14,3)	0,2	0,1 a 0,2
Colombia	9.660	16 (6,9)	0,2	0,1 a 0,2
Ecuador	6.436	12 (5,2)	0,2	0,1 a 0,3
Perú	850	2 (0,9)	0,2	- 0,1 a 0,6
Venezuela	2.209	3 (1,3)	0,1	- 0,02 a 0,3
<u>Países del Cono Sur</u>	11.729	179 (77,5)	1,5	1,3 a 1,7
Argentina	4.772	26 (11,2)	0,5	0,3 a 0,8
Bolivia	2.567	137 (59,3)	5,3	4,5 a 6,2
Brasil	1.598	5 (2,2)	0,3	0,04 a 0,6
Chile	799	6 (2,6)	0,8	0,2 a 1,3
Paraguay	494	5 (2,2)	1,0	0,1 a 1,9
○ Países sin casos positivos: Uruguay, 1.498.				
Europa	6.867	1 (0,4)	0,01	- 0,01 a 0,04
España	6.867	1 (0,4)	0,01	- 0,01 a 0,04
Población total	39.864	231 (100)	0,6	0,5 a 0,7

P1: 2006-2010; P2:2011-2015; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

La prevalencia global observada fue del 0,6% (IC95%: 0,5 a 0,65) y las prevalencias entre los nativos americanos y europeos fueron del 0,7% y del 0,01%, respectivamente ($\chi^2= 45,9538$ $p < 0,0001$). La comparación de las

prevalencias detectadas en las subregiones de las Américas demostró la existencia de diferencias significativas, siendo más común en América Central que en el resto subregiones de procedencia (Tabla R.4):

- **América Central frente a América del Norte:** prevalencias de 2,2% frente a 0,2% ($\chi^2= 9,1762$ $p= 0,002452$).
- **América Central frente a Las Antillas:** prevalencias de 2,2% frente a 0,1% ($\chi^2= 13,9566$ $p= 0,000187$).
- **América Central frente a América del Sur:** prevalencias de 2,2% frente a 0,7% ($\chi^2= 22,9871$ $p < 0,00001$).

Sin embargo, en América del Sur hay un grupo de países, los Países del Cono Sur, con prevalencias similares a los de América Central (1,5% frente 2,2%; $\chi^2= 2,0843$ $p= 0,148817$); mientras que los Países Andinos, atendiendo a la prevalencia frente a América Central (0,7% frente 2,2%; $\chi^2= 109,842$ $p < 0,00001$) se asemejan al resto de países del estudio.

El análisis de la prevalencia en relación con el sexo y los grupos etarios de los donantes (Tabla R.5) demostró que la enfermedad de Chagas era más común en las mujeres (1.312; 57,1%) que en los hombres (99; 42,1%) (Z score: 3,0706 $p= 0,00214$), y que significativamente el grupo etario más afectado era el de los 30 a 39 años ($\chi^2= 109,842$ $p < 0,00001$).

Tabla R.5. Donantes de sangre (P1 y P2): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.

Grupos de edad					
20 a 29 años		30 a 39 años		40 o más años	
Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)
9 (3,9)	9 (3,9)	56 (24,2)	119 (51,5)	34 (14,7)	4 (1,7)
18 (7,8)		175 (77,5)		38 (16,4)	

H: hombre; M: mujer; N: número de casos; (%): prevalencia.

La comparación de los resultados de las prevalencias, según el país de origen, tomando como referencia la tasa más alta (Bolivia, 5,3%), demostró la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) con todos los países del estudio (10/13), excepto con Honduras y Nicaragua (Tabla R.6).

Tabla R.6. Donantes de sangre (P1 y P2): análisis comparativo de la prevalencia de los nativos de Bolivia frente a la de otros países.

País	Chagas + / N	Prev %	Análisis	Estadísticos			
				χ^2 dg1	$p < 0,05$	Z score	$p < 0,05$
1 Bolivia	137 / 2.567	5,3	-				
2 Méjico	1 / 521	0,2	1 vs. 2	26,8544	< 0,00001	5,1821	< 0,00001
3 Honduras	13 / 321	4,0	1 vs. 3	1,18668	0,275986	0,9798	0,32708
4 Nicaragua	3 / 132	2,3	1 vs. 4	2,5327	0,111509	1,5482	0,12114
5 Cuba	1 / 750	0,1	1 vs. 5	39,4164	< 0,00001	6,2782	< 0,00001
6 Colombia	16 / 9.660	0,2	1 vs. 6	438,9207	< 0,00001	20,9504	< 0,00001
7 Ecuador	12 / 6.436	0,2	1 vs. 7	299,0923	< 0,00001	17,2943	< 0,00001
8 Perú	2 / 850	0,2	1 vs. 8	42,5884	< 0,00001	6,526	< 0,00001
9 Venezuela	3 / 2.209	0,1	1 vs. 9	112,8795	< 0,00001	10,6245	< 0,00001
10 Argentina	26 / 4.772	0,5	1 vs. 10	176,5019	< 0,00001	13,2854	< 0,00001
11 Brasil	5 / 1.598	0,3	1 vs. 11	75,4905	< 0,00001	8,6885	< 0,00001
12 Chile	6 / 799	0,7	1 vs. 12	30,5039	< 0,00001	5,585	< 0,00001
13 Paraguay	5 / 494	1,0	1 vs. 13	17,5158	0,000028	4,1852	< 0,00001

Chagas +: población con enfermedad de Chagas; N: población estudiada; Prev %: prevalencia; vs.: *versus* = frente a; dg= grados de libertad; $p < 0,05$: significación; Z score: proporción de dos poblaciones

En la siguiente figura se puede observar cómo la “línea de tendencia media móvil” define gráficamente la existencia en Latinoamérica de dos grupos de países endémicos: unos de baja endemicidad, con prevalencias inferiores al 0,3% (Méjico y los Países Andinos), que se localizan en los valles limitados por los picos de prevalencia generados por los países de América Central y los

Países del Cono Sur con prevalencias entre el 0,3% y el 5,3% y con prevalencias subregionales del 2,2% y 5,3%, respectivamente (Tabla R.4; Figura R.4).

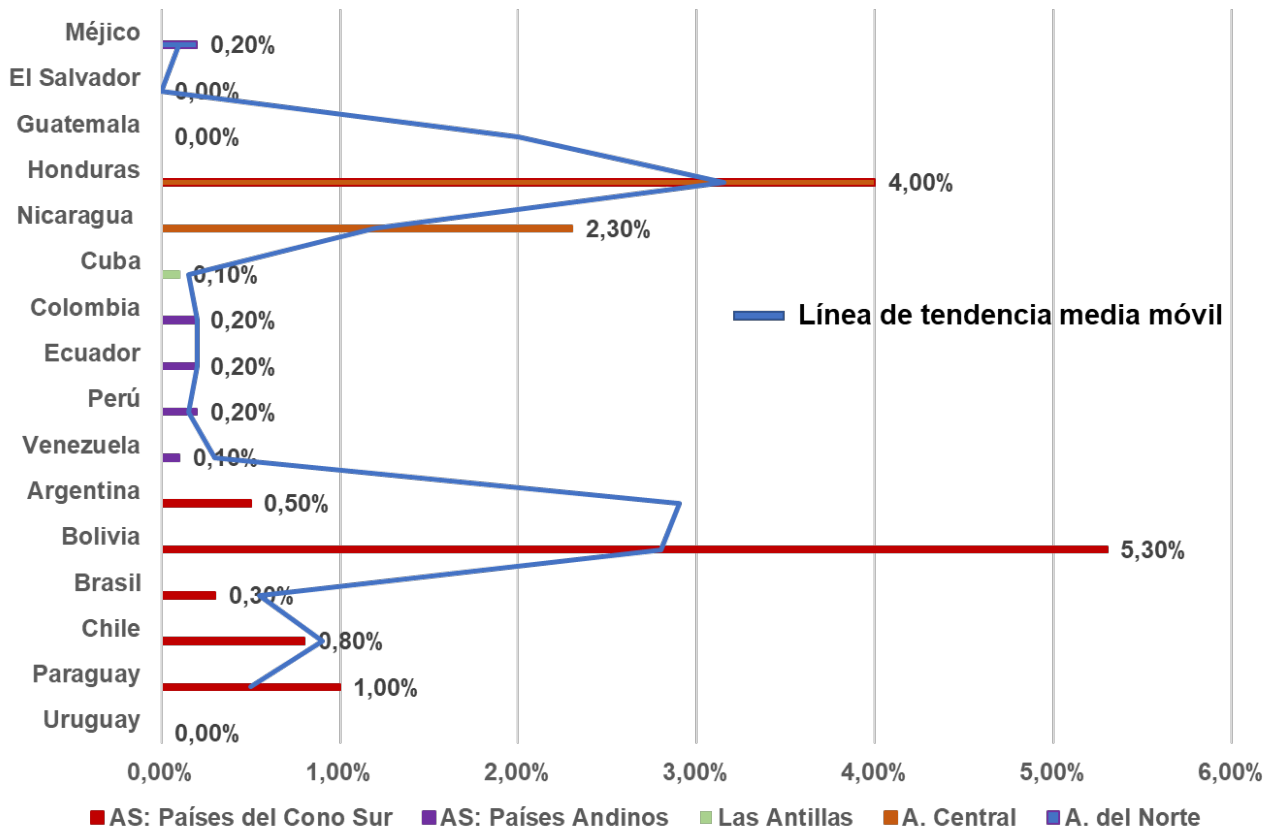


Figura R.4. Donantes de sangre (P1 y P2): prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia móvil.

4.2.1 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de donantes de sangre del periodo 2006-2010 (P1)

Esta cohorte estaba compuesta por 8.112 donantes de sangre, con edades comprendidas entre 24 y 63 años y una edad media de $40,5 \pm 9,5$ años; de los cuales, 5.690 eran hombres (70,1%) y 2.422 mujeres (29,9%) (Tabla R.3). La mayoría de ellos eran latinoamericanos (6.222; 76,7%) y los restantes (1.890; 23,3%) españoles que habían estado más de un mes en áreas endémicas, excepto ocho hijos de mujeres latinoamericanas (Tabla R.7). La prevalencia global detectada fue del 1,02%, siendo significativa la infección entre las mujeres

(1,5%) frente al 0.7% de los hombres ($\chi^2=11,7511$ $p = 0,000608$) (Tablas R.3 y R.6).

El estudio comparativo de las prevalencias detectadas en las diferentes subregiones americanas, demostró que América Central es la que tiene la prevalencia más elevada (1,8%; IC95%; 1,1 a 1,6); hecho relacionado con las prevalencias de Honduras y Nicaragua (Tabla R.7; Figura R.5).

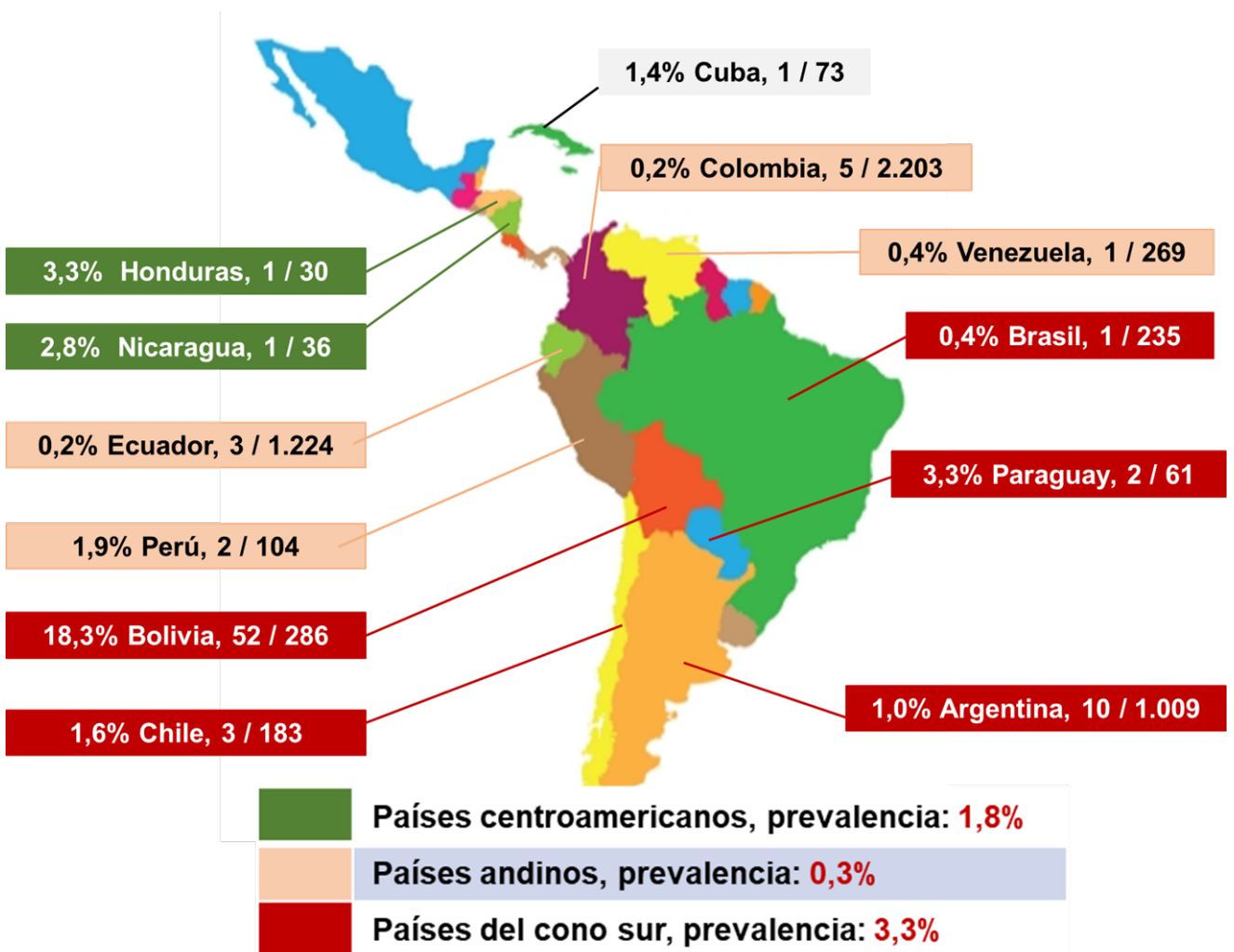


Figura R.5. Donantes de sangre (P1: 2006-2010): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.

Tabla R.7. Donantes de sangre (P1): resultados de los estudios serológicos y prevalencias en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	6.222	82 (98,8)	1,3	1,0 a 1,6
América del Norte	97	0		
○ Países sin casos positivos: Méjico, 97				
América Central	108	2 (0,02)	1,8	- 0,7 a 4,4
Honduras	30	1 (1,2)	3,3	- 3,1 a 9,8
Nicaragua	36	1 (1,2)	2,8	- 2,6 a 8,1
○ Países sin casos positivos: El Salvador, 24; Guatemala, 18				
Las Antillas	134	1 (1,2)	0,7	- 0,7 a 2,2
Cuba	73	1 (1,2)	1,4	- 1,3 a 4,0
○ Países sin casos positivos: República Dominicana, 61				
América del Sur	5.883	79 (95,2)	1,3	1,0 a 1,6
<u>Países Andinos</u>	3.800	11 (13,2)	0,3	0,1 a 0,5
Colombia	2.203	5 (6,0)	0,2	0,03 a 0,4
Ecuador	1.224	3 (3,6)	0,2	- 0,03 a 0,5
Perú	104	2 (2,4)	1,9	- 0,7 a 4,6
Venezuela	269	1 (1,2)	0,4	- 0,4 a 1,1
<u>Países del Cono Sur</u>	2.083	68 (81,9)	3,3	2,5 a 4,0
Argentina	1.009	10 (12,0)	1,0	0,4 a 1,6
Bolivia	286	52 (62,6)	18,2	13,7 a 22,7
Brasil	235	1(1,2)	0,4	- 0,4 a 1,3
Chile	183	3 (3,6)	1,6	- 0,2 a 3,5
Paraguay	61	2 (2,4)	3,3	- 1,2 a 7,7
○ Países sin casos positivos: Uruguay, 269				
Europa	1.890	1 (1,2)	0,05	- 0,05 a 0,16
España	1.890	1 (1,2)	0,05	- 0,05 a 0,16
Población total	8.112	83 (100)	1,02	0,8 a 1,2

P1: 2005-2010; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

No obstante, las diferencias observadas entre las prevalencias de América Central frente a las de las otras subregiones y grupos de países sudamericanos fueron no significativas: América Central - Las Antillas (1,8% frente a 0,7%; $\chi^2= 0,597$ $p= 0,439707$); América Central - América del Sur (1,8% frente a 1,3%; $\chi^2= 0,206$ $p= 0,649914$); América Central - Países Andinos (1,8%

frente 0,3%; $\chi^2= 3,7375$ $p= 0,053205$); América Central – Países del Cono Sur (1,8% frente 3,3%; $\chi^2= 0,6625$ $p= 0,0415672$). Sin embargo, la comparación entre los Países Andinos y los del Cono Sur fue significativa a favor de estos últimos (0,3% frente a 3,3%; $\chi^2= 89,8888$ $p < 0,00001$).

Los países con las prevalencias más elevadas, por orden de frecuencia, fueron Bolivia (18,3%), Honduras (3,3%), Paraguay (3,3%), Nicaragua (2,8%), Perú (1,9%) y Chile (1,6%); dos de ellos centroamericanos y los restantes sudamericanos. Es significativo señalar que Bolivia, Chile y Paraguay forman parte de los Países del Cono Sur y que la prevalencia media de estos países frente a los de América Central es de 3,3% y 1,8%, respectivamente (Tabla R.7); lo que permite determinar que la enfermedad de Chagas se asocia ($\chi^2= 8,4732$ $p= 0,003604$), en esta cohorte, preferentemente a población boliviana, chilena y paraguaya (Tabla R.7; Figuras R.5 y R.6).

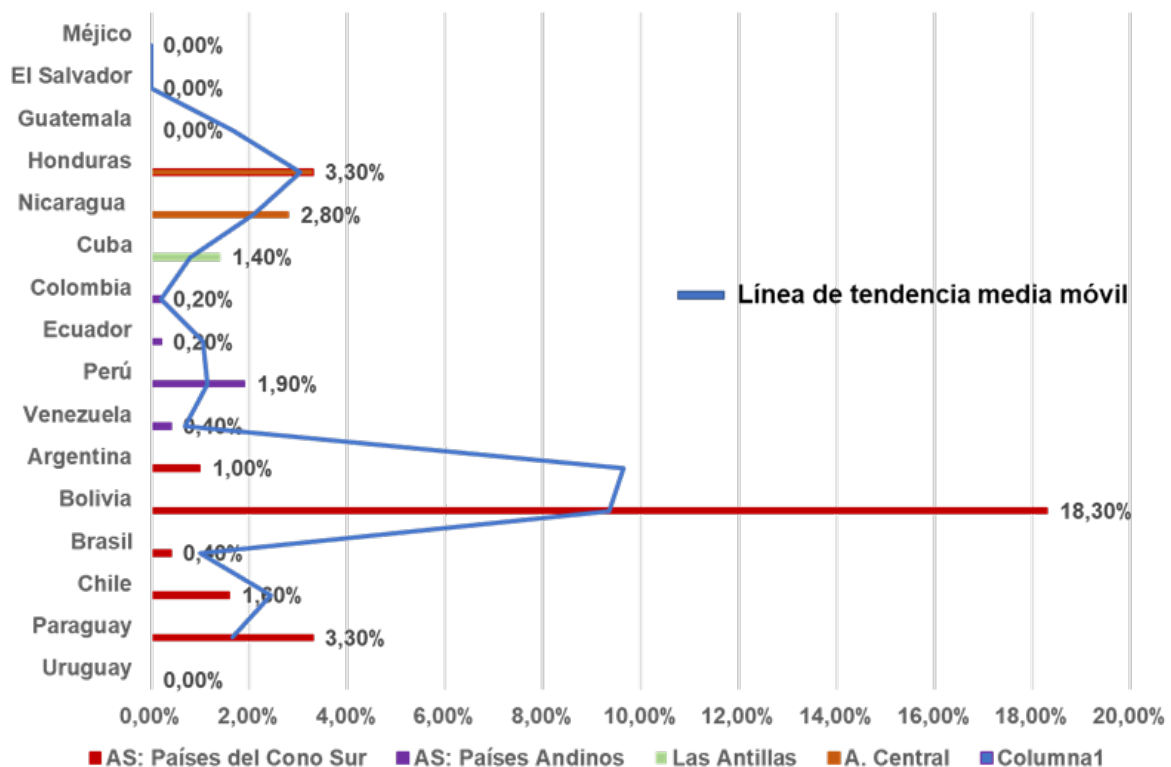


Figura R.6. Donantes de sangre (P1): prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil

En la Figura R.6 puede observarse cómo la “línea de tendencia media móvil” delimita, gráficamente, dos situaciones epidemiológicas diferentes en la Región de las Américas. Una son los Países Andinos, de baja endemicidad (valle), con prevalencias inferiores al 1%, excepto Perú; la otra con prevalencias entre el 2,8% y 18,3%, y prevalencias regionales del 1,8% y 3,3% (picos) para América Central y Países del Cono Sur, respectivamente.

Los 83 casos diagnosticados pudieron relacionarse con las divisiones administrativas geopolíticas de los países correspondientes; incluidos los casos de un cubano y un español que presumiblemente adquirieron la enfermedad en los Estados de Miranda (Venezuela) y Chiapas (Méjico), respectivamente, donde habían estado trabajando (Tabla R.8).

El análisis de los resultados del estudio de prevalencia con los obtenidos en la encuesta epidemiológica, en relación con las divisiones administrativas de cada país, y su relación con la ecorregión sudamericana del Gran Chaco (Tabla R.8), demostró que los países que la conforman (Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay) tienen significativamente prevalencias más elevadas que los restantes países del estudio: 4,0% (65/1.591) frente al 0,4% (18/4.930), respectivamente ($\chi^2= 132,4873$ $p < 0,00001$). El estadígrafo *Z score*, permitió constatar que únicamente en el caso de los donantes de sangre bolivianos seropositivos (41/52; 78,8%), relacionados con Departamentos del Gran Chaco, existía asociación entre las variables enfermedad de Chagas – área geográfica (Z score= 5,8835 $p < 0,00001$) frente a Argentina (Z score= 1,7889 $p= 0,7346$).

El análisis de la prevalencia en relación con el sexo y los grupos etarios demostró que la enfermedad de Chagas en esta cohorte es más común en los hombres (53/83; 63,8%) que en las mujeres (30/83; 36,2%) (Z score= 3,0503 $p= 0,00036$), y que significativamente el grupo etario más afectado es el de los 30 a 39 años ($\chi^2= 7,311$ $p= 0,006853$) (Tabla R.9).

Tabla R.8. Donantes de sangre (P1): prevalencias detectadas y lugares estimados de adquisición de la infección por *T. cruzi*.

Región de la OMS Subregión y países	Casos	Prevalencia %	Lugar estimado de la infección (nº de casos)
América	82 / 6.223	1,3	
América Central			
Honduras	1 / 30	3,3	Departamento de Yoro (1)
Nicaragua	1 / 36	2,8	Departamento Managua (1)
Las Antillas			
Cuba	1 / 73	1,4	Venezuela - Estado de Miranda (1)
América del Sur			
Países Andinos			
Colombia	5 / 2.203	0,2	Departamentos de Arauca (1), Atlántico (1), Boyacá (1), Casanare (1) y Santander (1)
Ecuador	3 / 1.224	0,2	Provincias de El Oro (1), Esmeraldas (1) y Guayas (1)
Perú	2 / 104	1,9	Departamento de Tacna (2)
Venezuela	1 / 269	0,4	Estado de Miranda (1)
Países del Cono Sur			
Argentina	10 / 1.009	1,0	Provincias de Córdoba (2) , La Rioja (2) , Misiones (2), Salta (2) , San Juan (1) y Tucumán (1)
Bolivia	52 / 286	18,3	Departamentos de Beni (1), Chuquisaca (9) , Cochabamba (7), La Paz (1), Oruro (1), Potosí (1) Santa Cruz (25) y Tarija (7)
Brasil	1 / 275	0,4	Estado de Minas Gerais (1)
Chile	3 / 183	1,6	Regiones de Antofagasta (1), Libertador General Bernardo O'Higgins (1) y Tarapacá (1)
Paraguay	2 / 61	3,3	Departamentos de Alto Paraná (1) y San Pedro (1)
Europa			
España	1 / 1.890	0,05	Méjico – Estado de Chiapas (1)
Población total	83	1,02	-

En rojo: provincias y departamentos pertenecientes a la Región del Gran Chaco

Tabla R.9. Donantes de sangre (P1): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.

Grupos de edad					
20 a 29 años		30 a 39 años		≥ 40 años	
Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)	Hombre N (%)	Mujer N (%)
4 (4,8)	9 (10,8)	15 (18,1)	20 (24,1)	34 (40,0)	1 (1,1)
13 (15,7)		35 (42,2)		35 (42,2)	

Otros datos de interés observados en la encuesta realizada a los donantes de sangre son los siguientes:

- **Medio rural - medio urbano y tipo de vivienda:** el 66,3% (55/83) habían vivido siempre o temporalmente en medio rural, durante su estancia en América, lo que demuestra la existencia de una asociación ($\chi^2= 17,56663$ $p= 0,00028$; Z score= 4,1921 $p < 0,00001$) entre el medio rural y la transmisión de la enfermedad de Chagas. El 63,9% (53/83) habían vivido un tiempo en casas de adobe y techo de palma o similares “ranchito chagásico” frente al 36,1% (30/83), relación ($\chi^2= 12,747$ $p= 0,000357$; Z score: 3,5703 $p= 0,00036$) que demuestra la asociación entre la enfermedad y las viviendas precarias.
- **Conocimiento sobre los vectores:** el 97,6% (81/83) conocían la existencia de los triatominos ($\chi^2= 150,3855$ $p < 0,00001$; Z score= 12,2632 $p < 0,00001$).
- **Conocimiento de la enfermedad de Chagas:** el 75,9% (68/83) conocían la existencia de la enfermedad de Chagas ($\chi^2= 67,6867$ $p < 0,00001$; Z score= 8,2272 $p < 0,00001$) y el 31,3% (26/83) tenían antecedentes familiares ($\chi^2= 23,1566$ $p < 0,00001$; Z score= - 4,8121 $p < 0,00001$).
- **Otros datos:** i) el 18,1% (15/83) habían recibido transfusiones de sangre en el país de origen o en un país endémico, como le sucedió al trabajador cubano en Venezuela, ($\chi^2= 67,6867$ $p < 0,00001$; Z score= - 8,2272 $p <$

0,00001); ii) el 7,2% (6/83) referían signos/síntomas compatibles con la enfermedad de Chagas (palpitaciones y cansancio, 4; constipación, 2) ($\chi^2= 121,4699$ $p < 0,00001$; Z score= $-11,0213$ $p < 0,00001$). Ambas covariables fueron independientes.

4.2.2 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de donantes de sangre del periodo 2011-2015 (P2)

En esta cohorte están incluidas 31.752 personas presuntamente sanas, con edades comprendidas entre 24 y 59 años y una edad media de $41,8 \pm 6,5$ años; de las cuales, 20.922 eran hombres (65,9%) y 10.830 mujeres (34,1%) (Tabla R.3). La mayoría eran latinoamericanos (26.774; 84,3%) y los restantes (4.977; 15,7%) españoles. La prevalencia global detectada fue del 0,5% y varió entre el 0,5% y 0% de las Américas y Europa, respectivamente (Tabla R.10); siendo significativas las diferencias observadas entre los hombres (0,2%) y las mujeres (1,0%) ($\chi^2= 93,1059$ $p < 0,00001$) (Tablas R.3).

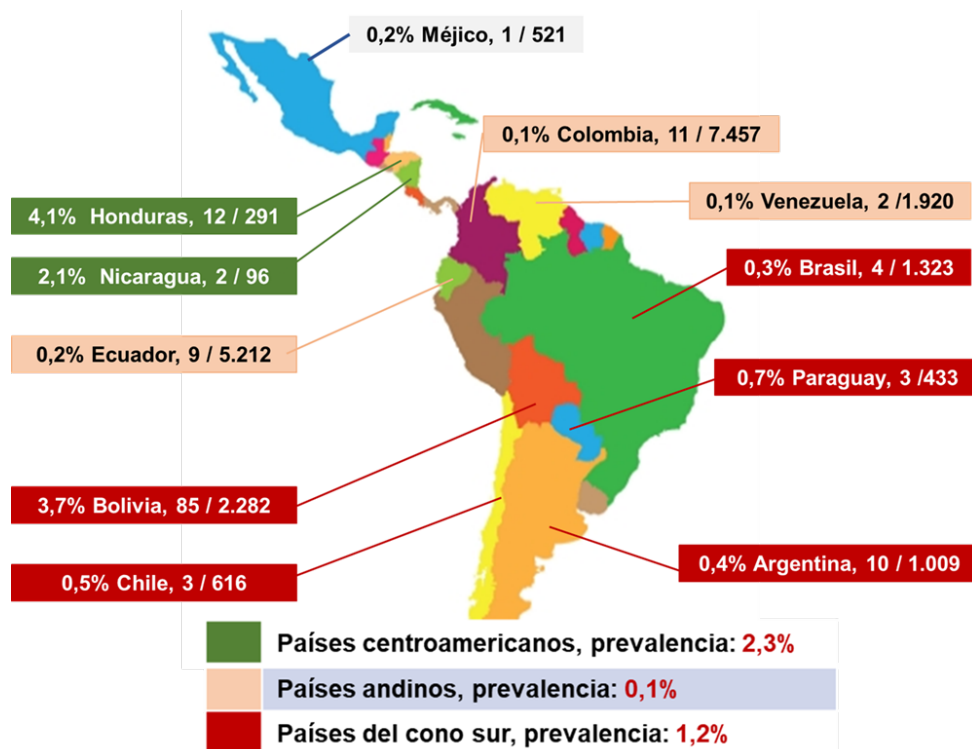


Figura R.7. Donantes de sangre (P2: 2011-2015): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.

El análisis de las prevalencias detectadas en las diferentes subregiones americanas demostró que América Central es la que tiene la prevalencia más elevada (2,3%), hecho relacionado con los datos de Honduras y Nicaragua (Tabla R.10; Figuras R.7 y R.8).

Tabla R.10. Donantes de sangre (P2): resultados del cribado serológico y prevalencias observadas en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	26.774	148 (100)	0,5	0,5 a 0,6
América del Norte	424	1 (0,7)	0,2	- 0,2 a 0,7
Méjico	424	1	0,2	- 0,2 a 0,7
América Central	615	14 (9,4)	2,3	1,1 a 3,5
Honduras	291	12 (8,1)	4,1	1,8 a 6,4
Nicaragua	96	2 (1,3)	2,1	- 0,8 a 4,9
○ Países sin casos positivos: Belice, 1; Costa Rica, 43; El Salvador, 76; Guatemala, 62; Panamá, 46				
Las Antillas	735	0		
○ Países sin casos positivos: Bahamas, 3; Cuba, 677; Dominica, 1; Granada, 6; Haití, 3; Jamaica, 2; República Dominicana, 43				
América del Sur	25.000	133 (89,9)	0,5	0,4 a 0,6
<u>Países Andinos</u>	15.355	22 (14,9)	0,1	0,1 a 0,2
Colombia	7.457	11 (7,4)	0,1	0,1 a 0,2
Ecuador	5.212	9 (6,1)	0,2	0,1 a 0,3
Venezuela	1.940	2 (1,3)	0,1	- 0,04 a 0,2
○ Países sin casos positivos: Perú, 746				
<u>Países del Cono Sur</u>	9.646	111 (75,0)	1,2	0,9 a 1,4
Argentina	3.763	16 (10,8)	0,4	0,2 a 0,6
Bolivia	2.282	85 (57,4)	3,7	2,9 a 4,5
Brasil	1.323	4 (2,7)	0,3	0,1 a 0,3
Chile	616	3 (2,0)	0,5	- 0,1 a 1,0
Paraguay	433	3 (2,0)	0,7	- 0,1 a 1,5
○ Países sin casos positivos: Uruguay, 1.229				
Europa	4.977	0		
○ Países sin casos positivos: España, 4.977				
Población total	31.752	148 (100)	0,5	0,4 a 0,5

P2: 2011-2015; OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

Se observaron diferencias significativas con los datos de América del Central frente a los de América Norte (2,3% frente a 0,4%; $\chi^2= 7,199$ $p < 0,007295$), con los América del Sur (2,3% frente a 0,5%; $\chi^2= 31,1872$ $p < 0,00001$), con los de los Países Andinos (2,3% frente a 0,1%; $\chi^2= 117,4598$ $p < 0,00001$) y con los del Cono Sur (2,3% frente a 1,2%; $\chi^2= 5,793$ $p= 0,01609$); lo que demuestra que en esta cohorte la enfermedad de Chagas se asocia significativamente con las poblaciones hondureñas y nicaragüenses (2,3% de prevalencia en población centroamericana frente al 0,5% del resto de la población americana: $\chi^2= 33,1594$ $p < 0,00001$).

El análisis de la prevalencia en relación con el sexo y los grupos etarios de los donantes (Tabla R.11), demostró que la enfermedad de Chagas en esta cohorte es más común en las mujeres (106/148; 71,6%) que en los hombres (42/148; 28,4%) (*Z score*: 3,0503 $p= 0,00036$), y que los grupos etarios con más afectados son los que tienen ≥ 30 años (*Z score*: 15,7289 $p < 0,00001$).

Tabla R.11. Donantes de sangre (P2): prevalencias en relación con los grupos etarios y el sexo.

Grupos de edad					
20 a 29 años		30 a 39 años		≥ 40 años	
Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
5 (3,4)		41 (27,7)	99 (66,9)		3 (2,0)
5 (3,4)		140 (96,4)		3 (2,0)	

N: número de casos.

La representación gráfica de los resultados de las prevalencias obtenidas en esta cohorte (Tabla R.9) muestra la existencia en América de dos áreas geográficas distintas, los Países Mesoamericanos y los del Cono Sur con prevalencias del 2,3% y del 1,2%, respectivamente, que dan lugar a los “picos”

de la “línea de tendencia media móvil” que delimitan el “valle” de los Países Andinos, de baja endemicidad, con prevalencia del 0,1% (Figura R.8).

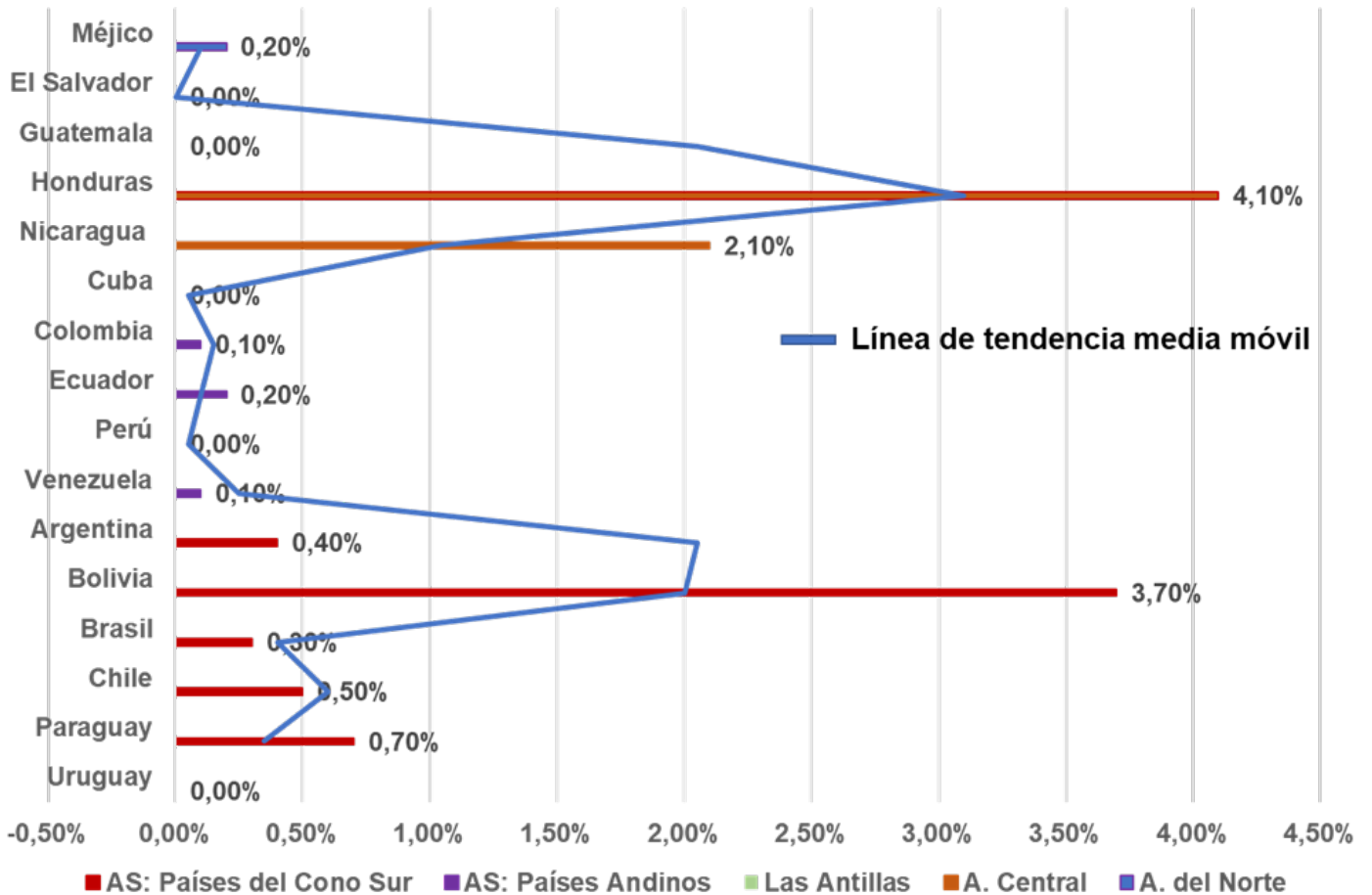


Figura R.8. Donantes de sangre (P2): prevalencias observadas Latinoamérica en relación los países de procedencia y línea de tendencia móvil.

4.2.3 Estudio comparativo de las prevalencias de ambos periodos

El análisis comparativo de los resultados de las prevalencias obtenidas en los periodos P1 (2006-2010) y P2 (2011-2015), demostró que globalmente la prevalencia de la enfermedad fue más común en la población P1 (1,02%) que en P2 (0,5%) ($\chi^2= 34,8033 p < 0,00001$).

La comparación entre ambos periodos y las subregiones americanas puso de manifiesto dos situaciones epidemiológicas diferentes:

- La ausencia de diferencias entre las poblaciones procedentes de América Central (P1: 1,8% frente a P2: 2,3%; $Z\ score = -0,2766$ $p = 0,77984$).
- La existencia de diferencias significativas en América del Sur (P1: 1,3% frente a P2: 0,5%; $Z\ score = 6,777$ $p < 0,00001$), debida a las prevalencias de dos países del Cono Sur (Argentina, Bolivia) (Tabla R.12; Figura R. 9).

Tabla R.12. Donantes de sangre: estudio comparativo de las prevalencias observadas en los periodos P1 y P2.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Periodo 1 + / N	P %	Periodo 2 + / N	P %	Z score	Significación ($p < 0,05$)
América	82 / 6.222	1,3	148 / 26.774	0,5	6,5345	< 0,00001
América del Norte	0 / 97	0	1 / 424	0,4	- 0,14788	0,66122
Méjico	0 / 97	0	1 / 424	0,4		
América Central	2 / 108	1,8	14 / 615	2,3	- 0,2766	0,77948
Honduras	1 / 30	3,3	12 / 291	4,1	- 0,2091	0,83366
Nicaragua	1 / 36	2,8	2 / 96	2,1	0,2384	0,81034
Las Antillas	1 / 134	0,7	0 / 735	0	2,3434	0,01928
Cuba	1 / 73	1,4	0 / 677	0	3,0474	0,00228
América del Sur	79 / 5.883	1,3	133 / 25.000	0,5	6,777	< 0,00001
<u>Países Andinos</u>	11 / 3.800	0,3	22 / 15.355	0,1	1,9457	0,05118
Colombia	5 / 2.203	0,2	11 / 7.457	0,1	0,8057	0,41794
Ecuador	3 / 1.224	0,2	9 / 5.217	0,2	0,53	0,59612
Perú	2 / 104	1,9	0 / 746	0	3,7921	0,00016
Venezuela	1 / 269	0,4	2 / 1.940	0,1	1,1213	0,26273
<u>Países del Cono Sur</u>	68 / 2.083	3,3	111 / 9.646	1,2	7,1366	< 0,00001
Argentina	10 / 1.009	1,0	16 / 3.763	0,4	2,1684	0,03
Bolivia	52 / 286	18,3	85 / 2.282	3,7	10,2557	< 0,00001
Brasil	1 / 235	0,4	4 / 1.323	0,3	-0,1172	0,90448
Chile	3 / 183	1,6	3 / 616	0,5	1,5855	0,11184
Paraguay	2 / 61	3,3	3 / 433	0,7	1,889	0,05876
Europa	1 / 1.890	0,05	0 / 4.977	0	1,6229	0,10524
España	1 / 1.890	0,05	0 / 4.977	0	1,6229	0,10524
Población total	83 / 8.112	1,02	148 / 31.752	0,5	5,8994	< 0,00001

+: casos positivos; N: población estudiada; P %: prevalencia.

Es decir, que en ambos periodos no se observaron diferencias significativas en las prevalencias detectadas en los países de procedencia de los

donantes latinoamericanos, excepto en los casos de Argentina y Bolivia (Tabla R.12; Figura R. 9).

En la siguiente figura puede observarse el solapamiento de las líneas de tendencia de ambos periodos que describen dos “picos”, que corresponden a los países centro y sudamericanos, que delimitan un “valle” en el que están incluidos los Países Andinos (Figura R.9).

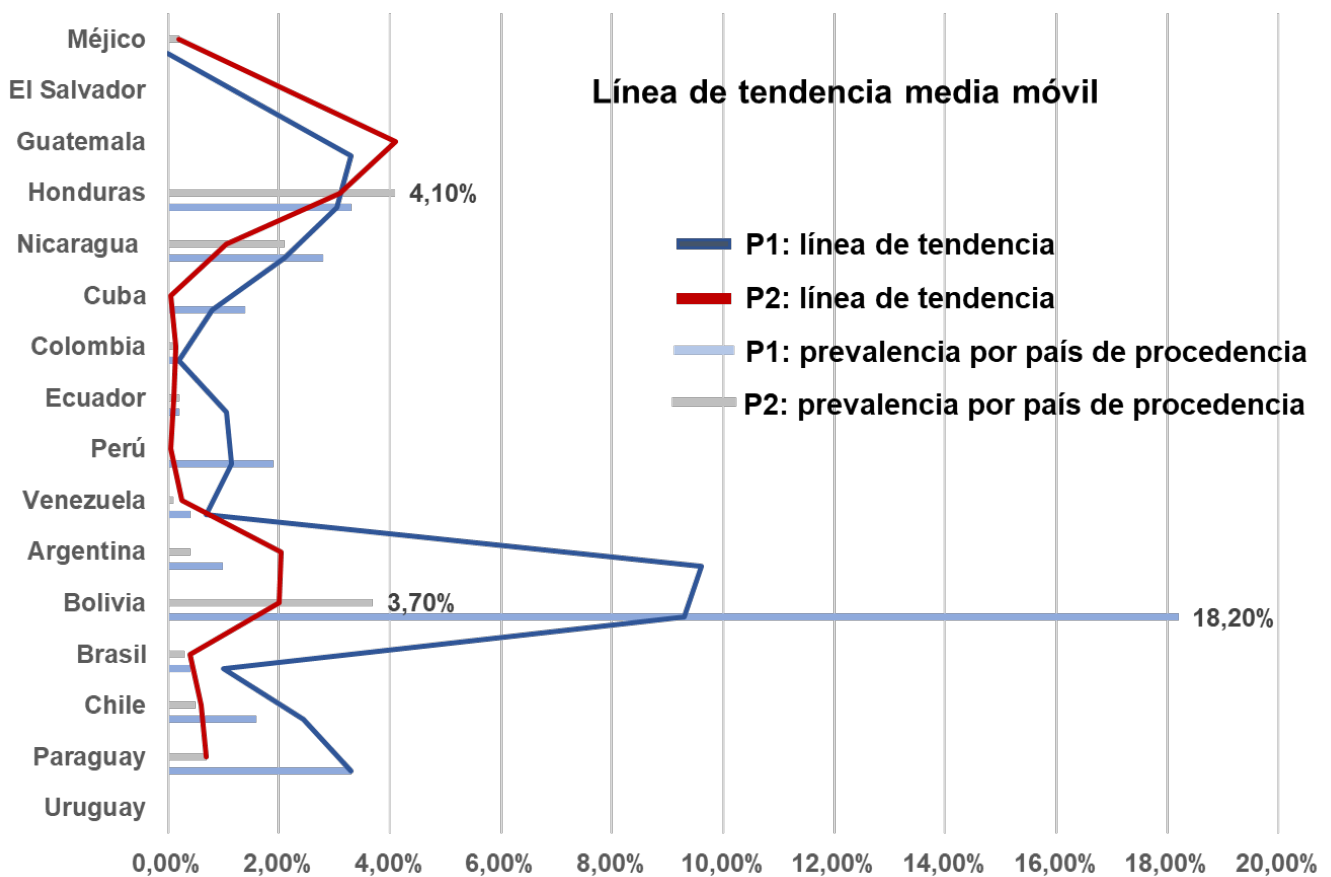


Figura R.9. Donantes de sangre (P1 y P2): estudio comparativo de las prevalencias observadas en Latinoamérica en relación con los países de procedencia y línea de tendencia móvil.

4.3 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas

Esta cohorte incluía a 3.276 mujeres embarazadas (Tablas R.13 y R.10), presuntamente sanas, con edades entre los 15 y 45 años y edad media de $29,7 \pm 7,7$ años. La mayoría de ellas latinoamericanas (3.231; 98,6%) y las restantes europeas (45; 1,4%). La prevalencia global fue del 12,5% (411 casos), correspondiendo uno (2,2%) a una mujer italiana y los restantes (12,7%) a latinoamericanas (Tabla R.13). Las subregiones de las Américas según orden creciente de prevalencia fueron América del Norte (5,7%), América Central (9,8%) y América del Sur (14,2%) (Tabla R.13, Figura R.10).



Figura R.10. Mujeres embarazadas (P1 y P2: 2006-2015): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.

Tabla R.13. Mujeres embarazadas (P1 y P2): resultados de los estudios serológicos y prevalencias observadas en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	3.231	410 (99,8)	12,7	11,5 a 13,8
América del Norte	35	2 (0,49)	5,7	- 2,0 a 13,4
Méjico	35	2 (0,49)	5,7	- 2,0 a 13,4
América Central	153	15 (3,7)	9,8	5,1 a 14,5
El Salvador	18	1 (0,24)	5,6	- 5,0 a 16,1
Guatemala	17	2 (0,49)	11,8	- 3,6 a 27,1
Honduras	77	10 (2,43)	13,0	5,5 a 20,5
Nicaragua	31	2 (0,49)	6,4	- 2,2 a 15,1
○ Países sin casos positivos: Costa Rica, 4; Panamá, 6.				
Las Antillas	13	0		
○ Países sin casos positivos: Cuba, 6; República Dominicana, 7.				
América del Sur	3.030	393 (95,6)	13,0	11,8 a 14,2
<u>Países Andinos</u>	1.387	51 (12,4)	3,7	2,7 a 4,7
Colombia	457	22 (5,35)	4,8	2,9 a 6,8
Ecuador	707	22 (5,35)	3,1	1,8 a 4,4
Perú	85	2 (0,49)	2,4	- 0,9 a 5,6
Venezuela	138	5 (1,22)	3,6	0,5 a 6,7
<u>Países del Cono Sur</u>	1.643	342 (83,2)	20,8	18,9 a 22,8
Argentina	273	38 (9,25)	13,9	9,8 a 18,0
Bolivia	977	258 (63,8)	26,4	23,6 a 29,2
Brasil	128	16 (3,9)	12,5	7,7 a 19,4
Chile	45	4 (0,97)	8,9	0,6 a 17,2
Paraguay	171	25 (6,1)	14,6	9,3 a 19,9
Uruguay	49	1 (0,24)	2,0	- 1,9 a 6,0
Europa	45	1 (0,24)	2,2	- 2,1 a 6,5
Italia	4	1 (0,24)	25,0	- 17,4 a 67,4
○ Países sin casos positivos: España, 37; Rumania, 3; Suiza, 1.				
Población total	3.276	411 (100)	12,5	11,4 a 13,7
OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: intervalo de confianza 95%.				

Las mujeres procedentes de los Países del Cono Sur en su conjunto y las bolivianas, en particular, presentaron las tasas de prevalencia más altas del estudio con valores del 20,2% y 26,4%, respectivamente. El análisis estadístico de las variables cualitativas, resultados del estudio serológico y su relación con las subregiones de las Américas, demostró la existencia de diferencias significativas que indican que la enfermedad de Chagas es más prevalente en las mujeres sudamericanas, especialmente en las de los Países del Cono Sur, que en las procedentes de demás países latinoamericanos; aunque, las diferencias solo fueron significativas con los Países Andinos (Tabla R.12; Figura R.10):

- **América del Sur frente a América del Norte:** prevalencias de 14,2% frente a 5,7% ($\chi^2= 1,6227$ $p= 0,20272$).
- **América del Sur frente a América Central:** prevalencias de 14,2% frente a 9,8% ($\chi^2= 1,3067$ $p= 0,252995$).
- **Países del Cono Sur frente a Países Andinos:** prevalencias de 20,7% frente a 3,2% ($\chi^2= 22,9871$ $p < 0,00001$).

La comparación entre la prevalencia y los grupos etarios de las gestantes (Tabla R.13) demostró la existencia en este grupo poblacional de una asociación entre los grupos etarios de ≥ 30 años y la enfermedad de Chagas (Z score: 7,8827 $p < 0,00001$).

Tabla R.14. Mujeres embarazadas (P1 y P2): prevalencias en relación con los grupos etarios.

Grupos de edad							
<20 años		20 a 29 años		30 a 39 años		≥ 40 años	
N	%	N	%	N	%	N	%
8	1,9	141	34,3	225	54,7	37	9,0
149 mujeres <30 años frente a 262 mujeres ≥ 30 años: Z score: 7,8827 p < 0,00001							

N: número de casos.

La comparación de la prevalencia de Bolivia (26,4% IC95%: 23,6 a 29,3) con la de los restantes países demostró la existencia de diferencias significativas con todos ellos, excepto con Guatemala (11,8% IC95%: - 3,6 a 27,1), con valores de $\chi^2= 1,854$ $p= 0,1732$ (Tabla R.15).

Tabla R.15. Mujeres embarazadas (P1 y P2): análisis comparativo de la prevalencia de los nativos de Bolivia frente a la de otros países.

País	Chagas + / N	P %	Análisis	Estadísticos			
				χ^2 dg1	$p < 0,05$	Z score	$p < 0,05$
1 Bolivia	258 / 977	26,4	-				
2 Méjico	2 / 35	5,7	1 vs. 2	7,579	0,0059	2,753	0,00596
3 El Salvador	1 / 18	5,5	1 vs. 3	3,991	0,0457	1,9978	0,0455
4 Guatemala	2 / 17	11,8	1 vs. 4	1,8548	0,1732	1,3619	0,17384
5 Honduras	10 / 77	13,0	1 vs. 5	6,779	0,0092	2,6037	0,00932
6 Nicaragua	2 / 31	6,4	1 vs. 6	6,251	0,0124	2,5003	0,01242
7 Colombia	22 / 457	4,8	1 vs. 7	92,393	< 0,00001	9,6121	< 0,00001
8 Ecuador	22 / 707	3,1	1 vs. 8	160,576	< 0,00001	12,6718	< 0,00001
9 Perú	2 / 85	2,3	1 vs. 9	24,473	< 0,00001	4,947	< 0,00001
10 Venezuela	5 / 138	3,6	1 vs. 10	34,827	< 0,00001	5,9015	< 0,00001
11 Argentina	38 / 273	13,9	1 vs. 11	18,412	< 0,00001	4,921	< 0,00001
12 Brasil	16 / 128	12,5	1 vs. 12	11,738	0,0006	3,4261	0,0006
13 Chile	4 / 45	8,9	1 vs. 13	6,925	0,0085	2,63316	0,00854
14 Paraguay	25 / 171	14,6	1 vs. 14	10,886	0,0010	3,2994	0,0010
15 Uruguay	1 / 49	2,0	1 vs. 15	14,680	< 0,00001	3,8315	0,00012

Chagas +: población con enfermedad de Chagas; N: población estudiada; P %: prevalencia; vs.: *versus* = frente a; dg= grados de libertad; $p < 0,05$: significación; Z score: proporción de dos poblaciones.

Gráficamente los resultados obtenidos en esta cohorte demuestran la existencia en las Américas de áreas con prevalencias muy diferentes, cuya “línea de tendencia media móvil” determina la aparición de “picos” que coinciden con América Central y los Países del Cono Sur con prevalencias medias entre 9,8% y 14,2%, respectivamente, que delimitan el “valle” de los Países Andinos con una prevalencia media, en esta cohorte, del 3,2% (Tabla R.13; Figura R.11).

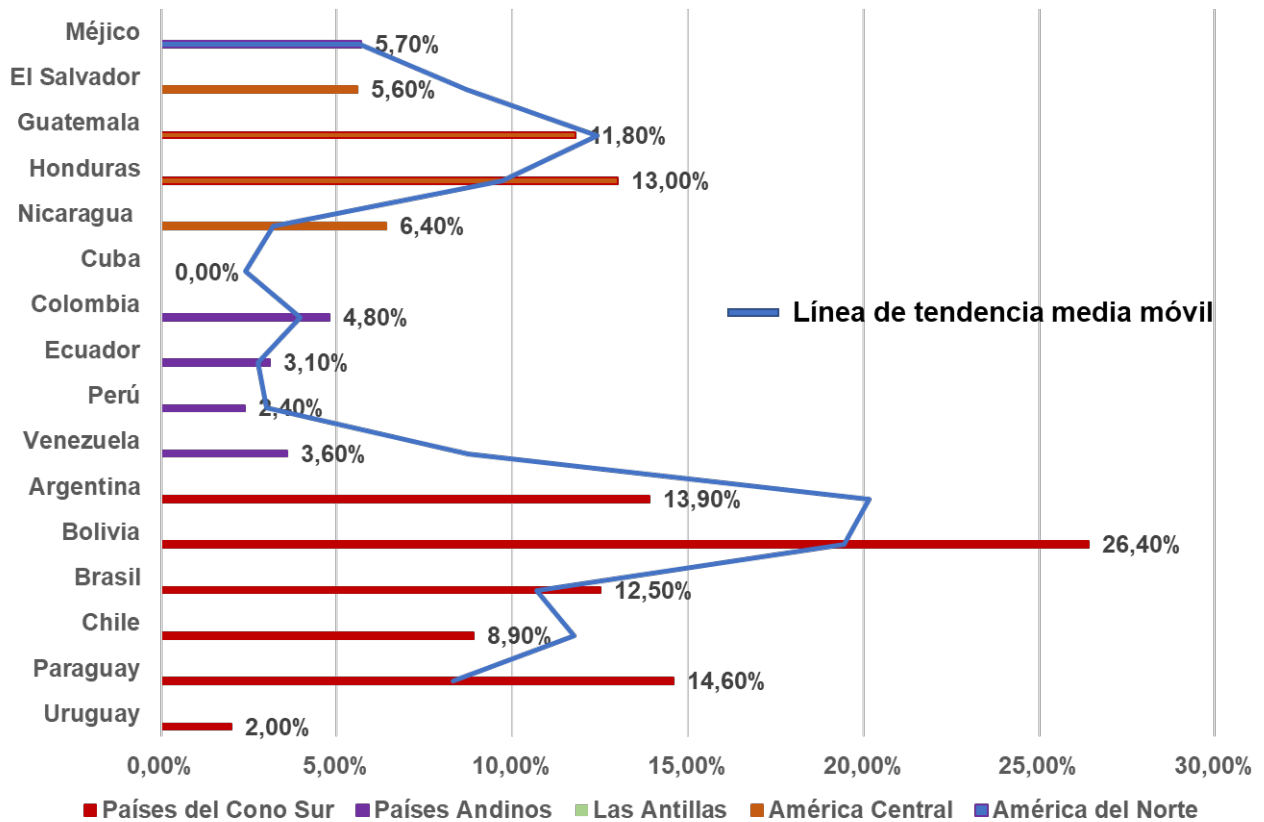


Figura R.11. Mujeres embarazadas (P1 y P2): prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.

4.3.1 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de mujeres embarazadas del periodo 2006-2010 (P1)

En este grupo se incluyen 1.548 mujeres, presuntamente sanas, de 16 a 43 años y con una edad media de $29,5 \pm 5$ años, todas ellas latinoamericanas; de las cuales, 192 (12,4%) eran nulíparas. La prevalencia global encontrada fue del 9,9% (IC95%: 8,4 a 11,4), y las áreas geográficas por orden de prevalencia fueron América del Sur (10,1%), América Central (5,7%) y América del Norte (5,3%) (Tabla R.16; Figura R.12).

Tabla R.16. Mujeres embarazadas (P1: 2006-2010): resultados de los estudios serológicos y prevalencias observadas en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	1.548	153 (100)	9,9	8,4 a 11,4
América del Norte	19	1 (0,6)	5,3	- 4,8 a 15,3
Méjico	19	1 (0,6)	5,3	- 4,8 a 15,3
América Central	70	4 (2,6)	5,7	0,3 a 11,2
Guatemala	11	1 (0,6)	9,1	- 7,9 a 26,1
Honduras	30	2 (1,3)	6,7	- 2,3 a 15,6
Nicaragua	16	1 (0,6)	6,2	- 5,6 a 18,1
○ Países sin casos positivos: Costa Rica, 2; El Salvador, 7; Panamá, 4.				
Las Antillas	0			
América del Sur	1.459	148 (96,7)	10,1	8,6 a 11,7
<u>Países Andinos</u>	629	29 (18,9)	4,6	3,0 a 6,2
Colombia	174	13 (8,5)	7,5	3,6 a 11,4
Ecuador	325	13 (8,5)	4,0	1,9 a 6,1
Perú	51	1 (0,6)	2,0	- 1,8 a 5,8
Venezuela	79	2 (1,3)	2,5	- 0,9 a 6,0
<u>Países del Cono Sur</u>	830	119 (77,8)	14,3	12,0 a 16,7
Argentina	129	21 (13,7)	16,3	9,9 a 22,6
Bolivia	510	72 (47,1)	14,1	11,1 a 17,1
Brasil	55	8 (5,2)	14,5	5,2 a 23,9
Chile	26	2 (1,3)	7,7	- 2,6 a 17,9
Paraguay	82	16 (10,5)	19,5	10,9 a 28,1
○ Países sin casos positivos: Uruguay, 28.				
Europa	0			
Población total	1.548	153 (100)	9,9	8,4 a 11,4

OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

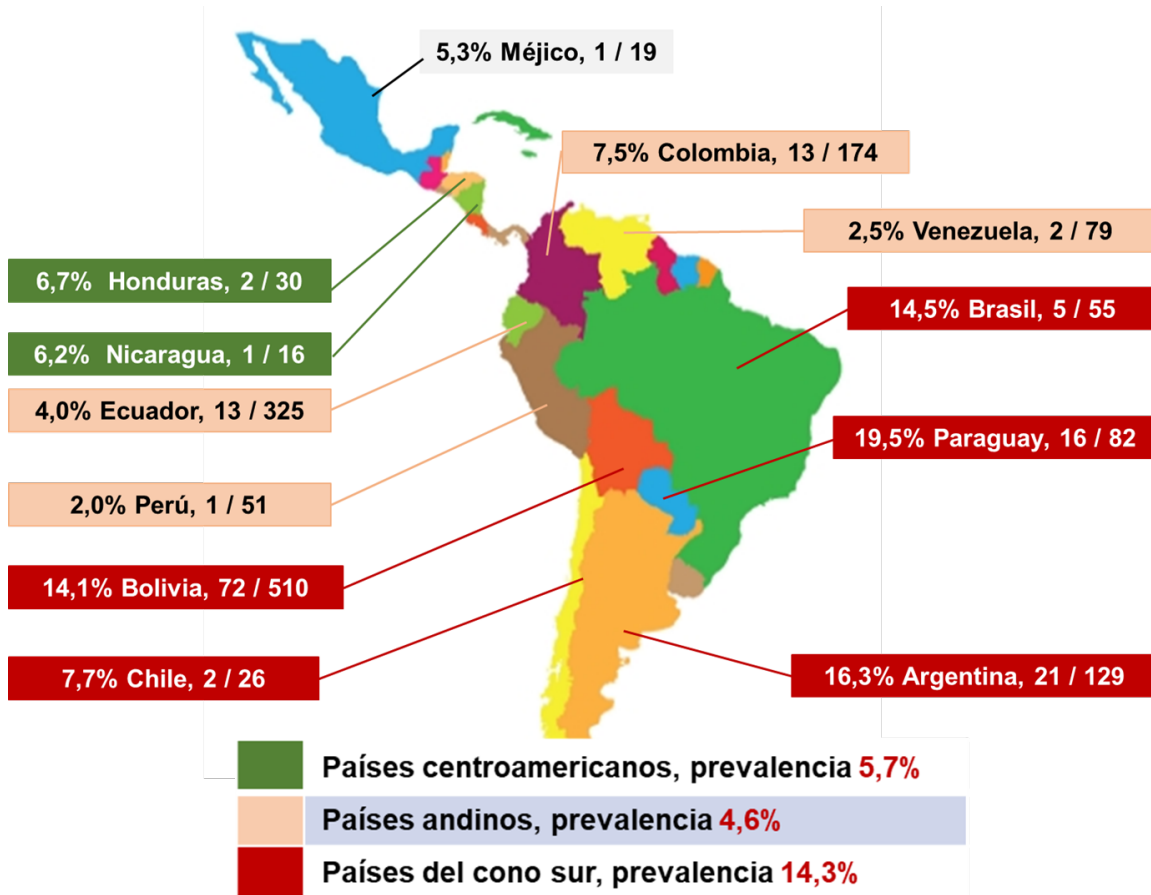


Figura R.12. Mujeres embarazadas (P1): prevalencias observadas en el continente americano, según países y subregiones de procedencia.

El análisis estadístico de las variables cualitativas, resultados del estudio serológico y su relación con las regiones de las Américas, demostró la existencia de diferencias significativas que indican que la enfermedad de Chagas es más prevalente en las mujeres sudamericanas, especialmente en las de los Países del Cono Sur, que en las procedentes de las restantes subregiones del continente (Tabla R.16; Figura R.12):

- **América del Sur frente a América del Norte:** prevalencias de 10,1% frente a 5,3% ($\chi^2= 0,0057$ $p= 0,93963$).
- **América del Sur frente a América Central:** prevalencias de 10,1% frente a 5,7% ($\chi^2= 0,4929$ $p= 0,48264$).
- **Países del Cono Sur frente a Países Andinos:** prevalencias de 14,3% frente a 4,6% ($\chi^2= 37,1419$ $p < 0,00001$).

La relación entre prevalencia y los grupos etarios fue significativa, con los grupos de ≥ 30 años (Z score= 2,1723 $p= 0,03$), cuando se utilizan datos acumulados; sin embargo, cuando se comparan los grupos de mayor prevalencia, las diferencias no son significativas (Z score= 1,1489 $p= 0,25014$) (Tabla R.17).

Tabla R.17. Mujeres embarazadas (P1): prevalencias en relación con los grupos etarios.

Grupos de edad							
<20 años		20 a 29 años		30 a 39 años		≥ 40 años	
N	%	N	%	N	%	N	%
3	2,0	64	41,8	74	48,4	12	7,8
67 <30 años frente a 86 ≥ 30 años Z score: 2,1723; $p= 0,03$ ($p < 0,05$)							
64 de 20 a 29 años frente a 74 de 30 a 39 años Z score: 1,1489; $p = 0,25014$							

N: número de casos.

El análisis de los resultados de los estudios de prevalencia y los de las encuestas, en especial, la relación con las divisiones administrativas de cada país, y su relación con la ecorregión sudamericana del Gran Chaco, demostraron que los países que forman parte de la citada ecorregión (Argentina, Bolivia, Brasil y Paraguay) tienen significativamente prevalencias más elevadas que los demás países de las Américas: 15,1% (117/776) frente a 4,9% (36/731), respectivamente ($\chi^2 = 42,5337$ $p < 0,00001$). El 69,2% (81/117) de las mujeres seropositivas procedentes de los países que integran el Gran Chaco eran naturales o habían vivido en dicha región; lo que supone que el 52,9% (81/153)

de las mujeres embarazadas diagnosticadas estaban relacionadas con el Gran Chaco (Tabla R.18).

Tabla R.18. Mujeres embarazadas (P1): prevalencias detectadas y lugares estimados de adquisición de la infección por *T. cruzi*.

Región de la OMS Subregión y países	Casos	Prevalencia %	Lugar estimado de la infección (nº de casos)
América	153 / 1.507	-	
América del Norte	1 / 19	5,3	
Méjico	1 / 19	5,3	Estado de Chiapas (1)
América del Centro	4 / 57	7,0	
Guatemala	1 / 11	9,1	Departamento de Chiquimula (1)
Honduras	2 / 30	6,7	Departamento de Yoro (1)
Nicaragua	1 / 16	6,2	Departamento de Managua (1)
América del Sur	148 / 1.431	10,3	
○ Países Andinos			
Colombia	13 / 174	7,5	Departamentos de Arauca (2), Atlántico (3), Boyacá (2), Casanare (4) y Santander (2)
Ecuador	13 / 325	4,0	Provincias de El Oro (1), Esmeraldas (1) y Guayas (1)
Perú	1 / 51	2,0	Departamento de Tacna (1)
Venezuela	2 / 79	2,5	Estado de Miranda (2)
○ Países del Cono Sur			
Argentina	21 / 129	16,3	Provincias de Buenos Aires (2), Córdoba (4) , La Rioja (3) , Misiones (4), Salta (7) , Santiago del Estero (1)
Bolivia	72 / 510	14,1	Departamentos de Beni (1), Chuquisaca (13) , Cochabamba (15), La Paz (1), Santa Cruz (24) y Tarija (18)
Brasil	8 / 55	14,5	Estados de Goiás (1), Mato Grosso (1) , Mato Grosso do Sul (3) , Minas Gerais (2) y Paraná (1)
Chile	2 / 26	7,7	Regiones de Antofagasta (1) y Libertador Gen. Bernardo O'Higgins (1)
Paraguay	16 / 82	19,5	Departamentos de Alto Paraguay (1) , Alto Paraná (1), Boquerón (3) , Caaguazú (1), La Cordillera (4), Paraguarí (3) y Presidente Hayes (3)
Población total	153 / 1.507	-	

En rojo: provincias y departamentos pertenecientes a la Región del Gran Chaco

En el 76,4% (55/72) de las mujeres bolivianas, y en el 71,4% (15/21) de las mujeres argentinas, relacionadas con Departamentos o Provincias del Gran

Chaco, se pudo demostrar la asociación entre las variables enfermedad de Chagas – área geográfica con valores *Z score* de 6,3333 ($p < 0,00001$) y 2,7775 ($p = 0,00554$), respectivamente; mientras que, en los otros países la relación entre las variables fue independiente (Brasil *Z score* = 0 $p = 1$; Paraguay *Z score* = 0,7071 $p = 0,4777$).

La comparación de la prevalencia de las nativas bolivianas (14,1%; IC95%: 11,3 a 17,4) con la de los restantes países de procedencia, demostró la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) con los Países Andinos (Tabla R.19).

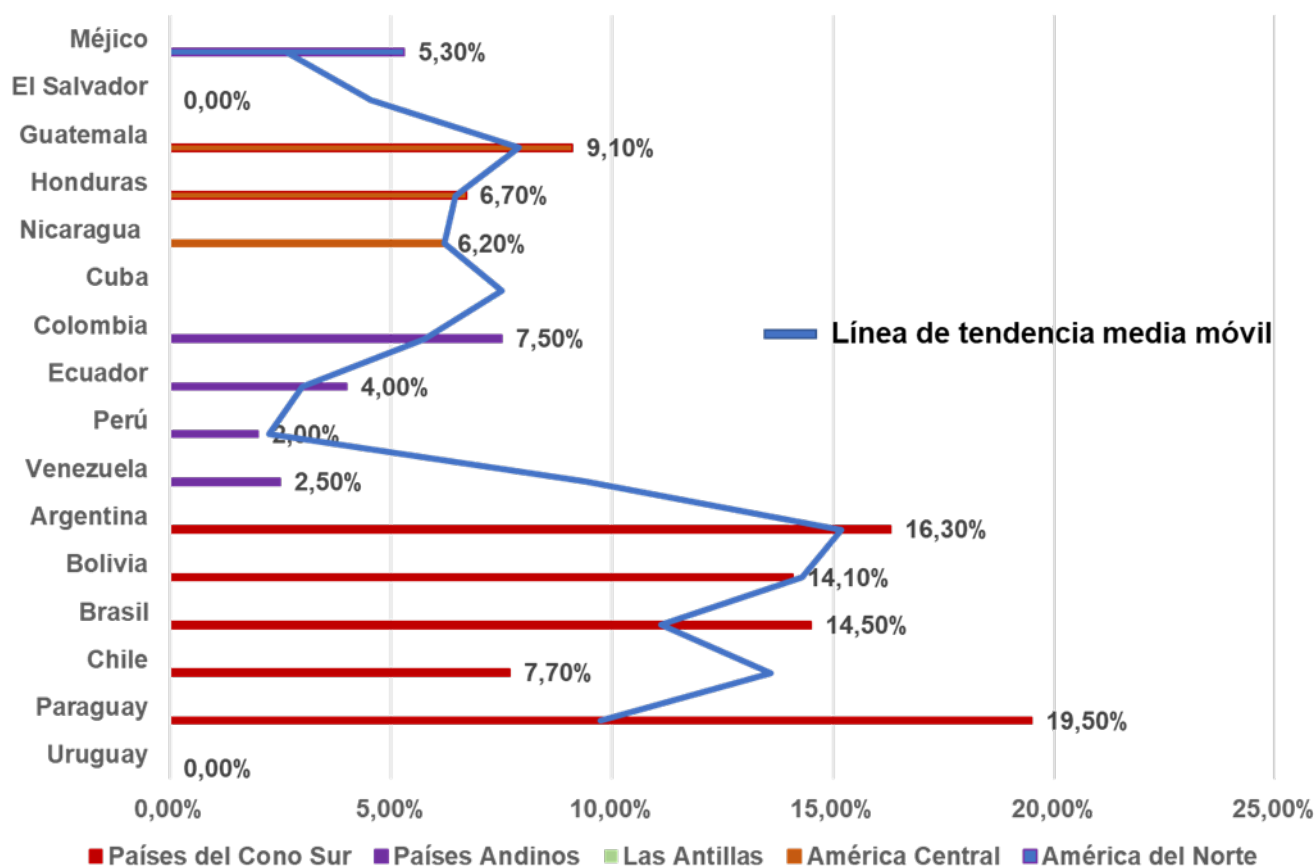
Tabla R.19. Mujeres embarazadas (P1): análisis comparativo de la prevalencia de las nativas de Bolivia frente a las de otros países.

País	Chagas + / N	Prev %	Análisis	Estadísticos			
				χ^2 dg1	$p < 0,05$	Z score	$p < 0,05$
1 Bolivia	72 / 510	14,1	-				
2 Méjico	1 / 19	5,3	1 vs. 2	1,2073	0,271866	1,0988	0,27134
3 Guatemala	1 / 11	9,1	1 vs. 3	0,2258	0,634637	0,4752	0,63122
4 Honduras	2 / 30	6,7	1 vs. 4	1,3301	0,248782	1,1533	0,25014
5 Nicaragua	1 / 16	6,2	1 vs. 5	0,8034	0,370072	0,8963	0,36812
6 Colombia	13 / 174	7,5	1 vs. 6	5,2662	0,021743	2,2948	0,02202
7 Ecuador	13 / 325	4,0	1 vs. 7	22,2238	< 0,00001	4,7142	< 0,00001
8 Perú	1 / 51	2,0	1 vs. 8	6,0535	0,013879	2,4604	0,0139
9 Venezuela	2 / 59	2,5	1 vs. 9	5,3792	0,020378	2,3193	0,02034
10 Argentina	21 / 129	16,3	1 vs. 10	0,3868	0,533997	- 0,6219	0,53526
11 Brasil	8 / 55	14,5	1 vs. 11	0,0075	0,931099	- 0,0865	0,92828
12 Chile	2 / 26	7,7	1 vs. 12	0,8583	0,35422	0,9264	0,35238
13 Paraguay	16 / 82	19,5	1 vs. 13	1,6244	0,202474	- 1,2745	0,20408

Chagas +: población con enfermedad de Chagas; N: población estudiada; Prev %: prevalencia; vs.: *versus* = frente a; dg= grados de libertad; $p < 0,05$: significación; Z score: proporción de dos poblaciones.

La representación gráfica de los resultados obtenidos en esta cohorte, corrobora la existencia en las Américas de áreas con prevalencias muy diferentes, cuya “línea de tendencia media móvil” determina la aparición de

“picos” que coinciden con América Central y los Países del Cono Sur con prevalencias medias entre 5,7% y 14,3%, respectivamente, que delimitan el



“valle” de los Países Andinos con una prevalencia media, en esta cohorte, del 4,6% (Tabla R.16; Figuras R.13).

Figura R.13. Mujeres embarazadas (P1): prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.

Otros datos de interés observados en las encuestas de las mujeres embarazadas seropositivas son los siguientes:

- **Medio rural - medio urbano y tipo de vivienda:** el 88,2 % de las mujeres (135/153) reconocieron haber vivido en su país de origen en el medio rural frente al 11,8% que vivieron en el medio urbano (18/153); lo que demuestra la existencia de una asociación ($\chi^2=$

225,584 $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 13,3769$ $p < 0,00001$) entre el medio rural y la transmisión de la enfermedad de Chagas. El 85,0% (130/153) refirieron haber vivido en viviendas “tipo ranchito chagásico” o similar frente al 15,0% (23/153) que lo hicieron en “casas de obra”, relación ($\chi^2 = 149,6601$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 12,2336$ $p < 0,00001$) que demuestra la asociación entre la enfermedad y las viviendas precarias.

- **Conocimiento sobre los vectores:** el 98,7% (151/153) de las encuestadas decían conocer la existencia de los triatominos frente al 1,3% (2/153) que los desconocían; asociación significativa ($\chi^2 = 294,2092$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 17,0355$ $p < 0,00001$) que guarda relación con el hecho que la mayoría de las mujeres procedían del medio rural, el ecotopo natural de los vectores.
- **Conocimiento de la enfermedad de Chagas:** el 96,7% (148/153) decían conocer la enfermedad frente al 3,3% (5/153) que desconocía su existencia; asociación ($\chi^2 = 267,3072$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 11,0628$; $p < 0,00001$) que guarda relación con el hecho de que las encuestadas eran naturales de áreas endémicas.
- **Otros datos:** el 64,7% (99/153) decían haber sido transfundidas en su país de origen ($\chi^2 = 26,4706$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 5,145$ $p < 0,00001$); el 41,2 % (63/153) y el 33,3% (51/153) de las mujeres referían síntomas cardiológicos ($\chi^2 = 9,5294$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 3,087$ $p = 0,002$) y gastrointestinales ($\chi^2 = 34,0$ $p < 0,00001$; $Z \text{ score} = 5,831$ $p < 0,00001$), respectivamente.

4.3.2 Aspectos epidemiológicos de la cohorte de mujeres embarazadas del periodo 2011-2015 (P2)

En esta cohorte se incluyen 1.728 mujeres embarazadas, presuntamente sanas, la mayoría de ellas (1.683; 97,4%) latinoamericanas y las restantes europeas. La prevalencia global encontrada fue del 14,9% (IC95%: 13,3 a 16,6), variando las prevalencias de las nativas europeas y latinoamericanas entre el

2,2% y el 15,4%, respectivamente. Las áreas geográficas por orden de prevalencia, según el país de origen de las mujeres latinoamericanas, fueron América del Sur (15,6%), América Central (13,3%) y América del Norte (6,3%) (Tabla R.20; Figura R.14).

Tabla R.20. Mujeres embarazadas (P2: 2011-2015): resultados de los estudios serológicos y prevalencias observadas en relación con las regiones de la OMS, subregiones y países.

Regiones de la OMS, subregiones y países	Casos estudiados	Casos Positivos (%)	Prevalencia %	IC 95%
América	1.683	257 (99,6)	15,3	13,6 a 17,1
América del Norte	16	1 (0,4)	6,3	- 5,6 a 18,1
Méjico	16	1 (0,4)	6,3	- 5,6 a 18,1
América Central	83	11 (4,3)	13,3	6,0 a 20,5
El Salvador	11	1 (0,4)	9,1	- 7,9 a 26,1
Guatemala	6	1 (0,4)	16,7	-13,2 a 46,5
Honduras	47	8 (3,1)	17,0	6,3 a 27,8
Nicaragua	15	1 (0,4)	6,7	- 6,0 a 19,3
○ Países con mujeres gestantes, sin casos positivos: Costa Rica, 2; Panamá, 2.				
Las Antillas	13	0		
○ Países con mujeres gestantes, sin casos positivos: Cuba, 6; República Dominicana, 7.				
América del Sur	1.571	245 (95,0)	15,6	13,8 a 17,4
<u>Países Andinos</u>	758	22 (8,5)	2,9	1,7 a 4,1
Colombia	283	9 (3,5)	3,2	1,1 a 5,2
Ecuador	382	9 (3,5)	2,4	0,8 a 3,9
Perú	34	1 (0,4)	2,9	- 2,7 a 8,6
Venezuela	59	3 (1,2)	5,1	- 0,5 a 10,7
<u>Países del Cono Sur</u>	813	223 (86,4)	27,4	24,4 a 30,5
Argentina	144	17 (6,6)	11,8	6,5 a 17,1
Bolivia	467	186 (72,1)	39,8	35,4 a 44,3
Brasil	73	8 (3,1)	11,0	3,8 a 18,1
Chile	19	2 (0,8)	10,5	- 3,3 a 24,3
Paraguay	89	9 (3,5)	10,1	3,8 a 16,4
Uruguay	21	1 (0,4)	4,8	- 4,3 a 13,9
Europa	45 (2,6%)	1 (0,4)	2,2	- 2,1 a 6,5
Italia	4	1 (0,4)	25,0	- 17,4 a 67,4
○ Países con mujeres gestantes, sin casos positivos: España, 37; Rumanía 3; Suiza 1.				
Población total	1.728	258 (100)	14,9	13,3 a 16,6

OMS: Organización Mundial de la Salud; IC95%: Intervalo de confianza 95%.

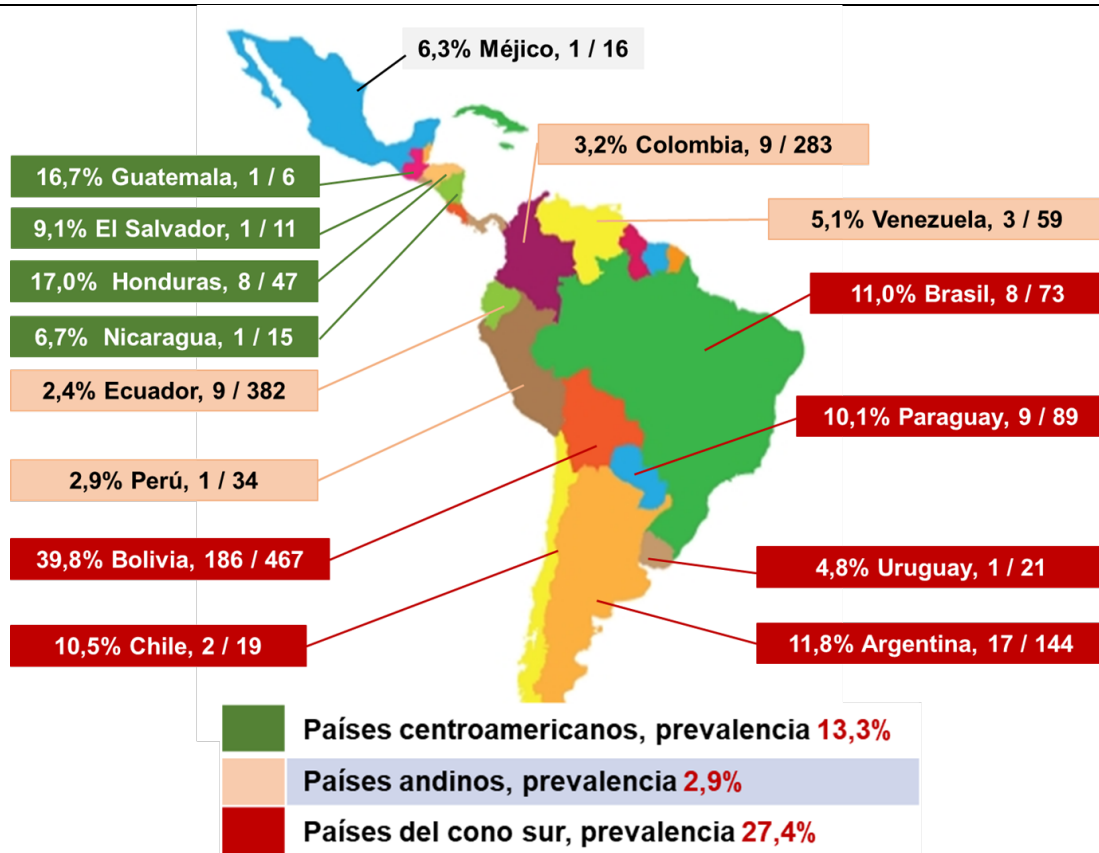


Figura R.14. Mujeres embarazadas (P2): prevalencias observadas en el continente americano según los países y subregiones de procedencia.

El análisis estadístico de las variables cualitativas de los estudios serológicos y su relación con las subregiones de las Américas demostró la independencia de ambas variables, excepto en el caso de América del Sur en que la prevalencia fue más elevada en la zona meridional (Países del Cono Sur):

- **América del Sur frente a América del Norte:** prevalencias de 15,6% frente a 6,3% ($\chi^2= 1,056$ $p= 0,304119$).
- **América del Sur frente a América Central:** prevalencias de 15,6% frente a 13,3% ($\chi^2= 0,3306$ $p= 0,56532$).
- **América de Central frente a América del Norte:** prevalencias de 13,3% a 6,3% ($\chi^2= 0,6176$ $p= 0,431943$).

- **Países del Cono Sur frente a Países Andinos:** prevalencias de 27,4% frente a 2,9% ($\chi^2= 179,2717$ $p < 0,00001$).

La relación entre la prevalencia y los grupos etarios de las gestantes, demostró una asociación entre los grupos etarios de ≥ 30 años y la enfermedad de Chagas (Z score: 13,2068 $p < 0,00001$) (Tabla R.21).

Tabla R.21. Mujeres embarazadas (P2): prevalencias en relación con los grupos etarios.

Grupos de edad							
<20 años		20 a 29 años		30 a 39 años		≥ 40 años	
N	%	N	%	N	%	N	%
5	1,9	49	19,0	159	61,6	45	17,4
54 <30 años frente a 258 ≥ 30 años: Z score: 13,2068 $p < 0,00001$							

La comparación de la prevalencia de Bolivia con la de los restantes países demostró la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) con todos los países, excepto con Guatemala ($\chi^2= 1,33$ $p= 0,25$) (Tabla R.22).

Tabla R.22. Mujeres embarazadas (P2): análisis comparativo de la prevalencia de las nativas de Bolivia frente a las de otros países.

País	Chagas + / N	Prev %	Análisis	Estadígrafos			
				χ^2 dg1	$p < 0,05$	Z score	$p < 0,05$
1 Bolivia	186 / 486	39,8	-				
2 Méjico	1 / 16	6,3	1 vs. 2	7,3516	0,006701	2,7114	0,00672
2 El Salvador	1 / 11	9,1	1 vs. 3	0,48764	0,027226	2,0648	0,0394
4 Guatemala	1 / 6	16,7	1 vs. 4	1,3295	0,248902	1,153	0,25014
5 Honduras	8 / 47	17,0	1 vs. 5	9,4532	0,002108	3,0746	0,00214
6 Nicaragua	1 / 15	6,7	1 vs. 6	6,7309	0,009476	2,5944	0,0096
7 Colombia	22 / 758	3,2	1 vs. 7	279,5181	< 0,00001	11,0911	< 0,00001
8 Ecuador	9 / 383	2,4	1 vs. 8	167,1978	< 0,00001	12,9138	< 0,00001
9 Perú	1 / 34	2,9	1 vs. 9	18,4341	0,000018	4,2935	< 0,00001
10 Venezuela	3 / 59	5,1	1 vs. 10	27,4676	< 0,00001	5,241	< 0,00001
11 Argentina	17 / 144	11,8	1 vs. 11	38,9581	< 0,00001	6,2416	< 0,00001
12 Brasil	8 / 73	11,0	1 vs. 12	22,8582	< 0,00001	8,606	< 0,00001
13 Chile	2 / 19	10,5	1 vs. 13	6,609	0,010146	2,5708	0,01016
14 Paraguay	9 / 89	10,1	1 vs. 14	28,9888	< 0,00001	5,3841	< 0,00001
15 Uruguay	1 / 21	4,8	1 vs. 15	10,4554	0,001223	3,2335	0,00124

Chagas +: población con enfermedad de Chagas; N: población estudiada; Prev %: prevalencia; vs.: *versus* = frente a; dg= grados de libertad; $p < 0,05$: significación; Z score: proporción de dos poblaciones

La representación gráfica de los resultados obtenidos en esta cohorte demuestra la existencia en las Américas de áreas con prevalencias muy diferentes, cuya “línea de tendencia media móvil” describe “picos” que coinciden con América Central y los Países del Cono Sur con prevalencias medias entre 13,2% y 27,4%, respectivamente, que delimitan el “valle” de los Países Andinos con una prevalencia media, en esta cohorte, del 2,9% (Tabla R.19; Figuras R.14 y R.15).

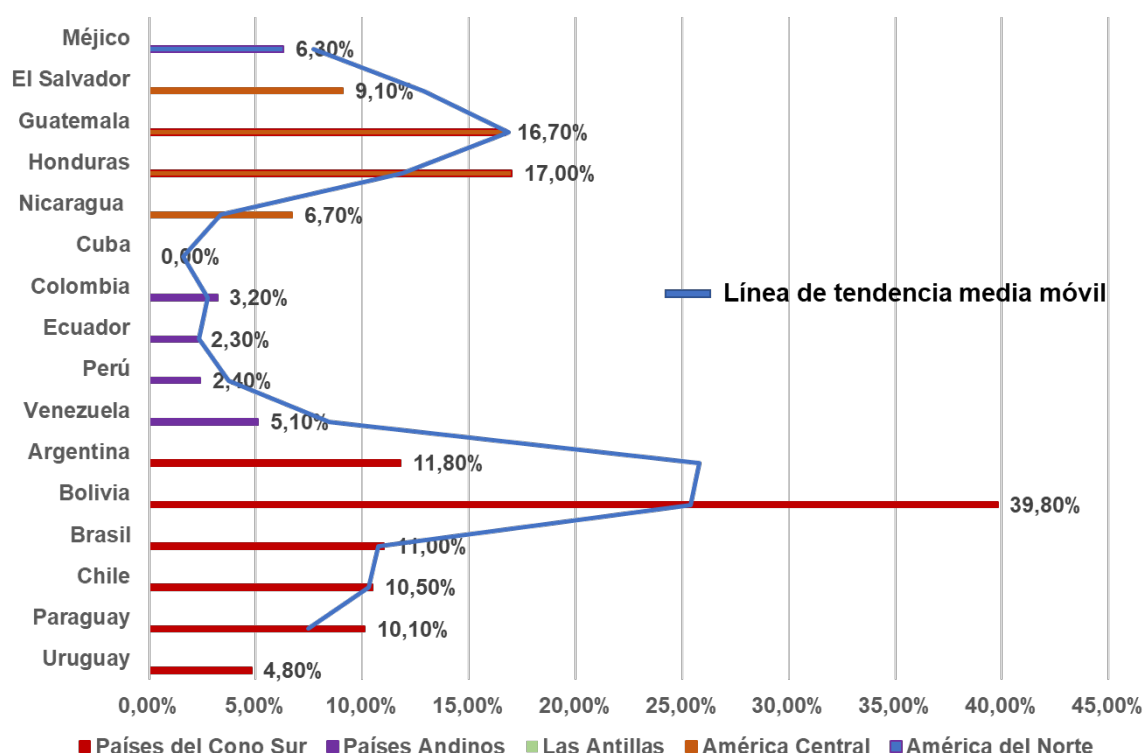


Figura R.15. Mujeres embarazadas (P2): prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y línea de tendencia media móvil.

4.3.3 Estudio comparativo de las prevalencias de ambos periodos

El análisis comparativo de los resultados de las prevalencias obtenidos en los periodos P1 (2006-2010) y P2 (2011-2015), demostró que globalmente la prevalencia de la enfermedad era más común en la población P2 (15,0%) que en P1 (9,9%) ($\chi^2= 19,5088$ $p < 0,00001$) (Tabla R.23).

Tabla R.23. Mujeres embarazadas: estudio comparativo de las prevalencias de los periodos P1 y P2

Regiones de la OMS, subregiones y países	Periodo 1		Periodo 2		Z score	Significación ($p < 0,05$)
	+ / N	Prev (%)	+ / N	Prev (%)		
América	153 / 1.548	9,9	257 / 1.683	15,3	- 4,5954	< 0,00001
América del Norte	1 / 19	5,3	1 / 16	6,3	- 0,1252	0,89656
Méjico	1 / 19	5,3	1 / 16	6,3	- 0,1252	0,89656
América Central	4 / 70	5,7	11 / 83	13,3	- 1,5622	0,11876
El Salvador			1 / 11	9,1		
Guatemala	1 / 11	9,1	1 / 6	16,7	- 0,4633	0,64552
Honduras	2 / 30	6,7	8 / 47	17,0	- 1,3181	0,18684
Nicaragua	1 / 16	6,2	1 / 15	6,7	- 0,0472	0,96012
Las Antillas			0 / 13			
América del Sur	148 / 1.459	10,1	245 / 1.571	15,6	- 4,4625	< 0,00001
<u>Países Andinos</u>	29 / 629	4,6	22 / 778	2,9	1,3415	0,18024
Colombia	13 / 174	7,5	9 / 283	3,2	2,0808	0,03752
Ecuador	13 / 325	4,0	9 / 382	2,4	1,2547	0,2113
Perú	1 / 51	2,0	1 / 34	2,9	- 0,2921	0,77182
Venezuela	2 / 79	2,5	3 / 59	5,1	- 0,794	0,42952
<u>Países del Cono Sur</u>	119 / 830	14,3	223 / 813	27,4	- 6,5351	< 0,00001
Argentina	21 / 129	16,3	17 / 144	11,8	1,0661	0,28462
Bolivia	72 / 510	14,1	186 / 467	39,8	- 9,1062	< 0,00001
Brasil	8 / 55	14,5	8 / 73	11,0	0,6074	0,54186
Chile	2 / 26	7,7	2 / 10	10,5	- 1,0525	0,29372
Paraguay	16 / 82	19,5	9 / 89	10,1	1,7381	0,08186
Uruguay			1 / 21	4,8		
Europa			1 / 45	2,2		
Población total	153 / 1.548	9,9	258 / 1.728	14,9	- 4,3538	< 0,00001

+: casos positivos; N: población estudiada; Prev (%): prevalencia.

La comparación entre ambos periodos puso de manifiesto dos situaciones epidemiológicas diferentes (Tabla R.23):

- La ausencia de diferencias entre las prevalencias de las poblaciones procedentes de América del Norte (P1: 5,3% frente a P2: 6,3%; Z score= -0,1252 $p = 0,89656$), de América Central (P1: 5,7% frente a P2: 13,3%; Z

score= -1,5622 $p= 0,11876$) y de los Países Andinos (P1: 4,6% frente a P2: 2,9%; $Z\ score= 1,3415\ p= 0,18024$).

- La significación de la prevalencia observada en la población procedente de América del Sur (P1: 10,1% frente a P2: 15,6%; $Z\ score= 4,4625\ p < 0,00001$) a expensas fundamentalmente de los Países del Cono Sur (P1: 14,3% frente a P2: 27,4%; $Z\ score= 6,5351\ p < 0,00001$), especialmente de Bolivia.

La representación gráfica de los resultados de la comparación de ambas cohortes demuestra la existencia en las Américas de áreas con prevalencias muy diferentes, delimitadas por sus “líneas de tendencia media móvil” con dos “picos” que coinciden con América Central y los Países del Cono Sur, con prevalencias altas, y un “valle” que corresponde con los Países Andinos, con prevalencias bajas (Tabla R.23; Figuras R.16).

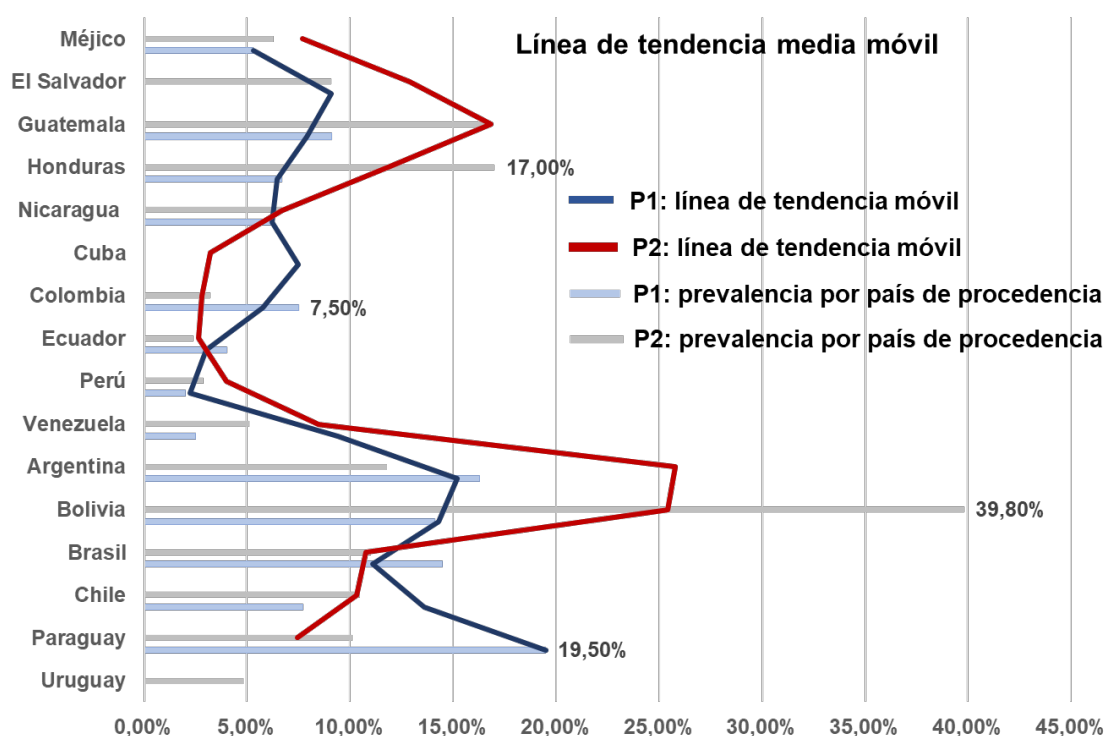


Figura R.16. Mujeres embarazadas (P1 y P2): estudio comparativo de las prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y líneas de tendencia media móvil.

4.4 Estudio comparativo de las prevalencias detectadas en los donantes de sangre y en las mujeres embarazadas en el periodo 2006-2010 (P1)

El análisis de las prevalencias demostró que la enfermedad Chagas es más frecuente en las mujeres embarazadas que en los donantes de sangre (9,9% frente a 1,02%; $\chi^2= 428,20$ $p < 0,001$) y que dicha asociación es común en toda Latinoamérica, excepto en seis de los 13 países endémicos en los que pudo efectuarse la comparación (Bolivia, Chile, Honduras, Nicaragua, Perú y Venezuela) (Tabla R.24).

Tabla R.24. Donantes de sangre y mujeres embarazadas: estudio comparativo de las prevalencias en el periodo P1 (2006-2010).

Regiones de la OMS, subregiones y países	Donantes P1		Gestantes P1		χ^2	p^*	Z score	p^*
	+ / N	%	+ / N	%				
América	8 / 62	1,3	153 / 1.548	9,9	310,1047	< 0,00001	- 17,610	< 0,00001
América del Norte			1 / 19	5,3				
Méjico			1 / 19	5,3				
América Central	2 / 108	1,8	4 / 70	5,7	1,9453	0,163095	- 1,3947	0,16452
Guatemala			1 / 11	9,1				
Honduras	1 / 30	3,3	2 / 30	6,7	0,3509	0,553617	- 0,5923	0,5552
Nicaragua	1 / 36	2,8	1 / 16	6,2	0,3611	0,54789	- 0,6009	0,5485
Las Antillas	1 / 134	0,7						
Cuba	1 / 73	1,4						
América del Sur	79 / 5.883	1,3	148 / 1.459	10,1	302,2316	< 0,00001	- 17,385	< 0,00001
<u>Países Andinos</u>	11 / 3.800	0,3	29 / 629	4,6	112,5866	< 0,00001	- 10,611	< 0,00001
Colombia	5 / 2.203	0,2	13 / 174	7,5	11,634	0,000648	- 10,612	< 0,00001
Ecuador	3 / 1.224	0,2	13 / 325	4,0	35,4202	< 0,00001	- 5,9515	< 0,00001
Perú	2 / 104	1,9	1 / 51	2,0	0,0003	0,987226	- 0,016	0,98404
Venezuela	1 / 269	0,4	2 / 79	2,5	3,3334	0,067887	- 1,8258	0,06724
<u>Países del Cono Sur</u>	68 / 2.083	3,3	119 / 830	14,3	121,1316	< 0,00001	- 10,9423	< 0,00001
Argentina	10 / 1.009	1,0	21 / 129	16,3	100,8822	< 0,00001	- 10,044	< 0,00001
Bolivia	52 / 286	18,2	72 / 510	14,1	2,3015	0,129253	1,5171	0,12852
Brasil	1 / 235	0,4	8 / 55	14,5	345,4493	< 0,00001	- 5,4359	< 0,00001
Chile	3 / 183	1,6	2 / 26	7,7	3,572	0,058763	1,89	0,05876
Paraguay	2 / 61	3,3	16 / 82	19,5	8,3776	0,003799	2,8944	0,00386
Europa	1 / 1.890	0,05						
España	1 / 1.890	0,05						
Población total	83 / 8.112	1,02	153 / 1.548	9,9	428,2029	< 0,00001	- 20,6931	< 0,00001

+: casos positivos; N: población estudiada; (%): prevalencia; χ^2 : Chi o Ji cuadrado; *: significación $p < 0,05$; Z score: proporción de dos poblaciones.

Los resultados acumulados de las covariables obtenidas en las encuestas realizadas en dicho periodo demostraron los siguientes hechos (Tabla R.25):

- La existencia de asociaciones significativas entre el medio rural ($\chi^2=175,73$ $p < 0,001$) y las viviendas precarias “tipo ranchito chagásico” ($\chi^2=143,22$ $p < 0,001$) en la transmisión de la enfermedad de Chagas.
- La mayoría de los encuestados conocían la existencia de los vectores ($\chi^2=422,56$ $p < 0,001$) y de la enfermedad de Chagas ($\chi^2=325,56$ $p < 0,001$).
- La ausencia de significación de la transfusión de sangre en Latinoamérica ($\chi^2=0,54$ $p=0,46$).

Tabla R. 25. Donantes de sangre y mujeres embarazadas: resultados acumulados de las covariables obtenidas en el periodo P1: 2006-2010.

Covariables	Σ Dnts + Gest		χ^2	p^* ($< 0,05$)
	S / +	%		
Hábitat				
○ Rural	190 / 236	80,5	175,7288	< 0,00001
○ Urbano	46 / 236	19,5		
Tipo de vivienda				
○ “Ranchito chagásico”	183 / 236	77,5	143,2203	< 0,00001
○ “Casa de obra”	53 / 236	22,5		
¿Conoce los vectores?				
○ SI	232 / 236	98,3	422,5639	< 0,00001
○ NO	4 / 236	1,7		
¿Conoce la enfermedad de Chagas?				
○ SI	216 / 236	91,5	325,5593	< 0,00001
○ NO	20 / 236	8,5		
Antecedentes de transfusión de sangre				
○ SI	114 / 236	48,3	0,5424	0,461451
○ NO	122 / 236	51,7		

Σ : sumatorio; Dnts: donantes de sangre; Gest: mujeres embarazadas; S: respuesta de la encuesta; +: casos Chagas positivos; χ^2 : Chi o Ji cuadrado; p^* : significación.

Sin embargo, las comparaciones de los resultados no acumulados demostraron que (Tabla R.26):

- Si bien en ambas cohortes es frecuente el vivir en medio rural y en viviendas precarias, existe una asociación significativa en el caso de las mujeres embarazadas entre ambas covariables y la transmisión de la enfermedad (medio rural $\chi^2= 16,55$ $p= 0,00005$; vivienda precaria $\chi^2= 13,77$ $p= 0,00021$).
- Respecto al conocimiento los vectores, no hubo diferencias entre ambas cohortes ($\chi^2= 0,3925$ $p= 0,5309$); mientras que, sobre la enfermedad la Chagas, las mujeres embarazadas obtuvieron una puntuación más alta ($\chi^2= 15,205$ $p= 0,001$).
- La existencia de asociación significativa entre transfusiones de sangre previas en Latinoamérica y enfermedad de Chagas ($\chi^2= 46,86$ $p < 0,001$).

Tabla R.26. Donantes de sangre y mujeres embarazadas: análisis comparativo de las covariables obtenidas en el periodo P1: 2006-2010.

Covariables	Donantes P1		Gestantes P1		χ^2	P* ($< 0,005$)
	S / +	%	S / +	%		
Hábitat						
○ Rural	55 / 83	66,3	135 / 153	88,2	16,5516	0,00005
○ Urbano	28 / 83	33,7	18 / 153	11,8		
Tipo de vivienda						
○ "Ranchito chagásico"	53 / 83	63,9	130 / 153	85,0	13,7724	0,00021
○ "Casa de obra"	30 / 83	36,1	23 / 153	15,0		
¿Conoce los vectores?						
○ SI	81 / 83	97,6	151 / 153	98,7	0,3925	0,530983
○ NO	2 / 83	2,4	2 / 153	1,3		
¿Conoce la enfermedad de Chagas?						
○ SI	68 / 83	81,9	148 / 153	96,7	15,205	0,001
○ NO	15 / 83	18,1	5 / 153	3,3		
Antecedentes de transfusiones de sangre						
○ SI	15 / 83	18,1	99 / 153	64,7	46,8613	< 0,00001
○ NO	68 / 83	81,9	54 / 153	35,3		

S: respuesta de la encuesta; +: casos Chagas positivos; χ^2 : Chi o Ji cuadrado; p^* : significación.

La representación gráfica de los resultados de la comparación de ambas cohortes demuestra la existencia en las Américas de áreas con prevalencias muy diferentes, delimitadas por sus “líneas de tendencia media móvil” con dos “picos” que coinciden con América Central y los Países del Cono Sur, con prevalencias altas, y un “valle” que corresponde con los Países Andinos, con prevalencias bajas (Tabla R.24; Figuras R.17).

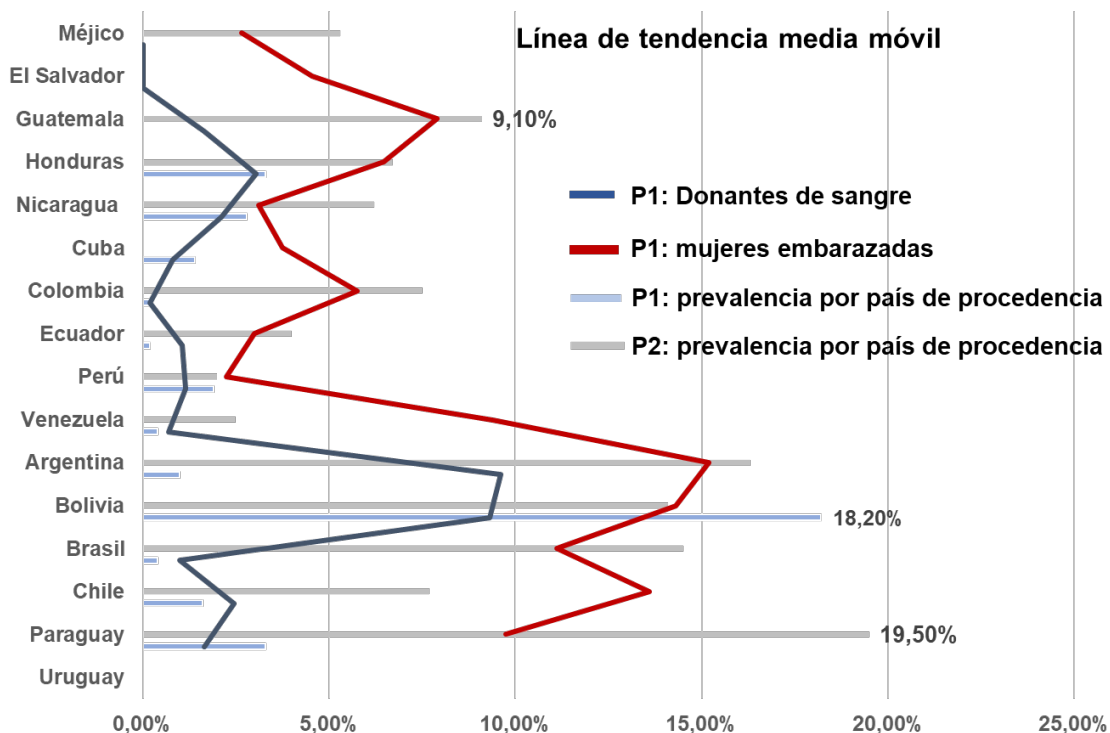


Figura R.17. Donantes de sangre y mujeres embarazadas (P1): estudio comparativo de las prevalencias observadas en las Américas en relación con los países de procedencia y líneas de tendencia media móvil.

4.5 Incidencia de la enfermedad de Chagas de transmisión congénita

Durante el periodo de estudio, 411 mujeres embarazadas fueron diagnosticadas de infección por *T. cruzi* y 15 bebés fueron diagnosticados de infección congénita, lo que supone una tasa de incidencia acumulada de transmisión vertical del 3,6% (Tabla R.27).

Tabla R.27. Chagas congénito: procedimientos diagnósticos e incidencia.

Periodo	Caso (edad)*	Procedimientos	Incidencia %	País de origen materno
P1: 2006-2010 Madres: 153	1 (1d)	Microhematocrito	4,6	Argentina
	2 (1d)	Microhematocrito		Bolivia
	3 (1d)	Microhematocrito +Ac IgM + PCR en tiempo real		Bolivia
	4 (1d)	Ac IgM + PCR en tiempo real		Bolivia
	5 (8m)	Serología		Bolivia
	6 (9m)	Serología		Bolivia
	7 (12m)	Serología		Bolivia
P2: 2011-2015 Madres: 258	1 (7m)	Serología + PCR en tiempo real	3,1	Honduras
	2 (9m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	3 (8m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	4 (12m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	5 (8m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	6 (12m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	7 (6m)	Serología + PCR en tiempo real		Bolivia
	8 (11m)	Serología		Bolivia
P1 + P2 Madres 411	Casos:15	-	3,6	Argentina: 1 Bolivia: 13 Honduras: 1

AC (Ho) 1/10 = 10% vs. AS (Ar + Bo) 14/296 = 4,7% $\chi^2 = 0,5764$ $p = 0,447742$; Z score= 0,7592 $p = 0,44726$

Periodo	País materno	Bebés / Madres Chagas positivos		χ^2 Z score	Significación ($p < 0,05$)
		N	P (%)		
P1 + P2	1 Argentina	1 / 38	2,6	3 vs.1 3 vs.1	$\chi^2 = 1,0764$ $Z \text{ score} = 1,0375$ $p = 0,29498$ $p = 0,29834$
	2 Bolivia	13 / 258	5,0		
	3 Honduras	1 / 10	10,0	3 vs. 2 3 vs. 2	$\chi^2 = 0,7846$ $Z \text{ score} = 0,6918$ $p = 0,489057$ $p = 0,4902$
Honduras 1 / 10 (10%) frente a Argentina + Bolivia 14 / 296 (4,7%) $\chi^2 = 0,5764$ $p = 0,447742$; Z score= 0,7592 $p = 0,44726$					

*d: día; m: meses; AC: América Central; Ho: Honduras; AS: América del Sur; Ar: Argentina; Bo: Bolivia; N: número de casos; vs: *versus* = frente a; P (%): prevalencia.

En el periodo P1 (2006-2011) en 4/7 casos (57,1%), el diagnóstico se realizó en las primeras 24 h, mediante: métodos microscópicos (2/7; 28,6%), detección de anticuerpos IgM y PCR en tiempo real (1/7; 14,3%) o combinación de ambos (1/7; 14,3%); mientras que los casos restantes (3/7; 42,9%) se

diagnosticaron a los 8 y 12 meses, por métodos serológicos. En el periodo P2 (2011-2016), el diagnóstico se realizó mediante combinación de estudios serológicos y PCR en tiempo real (7/8; 87,5%) y detección de anticuerpos específicos (1/8; 12,5%), entre los 7 y 12 meses (Tabla R.27).

La incidencia acumulada fue más elevada en P1 que en P2 con el 4,6% frente al 3,1%, respectivamente; no obstante, las diferencias no fueron significativas ($\chi^2= 0,5937$ $p= 0,44098$; Z score: $0,7705$ $p= 0,4413$). Las incidencias por nacionalidades de origen materno variaron entre el 2,6% de Argentina y el 10,0% Honduras, pero las diferencias no fueron significativas. Incluso si el estudio se realiza por subregiones: América Central (Honduras, 1/10) frente a Sudamérica (Argentina y Bolivia, 14/296) con el 10% y el 4,7%, respectivamente, ($\chi^2= 0,5764$ $p= 0,447742$; Z score= $0,7592$ $p= 0,44726$) (Tabla R.27).

4.6 Prevalencia estimada de la enfermedad de Chagas en la población de países endémicas residente en la Comunidad Valenciana y su relación con la prevalencia real

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2021), entre 2006-2015, en la Comunidad Valenciana el promedio anual de residentes extranjeros era de 809.814; de los cuales, 160.212 (19,8%) procedían de países endémicos de enfermedad de Chagas, con una mayor proporción de mujeres (54,7%). (Figura R.18 y Tabla R.28).

La relación del censo de migrantes procedentes de áreas endémicas y las prevalencias en sus países de origen (OPS, 2006) permitió extrapolar, el número de casos teóricos esperados y las prevalencias esperadas; variando estas últimas entre el 0,66% y el 11,1% de Uruguay y Bolivia, respectivamente (Tabla R.28, Figura R.19).

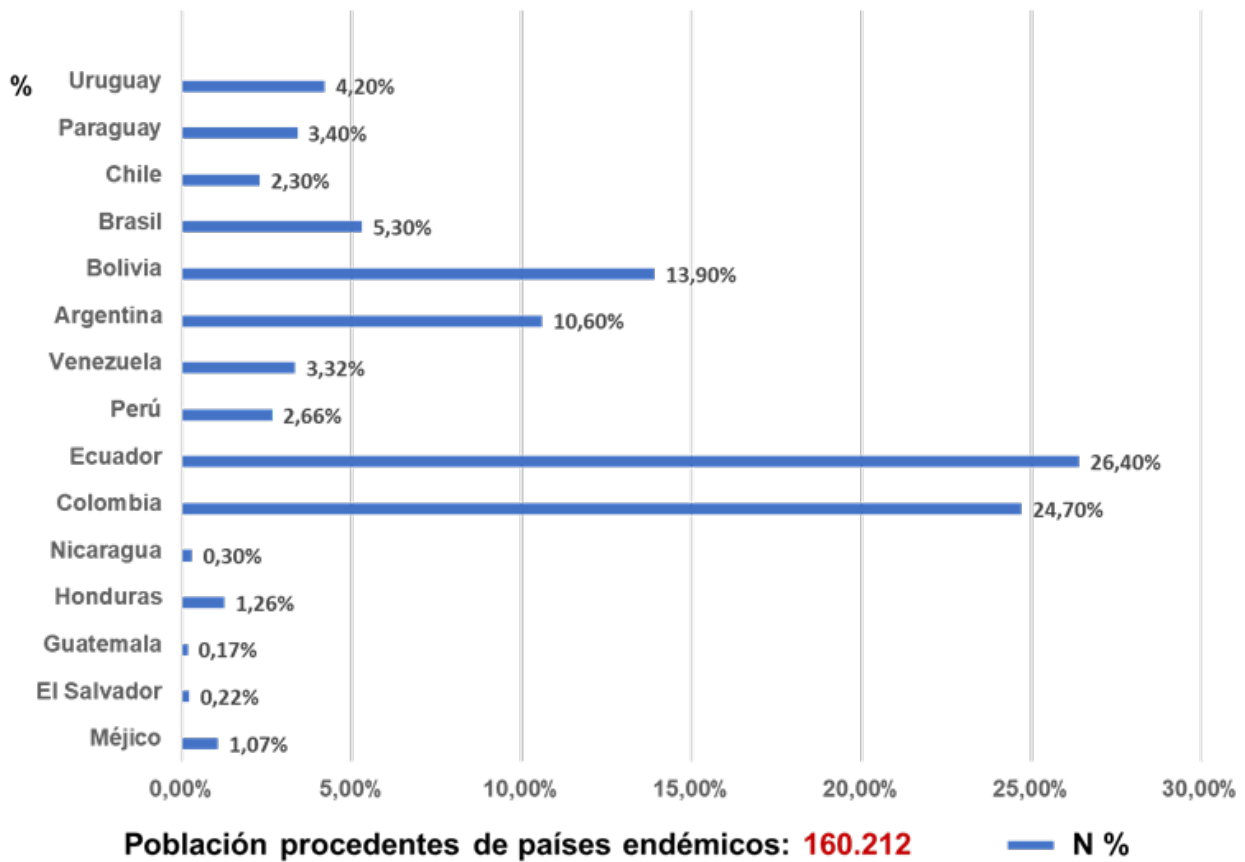
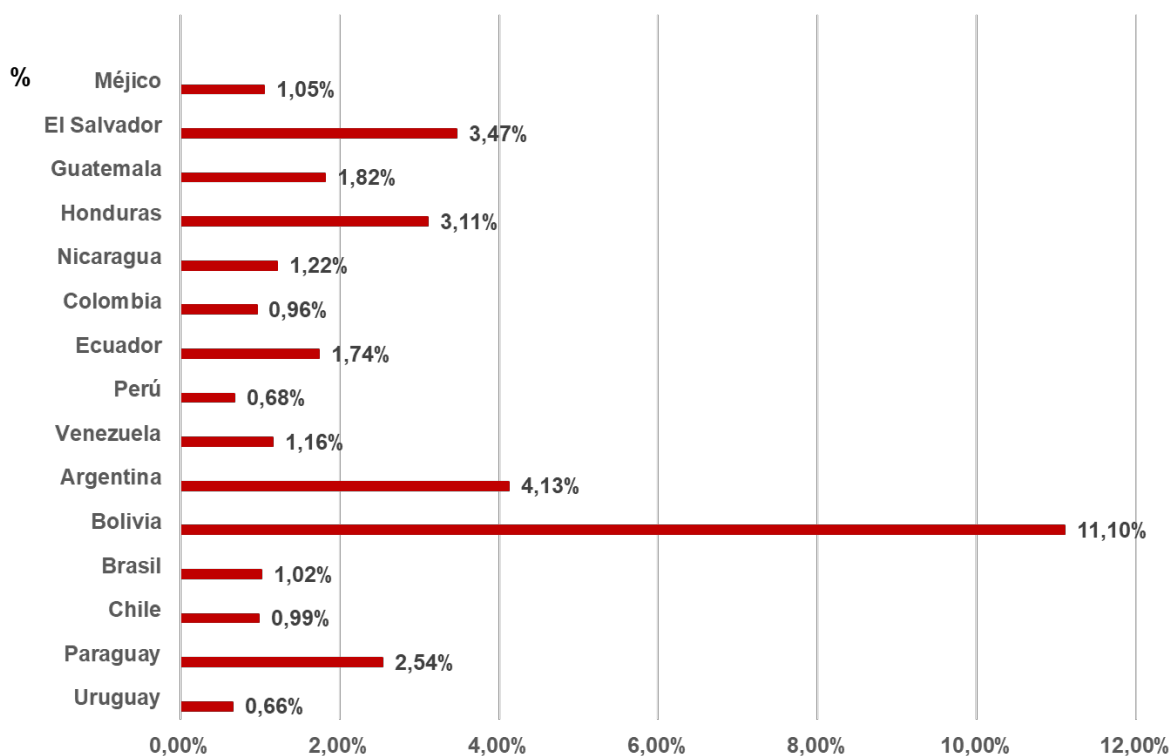


Figura R.18. Población procedente de países endémicos de enfermedad de Chagas residente en la Comunidad Valenciana en el periodo 2006-2015

Como puede observarse en la Tabla R.28, la extrapolación de las prevalencias de los países de origen (OPS, 2006) permitió constatar que en la población latinoamericana residente en la Comunidad Valenciana las prevalencias estimadas, para el periodo 2006-2015, son prácticamente idénticas en 15 de 16 países (93,75%) a la de los países de origen, excepto en el caso de Bolivia. Así como, la existencia teórica de áreas geográficas con prevalencias más elevadas, tal como sucede en el informe de la OPS, América Central y los Países del Cono Sur frente a los Países Andinos (Tabla R.28 y Figura R.19).

Tabla R.28. Población residente en la Comunidad Valenciana procedente de países endémicos de enfermedad de Chagas: casos y prevalencias estimados, según criterios OPS (2006)

Región / País	Periodo 2006-2015 Media anual de población extranjera (INE, 2021)			OPS (2006) Población general	Comunidad Valenciana Población de áreas endémicas Estimación 2006-2015	
	Total	Hombre	Mujer		Casos	Prevalencia %
				Prevalencia %		
Comunidad Valenciana	809.814	425.676	384.138	-	-	-
América del Norte	1.709	699	1.010	1,028	18	1,05
México	1.709	699	1.010	1,028	18	1,05
América Central	3.374	1.075	2.299	2,034	69	2,045
El Salvador	356	153	203	3,372	12	3,37
Guatemala	275	119	156	1,984	5	1,82
Honduras	2.026	561	1.465	3,053	63	3,11
Nicaragua	488	149	339	1,140	6	1,23
Panamá	229	93	136	0,006	0,0	0,0
Países Andinos	91.472	42.735	48.737	1,029	941	1,029
Colombia	39.578	16.738	22.840	0,96	380	0,96
Ecuador	42.301	21.793	20.508	1,74	736	1,74
Perú	4.281	2.002	2.279	0,68	29	0,68
Venezuela	5.312	2.202	3.110	1,16	62	1,16
Países del Cono Sur	63.657	28.060	35.597	1,714	1.091	1,714
Argentina	17.009	8.555	8.454	4,13	702	4,13
Bolivia	22.214	9.422	12.792	6,75	2.466	11,1
Brasil	8.551	3.111	5.440	1,02	87	1,02
Chile	3.731	1.864	1.867	0,98	37	0,98
Paraguay	5.378	1.756	3.622	2,54	137	2,54
Uruguay	6.774	3.352	3.422	0,66	45	0,66
Población latinoamericana	160.212 (19,8%) 100%	72.569 (17,0%) 45,3%	87.643 (22,8%) 54,7%	-	4.785	2,99



Población procedentes de países endémicos: 160.212 — **Prevalencia %**

Figura R.19. Prevalencia estimada de la enfermedad de Chagas en la población procedente de países endémicos residente en la Comunidad Valenciana en el periodo 2006-2015.

La comparación de las prevalencias obtenidas en la población general con las de la OPS (2006), demostró (Tabla R.29):

- La ausencia de diferencias significativas ($p > 0,05$; valor *z score* positivo o negativo) en los casos de Brasil, Chile, El Salvador, Guatemala, Méjico y Perú, con ratio de prevalencias (tesis/OPS, 2006) que varían entre 0,24 y 1,2; es decir, ausencia de diferencias entre las prevalencias de ambos estudios (6/15; 40%).
- La existencia asociación significativa positiva ($p < 0,05$; valor *z score*: positivo) en los casos de América Central y de los Países del Cono Sur, a expensas de Honduras y Nicaragua y Bolivia y Paraguay, respectivamente, con ratio de prevalencias (tesis/OPS, 2006) entre

1,64 y 2,72; es decir, prevalencias más elevadas en el presente estudio (4/15; 26,7%).

- La existencia de asociación significativa negativa ($p < 0,05$; valor *z score*: negativo) en los casos de Argentina, Colombia, Ecuador, Uruguay y Venezuela, con ratio de prevalencias (tesis/OPS, 2006) entre 0,09 y 0,42; lo que supone prevalencias más elevadas en el informe de la OPS (2006) (5/15; 33,3%).

Tabla R.29. Análisis comparativo de las prevalencias detectadas en la población general de este estudio y del informe de la OPS (2006)

Subregiones / Países	Población general: prevalencia %			Z score	
	Este estudio (a)	OPS (2006) (b)	Ratio a/b	Valor	Significación <i>p</i>
América del Norte					
Méjico	0,5	1,028	0,48	- 1,1581	0,24604
América Central	3,5	2,034	1,72	227,8545	< 0,00001
El Salvador	0,8	3,372	0,24	- 1,5191	0,12852
Guatemala	2,1	1,984	1,06	0,0696	0,9442
Honduras	5,8	3,053	1,90	3,1601	0,00158
Nicaragua	3,1	1,140	2,72	5,5242	< 0,00001
Países Andinos	0,4	1,029	0,39	- 8,8029	< 0,00001
Colombia	0,4	0,96	0,42	- 6,0001	< 0,00001
Ecuador	0,5	1,74	0,29	- 8,1098	< 0,00001
Perú	0,4	0,68	0,58	- 0,958	0,33706
Venezuela	0,3	1,16	0,26	- 3,7029	0,00022
Países del Cono Sur	3,9	1,714	2,27	19,4474	< 0,00001
Argentina	1,3	4,13	0,31	- 10,2122	< 0,00001
Bolivia	11,1	6,75	1,64	10,4137	< 0,00001
Brasil	1,2	1,02	1,18	0,8615	0,41222
Chile	1,2	0,98	1,2	0,5885	0,5552
Paraguay	4,5	2,54	1,77	3,224	0,00128
Uruguay	0,06	0,66	0,09	- 2,8827	0,00398

Z score: proporción de dos poblaciones; significación: $p < 0,05$.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1. En la población latinoamericana residente en la Comunidad Valenciana la enfermedad de Chagas se caracteriza por presentar una distribución bimodal, observándose las tasas de prevalencia más elevadas entre los migrantes procedentes de América Central y de los Países del Cono Sur
2. Las prevalencias detectadas en la población general y en sus cohortes, los donantes de sangre y las gestantes, fueron del 1,5%, 0,6% y 12,5%, respectivamente.
3. En la población general y en los donantes de sangre las prevalencias más elevadas se detectaron en individuos procedente de América Central y de Países de Cono Sur, sobre todo de la Región del Gran Chaco; mientras que, en las mujeres embarazadas mayoritariamente procedían de la Región del Gran Chaco y de Centroamérica.
4. En los donantes de sangre la prevalencia fue más elevada en el periodo P1 que en el P2 ($p < 0,001$), observándose solo diferencias significativas ($P1 > P2$) en los migrantes procedentes de Argentina y Bolivia; mientras que, en las gestantes la prevalencia fue más elevada en el periodo P2 que en el P1 ($p < 0,001$), observándose sólo diferencias significativas ($P2 > P1$) en las procedentes de Bolivia y Colombia.
5. En el periodo P1, la prevalencia fue más elevada en las mujeres embarazadas que en los donantes de sangre ($p < 0,001$). En ambas cohortes, en dicho periodo, hubo una coincidencia del 99,1% sobre las divisiones administrativas de los países de origen estimadas como lugar de adquisición de la infección; siendo más común la infección en la población procedente de la Región del Gran Chaco.
6. La incidencia acumulada de transmisión congénita fue del 3,6%, siendo la mayoría de los niños (13/15; 86,7%) hijos de madres bolivianas.

7. La enfermedad de Chagas, independiente del sexo, es más común en la población con ≥ 30 años, e independiente de la cohorte, es más frecuente en las mujeres que en los hombres.
8. Existen asociaciones significativas entre los hechos de haber vivido en el medio rural y en viviendas precarias “tipo ranchito chagásico” y la transmisión de *T. cruzi*, y haber recibido transfusiones de sangre en Latinoamérica y la enfermedad de Chagas.
9. La utilidad como herramienta epidemiológica de la extrapolación de la prevalencia teórica de la enfermedad de Chagas en la población migrante procedente de países endémicos a partir del informe OPS (2006), dado que ha permitido:
 - Estimar la prevalencia de la enfermedad de Chagas en la Comunidad Valenciana con una coincidencia casi total (15/16 países; 93,7%), excepto con las prevalencias esperada / estimada de Bolivia (6,75% frente a 11,1%).
 - Comprobar la existencia teórica de dos áreas geo-epidemiológicas de bajo riesgo (Méjico y los Países Andinos) y dos de riesgo alto (América Central y los Países del Cono Sur), hecho que corrobora la distribución bimodal de las prevalencias observadas en este estudio.
 - Comparar la prevalencia real de la población general de este estudio con la del informe OPS (2006), confirmando la existencia de un 40% de coincidencias frente a un 26,7% y 33,3 de diferencias positivas y negativas, respectivamente; siendo destacable, que las prevalencias estimada y real de la población boliviana fueron coincidentes (11,1%).

En resumen

En la población latinoamericana residente en la Comunidad Valenciana la enfermedad de Chagas se caracteriza por presentar una distribución bimodal, observándose las tasas de prevalencia más elevadas entre los procedentes de

América Central y de los Países del Cono Sur. La prevalencia de la enfermedad es más frecuente en las mujeres que en los hombres, afectando especialmente a la población con ≥ 30 años, independientemente del sexo. La tasa de incidencia de Chagas congénito es del 3,6%. La enfermedad incide significativamente en la población del medio rural que ha vivido en viviendas precarias, y en aquellos que han recibido transfusiones de sangre en Latinoamérica.

6. Bibliografía

Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Noya O. (2010). Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease, at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*, 201:1308-1315.

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(7): e2304.

Andrade SG & Magalhães JB. (1997). Biodemes and zymodemes of *Trypanosoma cruzi* strains: correlations with clinical data and experimental pathology. *Rev Soc Bras Med Trop*, 30: 27-35.

Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, González N, Ramirez JL, Guevara P, Rivero C, Borges R, Scorza JV. (1999). Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*, 60(2): 215-222.

Añez N, Crisante G, Rojas A, Segnini S, Espinoza-Álvarez O, Teixeira MMG. (2020). Update on Chagas disease in Venezuela during the period 2003-2018. A review. *Acta Trop*, 203:105310.

Apt W, Zulantay I, Arnello M, Oddó D, González S, Rodríguez J, Kemmerling U, Truyens C, Carlier Y. (2013). Congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Chile: a multidisciplinary study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 107(2):98-104.

Arago A. (1986). Transmisión de la enfermedad de Chagas por transfusión. *Rev Med Uruguay*, 2: 193-197.

Arnal A, Waleckx E, Oscar Rico-Chávez O, Herrera C, Dumonteil E. (2019). Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006 to 2017. *PLoS Negl Trop Dis*, 13(4): e0006859.

Atias A. (1998). Enfermedad de Chagas. En: Atias A (ed). Parasitología Médica. Capítulo 28. pp: 261-264. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile, Chile.

Avila Arzanegui O, Liendo Arenaza P, Martinez Indart L, Martinez Astorkiza T, Pocheville Guruceta MI, Egurbide Arberas MV. (2013). Prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* y transmisión vertical en mujeres gestantes latinoamericanas en un área de salud de Vizcaya. *Enferm Infecc Microb Clin*, 31(4): 210-216.

Azogue E, La Fuente C, Darras C. (1985). Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trp Med Hyg*, 79(2): 176-180.

Azogue E, Darras C. (1991). Estudio prospectivo de la Enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz-Bolivia). *Rev Soc Bras Med Trop*, 24(2): 105-109.

Báez JC, Olivero J, Salazar-Aravena LE, Suazo-Galdames IC. (2019). Effects of atmospheric oscillations on infectious diseases: the case of Chagas disease in Chile. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 114: e180569.

Barona-Vilar C, Giménez-Martí MJ, Fraile T, González-Steinbauer C, Parada C, Gil-Brusola A, Bravo D, Gómez MD, Navarro D, Pérez-Tamarit A, Fernández-Silveira L, Fullana-Montoro A, Borrás R.(2012). 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*, 140(10): 1896-1903.

Barousse AP. (1980). Introducción. Enfermedad de Chagas. *Medicina (B Aires)*, 40 (supl 1): 3-4.

Basile L, Ciruela P, Requena-Mendez A, Vidal MJ, Dopico E, Martin-Nalda A, Sulleiro EI, Gascon J, Jane M, the Working Group of Congenital Chagas disease in Catalonia. (2019). *Epidemiology of congenital Chagas disease* 6

years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Euro Surveill*, 24(26): 1900011.

Bayon Rueda A, Borrás Salvador R, Calabuig Muñoz E, Fraile Fariña MT, Gimenez Martí MJ, Montesinos Sanchis E, et al. (2009). Enfermedad de Chagas importada. Protocolo de actuación de la Comunidad Valenciana. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat, pp. 1–70.

Bean WB. (1978). The illness of Charles Darwin. *Am J Med*, 65(4): 572-574.

Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. (1984). *Clinical Parasitology*. 9th ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Beltrán-Durán M, Hilarión-Gaitán LB, Berrío-Pérez M, Bermúdez MI. (2017). Detección de anticuerpos para *Trypanosoma cruzi* en donantes de sangre. Caquetá, Colombia, 1995 a 2010. *Rev Salud Pública (Bogotá)*, 19(3): 355-361.

Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. (2011). *Trypanosoma cruzi* and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev*, 24(4): 655-681.

Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. (2019). Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*, 33(1): e00023-19.

Bittencourt AL. (1992). Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 34(5): 403-408.

Blakely BN, Hanson SF, Romero A. (2018). Survival and Transstadial Persistence of *Trypanosoma cruzi* in the bed bug (Hemiptera: Cimicidae). *J Med Entomol*, 55(3): 742-746.

Blanchet D, Brenière SF, Schijman AG, Bisio M, Simon S, Véron V, Mayence C, Demar-Pierre M, Djossou F, Aznar C. (2014). First report of a family outbreak of Chagas disease in French Guiana and posttreatment follow-up. *Infect Genet Evol*, 28: 245-250.

Blumental S, Lambermont M, Heijmans C, Rodenbach MP, El Kenz H, Sondag D, Bottieau E, Truyens C. (2015). First Documented Transmission of *Trypanosoma cruzi* Infection through Blood Transfusion in a Child with Sickle-Cell Disease in Belgium. *PLoS Negl Trop Dis*, 15;9(10): e0003986.

BOE (2005). Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1088/2005 por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de centros y servicios de transfusión. BOE num 225 de 20/09/2005.

Brener Z, Chiari E.(1963). Variações morfológicas observadas em diferentes amostras do *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 5: 220-224.

Brenière SF, Waleckx E, Barnabé C. (2016). Over Six Thousand *Trypanosoma cruzi* Strains Classified into Discrete Typing Units (DTUs): Attempt at an Inventory. *PloS Negl Trop Dis*,10(8): e0004792.

Brisse S, Barnabé C, Tibayrenc M. (2000). Identification of six *Trypanosoma cruzi* phylogenetic lineages by random amplified polymorphic DNA and multilocus enzyme electrophoresis. *Int J Parasitol*, 30(1): 35-44.

Britto C, Cardoso MA, Wincker P, Morel CM. (1993). A simple protocol for the physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 88:171-2.

Buekens P, Almendares O, Carlier Y, Dumonteil E, Eberhard M, Gamboa-Leon R, James M, Padilla N, Wesson D, Xiong X. (2008). Mother-to-Child Transmission of Chagas' Disease in North America: Why Don't We Do More? *Matern Child Health J*, 12: 283-286.

Buekens P, Cafferata ML, Alger J, Althabe F, Belizán JM, Bustamante N, Carlier Y, Ciganda A, Del Cid JH, Dumonteil E, Gamboa-León R, García JA, Gibbons L, Graiff O, Maldonado JG, Herrera C, Howard E, Lara LS, López B, Matute ML, Ramírez-Sierra MJ, Robles MC, Sosa-Estani S, Truyens C,

Valladares C, Wesson DM, Zúniga C, For The Congenital Chagas Working Group. (2018). Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina, Honduras, and Mexico: An Observational Prospective Study. *Am J Trop Med Hyg*, 98(2):478-485.

Bwititi PT & Browne J. (2012). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in blood donors at the National Blood Transfusion Services--Guyana. *West Indian Med J*, 61(6): 559-563.

Camandaroba EL, Pinheiro Lima CM, Andrade SG. (2002). Oral transmission of Chagas disease: importance of *Trypanosoma*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 44(2): 97-103.

Camargo ME, Takeda G. (1979). Diagnóstico de laboratorio. En: Brener Z, Andrade Z (ed). *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. pp. 175-198. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

Cantey PT, Stramer SL, Townsend RL, Kamel H, Ofafa K, Todd CW, Currier M, Hand S, Varnado W, Dotson E, Hall C, Jett PL, Montgomery SP. (2012). The United States *Trypanosoma cruzi* Infection Study: evidence for vector-borne transmission of the parasite that causes Chagas disease among United States blood donors. *Transfusion*, 52(9): 1922-1930.

Carcavallo RU, Martínez A. (1985). Biología, ecología, distribución geográfica de los triatominos americanos. In Carcavallo RU, Rabinovich JE, Tonn RJ (eds), *Factores Biológicos y Ecológicos en la Enfermedad de Chagas*. Vol. 1, pp. 149-208. CPEHS OPS/OMS, SNCh, Ministerio de Salud y Acción Social, Argentina.

Carrera Vargas C, Narváez AO, Muzzio Aroca J, Shiguango G, Robles LM, Herrera C, Dumonteil E. (2015). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* Infection in Schoolchildren and in Pregnant Women from an Amazonian Region in Orellana Province, Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*, 93(4):774 -778.

Carrera Vargas C, Solorzano L, Guale D, Herrera C, Dumonteil E. (2021). Active Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Schoolchildren from the Amazon Region in Napo Province, Ecuador. *Acta Parasitol*, 66(3): 1059-1062.

Carrilero Fernández, B. (2013). Particularidades clínico epidemiológicas de la enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia.

Carter YL, Juliano JJ, Montgomery SP, Qvarnstrom Y. (2012). Acute Chagas disease in a returning traveler. *Am J Trop Med Hyg*, 87(6): 1038-1040.

Cassab Jr A, Noireau F, Guillén G. (1999). La enfermedad de Chagas en Bolivia: Conocimientos científicos al inicio del programa de control (1998-2002). Ediciones Gráficas. OPS. La Paz, Bolivia.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2002). Chagas Disease After Organ Transplantation. United States 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 51(10): 210-212.

Chagas, C. (1909). Nova tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen. n. sp, agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1: 159-218.

Coronado X, Zulantay I, Reyes E, Apt W, Venegas J, Rodríguez J, Solani A, Sánchez G. (2006). Comparison of *Trypanosoma cruzi* detection by PCR in blood and dejections of *Triatoma infestans* fed on patients with chronic Chagas disease. *Acta Trop*, 98:314-317.

Costales JA, Sánchez-Gómez A, Silva-Aycaguer LC, Cevallos W, Tamayo S, Yumiseva CA, Jacobson JO, Martini L, Carrera CA, Grijalva MJ. (2015). A national survey to determine prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant women in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*, 92(4): 807-810.

Custer B, Agapova M, Bruhn R, Cusick R, Kamel H, Tomasulo P, Biswas H, Tobler L, Lee TH, Caglioti S, Busch M. (2012). Epidemiologic and laboratory findings from 3 years of testing United States blood donors for *Trypanosoma cruzi*. *Transfusion*, 52(9): 1901-1911.

Denegri C M, Oyarce F A, Larraguibel C P, Ramírez V I, Rivas B E, Arellano P G, Báez M A, Maulén LNP. (2020). Cribado y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en población usuaria del Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda y Atención Primaria de Salud del Servicio de Salud Metropolitano Occidente de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol*, 37(2): 129-137.

Diaz-Ungria C. (1966). La transmission de *Trypanosoma cruzi* chez les mammifère. *Ann Parasitol Hum Comp*, 41(6): 549-71.

Diez C, Manattini S, Imaz MS, Zanuttini JC, Marcipart A. (1998). PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en Chagas neonatal. ¿Una alternativa para el diagnóstico precoz? *Medicina (B Aires)*, 58(4):436-437.

Enemark H et al. (2000). Chronic Chagas disease - an echo from youth. *Ugeskr Laeger*, 162: 2567-2569.

Escobio FP, Ribas J, Morillo MG, Rodríguez-Ramírez G, Vicens-Ferrer J, Esteva M. (2015). Prevalence of Chagas disease in the Bolivian population of Majorca (Spain). *Gac Sanit*, 29(4): 288 - 291.

Flores-Chávez M, Fuentes I, Gárate T, Cañavate C. (2007). Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas importada. *Enferm Infec Microbiol Clín*, 25 (2): 29-37.

Flores-Chávez MD, Merino FJ, García-Bujalance S, Martín-Rabadán P, Merino P, García-Bermejo I, Delgado A, Cuadros J, Working Group on Chagas Disease of Autonomous Community of Madrid. (2011). Surveillance of Chagas disease in pregnant women in Madrid, Spain, from 2008 to 2010. *Euro Surveill*. 2011;16(38): pii=19974.

Francisco-González L, Gastañaga-Holguera T, Jiménez Montero B, Daoud Pérez Z, Illán Ramos M, Merino Amador P, Herráiz Martínez MA, Ramos Amador JT. (2018). Seroprevalencia y transmisión vertical de enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas en un hospital terciario de Madrid. *An Pediatr (Barc)*, 88(3):122-126.

Freilij H, Müller L, Gonzalez Cappa SM. (1983). Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol*, 18:327-330.

Freilij HL, Corral RS, Katzin AM, Grinstein S. (1987). Antigenuria in infants with acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol*, 25:133-137.

Fumadó V, Juncosa T, Posada E, Fisa R, Gállego M, Gascón J. (2014). Chagas pediátrico en zona no endémica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 32(5): 293-296.

Garcia NN, Woc-Colburn L, Rossmann SN, Townsend RL, Stramer SL, Bravo M, Kamel H, Beddard R, Townsend M, Oldham R, Bottazzi ME, Hotez PJ, Murray KO. (2016). *Trypanosoma cruzi* screening in Texas blood donors, 2008-2012. *Epidemiol Infect*, 144(5): 1010-1013.

Gascón J. (2005). Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Chagas importada. *Med Clin (Barc)*, 25(6): 230-235.

Generalitat de Catalunya / Autonomous government of Catalonia. (2010). Protocol for screening and diagnosing Chagas disease in pregnant Latin American women and their newborns. Barcelona: Generalitat de Catalunya. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1173/protocol_cribratge_diagnostic_malaltia_chagas_embarassades_2010_ang.pdf

Gomes C, Almeida AB, Rosa AC, Araujo PF, Teixeira ARL. (2019). American tripanosomiasis and Chagas disease: Sexual transmission, *Int J Infect Dis*, 81: 81-84.

González CR, Reyes C, Canals A, Parra A, Muñoz X, Rodríguez K. (2015). An entomological and seroepidemiological study of the vectorial-transmission risk of Chagas disease in the coast of northern Chile. *Vet Entomol*, 29(4): 387-392.

Gonzalez Martinez MA, Treviño B, Claveria I, Mongui Ávila E, Oteros S, Gómez i Prat J. (2009). Enfermedad de Chagas importada en una gran ciudad europea: Imported Chagas disease in a big European city: la experiencia de un centro especializado de Barcelona (2004-2006). *Enfer. Emerg*, 11, 119-123.

González-Sanz M, De Sario V, García-Mingo, Nolder D, Dawood N, Álvarez-Martínez MJ, Dalya R, Lowea P, Yacoub S, Moore DAJ, Chiodini PL. (2020). Chagas disease in the United Kingdom: A review of cases at the Hospital for Tropical Diseases London 1995–2018. The current state of detection of Chagas disease in the UK. *Trav Med Infect Dis*, 36: 101760.

Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. (2008). Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J*, 29(21): 2587-2591.

Guevara AG, Atherton RD, Wauters MA, Vicuña Y, Nelson M, Prado J, Kato H, Calvopiña MH, Hashiguchi Y. (2013). Seroepidemiological study of chagas disease in the southern Amazon region of Ecuador. *Trop Med Health*, 41(1):21-25.

Guevara Á, Moreira J, Criollo H, Vivero S, Racines M, Cevallos V, Prandi R, Caicedo C, Robinzon F, Anselmi M. (2014). First description of *Trypanosoma cruzi* human infection in Esmeraldas province, Ecuador. *Parasit Vectors*, 7: 358.

Hernandez-Bogantes E, Campos-Fuentes E, Barrantes-Dominguez M, Wu L. (2021). Orbital Cellulitis in Chagas Disease: An Unusual Presentation. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 37(2): e57-e59.

Herwaldt BL. (2001). Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev*, 14(4): 659-688.

Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. (2008): The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 2: e300.

Hunter GC, Borrini-Mayori K, Ancca Juárez J, Castillo Neyra R, Verastegui MR, Málaga Chávez FS4, Cornejo del Carpio JG, Córdova Benzaquen E, Náquira C, Gilman RH, Bern C, Levy MZ. (2012). A Field Trial of Alternative Targeted Screening Strategies for Chagas Disease in Arequipa, Peru. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(1): e1468.

IAMAT (International Association for Medical Assistance to Travellers). (2020). When Hiking Through Latin America, Be Alert To Chagas' Disease. 2020 Edition. www.iamat.org. Last update: December 11, 2020.

Imai K, Maeda T, Sayama Y, Mikita K, Fujikura Y, Misawa K, Nagumo M, Iwata O, Ono T, Kurane I, Miyahira Y, Kawana A, Miura S. (2014). Mother-to-child transmission of congenital Chagas disease, Japan. *Emerg Infect Dis*, 20(1):146-148.

INE. (2012). Instituto Nacional de Estadística España. España en cifras 2012. <http://publicacionesoficiales.boe.es>

INE. (2021). Estadística del Padrón Continuo. Datos provisionales a 1 de enero de 2021. Comunidades autónomas y provincias. Población extranjera por comunidades y provincias, nacionalidad y sexo. <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p04/provi/l0/&file=0ccaa002.px>

Jackson Y, Chappuis F. (2011). Chagas disease in Switzerland: history and challenges. *Euro Surveill*, 16(37): 19963.

Katzin A, Alves MJ, Abuin G, Colli W. (1989a). Antigenuria in chronic chagasic patients detected by a monoclonal antibody raised against *Trypanosoma cruzi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 83(3): 341-343.

Katzin AM, Marcipar A, Freilij H, Corral R, Yanovsky JF. (1989b). Rapid determination of *Trypanosoma cruzi* urinary antigens in human chronic Chagas disease by agglutination test. *Exp Parasitol*, 68(2): 208-215.

Kirchhoff LV, Votava JR, Ochs DE, Moser DR. (1996). Comparison of PCR and microscopic methods for detecting *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol*, 34:1171-1175.

Lescure FX, Melliez H, Jauréguiberry S, Develoux M, Dorent R, Guiard-Schmid JB, Bonnard P, Ajana F, Rolla V, Carlier Y, Gay F, Elghouzzi MH, Danis M, Pialoux G. (2008). Chagas disease, France. *Emerg Infect Dis*, 14(4):644-6.

Lima L, Espinosa-Álvarez O, Ortiz PA, Trejo-Varón JA, Carranza JC, Pinto CM, Serrano MG, Buck GA, Camargo EP, Teixeira MMG. (2015). Genetic diversity of *Trypanosoma cruzi* in bats, and multilocus phylogenetic and phylogeographical analyses supporting Tcbat as an independent DTU (discrete typing unit). *Acta Trop*, 151: 166-177.

Llenas-García J, Wikman-Jorgensen P, Gil-Anguita C, Ramos-Sesma V, Torrús-Tendero D, Martínez-Goñi R, Romero-Nieto M, García-Abellán J, Esteban-Giner MJ, Antelo K, Navarro-Cots M, Buñuel F, Amador C, García-García J, Isabel Gascón I, Telenti G, Fuentes-Campos E, Torres I, Gimeno-Gascón A, Ruíz-García MM, Navarro M, Ramos-Rincón JM. (2021). Chagas disease screening in pregnant Latin American women: Adherence to a systematic screening protocol in a non-endemic country. *PLoS Negl Trop Dis*, 15(3): e0009281.

Lynn MK, Bossak BH, Sandifer PA, Watson A, Nolan MS. (2020). Contemporary autochthonous human Chagas disease in the USA. *Acta Tropica*, 205: 105361.

Macedo VO. (1980). Forma indeterminada da doença de Chagas. *J Bras Med*, 38: 34-41.

Marcili A, Lima L, Cavazzana MJ, Junqueira ACV, Veludo HH, Da Silva FM, Campaner M, Paiva F, Nunes VL, Teixeira MM. (2009). A new genotype of *Trypanosoma cruzi* associated with bats evidenced by phylogenetic analyses using SSU rDNA, cytochrome b and Histone H2B genes and genotyping based on ITS1 rDNA. *Parasitology*, 136 (6): 641-655.

Martins-Melo FR, Lima Mda S, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. (2014). Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*, 19(8): 943-957.

Mazza S, Montano A, Benítez C. (1936). Transmisión del *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de madre con enfermedad de Chagas. Universidad de Buenos Aires, Publicación de la MEPRA; 28:41-46.

Messenger LA & Miles MA. (2015). Evidence and importance of genetic exchange among field populations of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Trop*, 151: 150-155.

Miles MA, Souza A, Pova M, Shaw JJ, Lainson R, Toye PJ. (1978). Isoenzymic heterogeneity of *Trypanosoma cruzi* in the first autochthonous patients with Chagas' disease in Amazonian Brazil. *Nature*, 272: 819-821.

Miles MA, Lanham SM, Souza AA, Pova M. (1980). Further enzymic characters of *Trypanosoma cruzi* and their evaluation for strain identification. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 74: 221-337.

Miles MA & Cibulskis R. (1986). The heterogeneity of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Today*, 2(4): 94-97.

Miranda DLP, Ribeiro Jr G, Lanza FC, Santos FLN, Reis RB, Fraga DBM, Silva LK, Neto MMS, Santana IJ, Reis MG. (2019). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among blood donors in the state of Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 52: e20190146.

Mongeau-Martin G, Ndao M, Libman M, Delage G, Ward BJ. (2015). A family cluster of Chagas disease detected through selective screening of blood: Case report and brief review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 26(3):157-161.

Monteón Padilla VM, Negrete García C, Reyes López PA. (1996). Chronic chagasic cardiopathy with parasitemic state (preliminary report). *Arch Med Res*, 27(3): 335-337.

Montes-Rincón LM, Galaviz-Silva L, Molina-Garza ZJ. (2018). Anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en migrantes latinoamericanos en tránsito por el cruce fronterizo entre México y los Estados Unidos. *Biomédica*,38(1): 54-60.

Mordini DO. (2010). ¿Por qué una “nueva clasificación de la enfermedad de Chagas? *Rev Fed Arg Cardiol*, 39 (3): 238-239.

Morel C, Chiari E, Camargo EA, Mattei DM, Romanha AJ, Simpson L. (1980). Strains and clones of *Trypanosoma cruzi* can be characterized by pattern of restriction endonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA*,77: 6810-6814.

Moser DR, Kirchhoff LV, Donelson JE. (1989). Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 27(7):1477-1482.

Murcia L, Carrilero B, Munoz-Davila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. (2013). Risk Factors and Primary Prevention of Congenital Chagas Disease in a Nonendemic Country. *Clin Infect Dis*, 56(4): 496 - 502.

Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. (2012). Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis* 6: e1962.

Navarro M, Berens-Riha N, Hohnerlein S, Seiringer P, von Saldern C, Garcia S, Blasco-Hernández T, Navaza B, Shock J, Bretzel G, Hoelscher M, Löscher T, Albajar-Viñas P, Pritsch M. (2017). Cross-sectional, descriptive study of Chagas disease among citizens of Bolivian origin living in Munich, Germany. *BMJ Open*, 7: e013960.

Nóbrega A A, Garcia M H, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, Araujo WN. (2009). Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil., *Emerg Infect Dis*, 15(4): 653-655.

O'Brien SF, Scalia V, Goldman M, Fan W, Yi QL, Dines IR, Huang M, Ndao M, Fearon MA. (2013). Selective testing for *Trypanosoma cruzi*: the first year after implementation at Canadian Blood Services. *Transfusion*, 53(8):1706-1713.

Ocana-Mayorga S, Llewellyn MS, Costales JA, Miles MA, Grijalva MJ. (2010). Sex, subdivision, and domestic dispersal of *Trypanosoma cruzi* lineage I in southern Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis*, 4(12): e915.

Olivera MJ, Fory JA, Porras JF, Buitrago G. (2019). Prevalence of Chagas disease in Colombia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14(1): e0210156.

Orellana-Halkyer N, Arriaza-Torres B. (2010). Enfermedad de Chagas en poblaciones prehistóricas del norte de Chile. *Rev Chil Hist Nat*, 83: 531-541.

PAHO/WHO. (2012). Certification of the Interruption of Vectoral Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Belize. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8789:2013-certification-interruption-vectoral-transmission-trypanosom

PAHO/WHO. (2017). Neglected Infectious Disease: Chagas Disease. www.paho.org/chagasdisease. OPS/OMS, 2017.

Pane S, Giancola ML, Piselli P, Corpolongo A, Repetto E, Bellagamba R, Cimaglia C, Carrara S, Ghirga P, Oliva A, Bevilacqua N, Al Rousan A, Nisii C, Ippolito G, Nicastrì E. (2018). Serological evaluation for Chagas disease immigrants from Latin American countries resident in Rome, Italy. *BMC Infect Dis*, 18:212.

Parada MC, Larrea J. La Enfermedad de Chagas y embarazo ¡Ojo que viene! (2006). *Rev Esp Obstet Ginecol*, 1: 309-312.

Parada Barba MC, Paredes Cencillo C. (2007). Chagas vertical: una realidad en España. *Acta Pediat Esp*, 65(11): 565-576.

Paricio-Talayero JM, Benlloch-Muncharaz MJ, Collar-del-Castillo JI, Rubio-Soriano A, Serrat-Pérez C, Magraner-Egea J, Landa-Rivera L, Sánchez-Palomares M, Beseler-Soto B, Santos-Serrano L, Ferriol-Camacho M, Mut-Buigues J, Tomás-Vila M, Alonso-Jiménez MC, Domínguez-Márquez V, Igual-Adell R. (2008). Vigilancia epidemiológica de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en tres maternidades de la Comunidad Valenciana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 26(10): 609-613

Pehrson PO, Wahlgren M, Bengtsson E. (1981). Asymptomatic congenital Chagas' disease in a 5-year-old child. *Scand J Infect Dis*, 13(4): 307-308.

Pehrson PO, Wahlgren M, Bengtsson E. (1982). Intracranial calcification probably due to congenital Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 3: 449-451.

Pennington PM, Juárez JG, Rivera Arrivillaga M, De Urioste-Stone SM, Doktor K, Bryan JP, Escobar CY, Cerdón-Rosales C. (2017). Towards Chagas disease elimination: Neonatal screening for congenital transmission in rural communities. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(9): e0005783.

Pereyra Käfer J, Poch G, Monteverde D, Blanco E, Tarsia R. (1961). Las manifestaciones neurológicas en la forma crónica de la enfermedad de Chagas. *Rev Neurol Arg*, 9: 199.

Peterson JK, Salazar R, Castillo-Neyra R, Borrini-Mayori K, Condori C, Bartow-McKenney C, Tracy D, Náquira C, Levy MZ. (2018). *Trypanosoma cruzi* Infection Does Not Decrease Survival or Reproduction of the Common Bed Bug, *Cimex lectulariu*. *Am J Trop Med Hyg*, 98(3): 724-73.

Pinto A, Pett S, Jackson Y. (2014). Identifying Chagas disease in Australia: an emerging challenge for general practitioners. *Aust Fam Physician*, 43(7): 440-442.

Piron M, Vergés M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymó RM, Hernández JM, Puig L, Portús M, Gascón J, Sauleda S. (2008). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion*, 48(9): 1862-1868

Rabello A, Luquetti AO, Moreira E, Gadelha MD, Dos Santos JA, De Melo L, Schwind P. (1999). Serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection using the new particle gel immunoassay-ID-PaGIA Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 94 (1): 77-82.

Ramírez JD, Duque MC, Guhl F. (2011). Phylogenetic reconstruction based on Cytochrome b (Cytb) gene sequences reveals distinct genotypes within Colombian *Trypanosoma cruzi* I populations. *Acta Trop*, 119(1): 61-65.

Ramírez JD, Hernández C, Montilla M, Zambrano P, Flórez AC, Parra E, et al. (2014). First report of human infection attributed to TcBat genotype. *Zoonoses Public Health*, 61(7): 477-479.

Ramos JM, Milla A, Sánchez V, Vergés M, Toro C, Gutiérrez F. (2009). Cribado prenatal de la infección por *Trypanosoma cruzi* y virus linfotrópico humano de células T en gestantes latinoamericanas. *Enferm Infecc Microb Clín*, 27 (39): 165-167.

Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, López-Chejade P, Flóres M, Rodríguez JM, Gutiérrez F. (2012). Chagas disease in Latin American pregnant immigrants: experience in a non-endemic country. *Arch Gynecol Obstet*, 285: 919-923.

Remesar M, Sabino EC, Del Pozo A, Mayer A, Busch MP. (2015). Bimodal distribution of *Trypanosoma cruzi* antibody levels in blood donors from a highly endemic area of Argentina: what is the significance of low reactive samples? *Custer B Transfusion*, 55(10): 2499-24504.

Rendell VR, Gilman RH, Valencia E, Galdos-Cardenas G, Verastegui M, Sanchez L, Acosta J, Sanchez G, Ferrufino L, LaFuente C, Abastoflor Mdel C, Colanzi R, Bern C. (2015). *Trypanosoma cruzi*-infected pregnant women without vector exposure have higher parasitemia levels: implications for congenital transmission risk. *PLoS One*,10(3): e0119527.

Rezende JM. (1959). Forma digestiva da moléstia de Chagas. *Rev Goiania Med*, 5: 193-227.

Rodríguez-Guardado A, Rodríguez M, Alonso P, Seco C, Flores-Chavez M, Mejuto P, Cartón JA. (2009). Serological screening of Chagas disease in animigrant population in Asturias, Spain proceedingfrom Chagas-endemic áreas. *Scand J Infect D*, 41(10): 774-776.

Romay-Barja M, Boquete T, Martinez O, González M, Álvarez-Del Arco D, Benito A, Blasco-Hernández T. (2019). Chagas screening and treatment among Bolivians living in Madrid, Spain: The need for an official protocol. *PLoS ONE* 14(3): e0213577.

Rothhammer F, Allison MJ, Núñez L, Standen V, Arriaza B. (1985). Enfermedad de Chagas en Sudamérica pre-colombina. *Rev Amer Antrop Fis*, 68:495-498.

Russomando G, Figueredo A, Almiron M, Sakamoto M, Morita K. (1992). Polymerase chain reaction-based detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in serum. J Clin Microbiol, 30:2864-2868.

Russomando G, Cousiño B, Sanchez Z, Franco LX, Nara EM, Chena L, Martínez M, Galeano ME, Benitez L. (2017). Chagas disease: national survey of seroprevalence in children under five years of age conducted in 2008. Mem Inst Oswaldo Cruz, 112(5): 348-353.

Salamanca-Dejour D, Blanchet D, Aznar C, La Ruche G, Jeannel D, Gastellu-Etchegorry M. (2012). La maladie de Chagas (ou trypanosomose américaine) en France Chagas disease (American trypanosomiasis) in France. Med Mal Infect, 42(8):344-348.

Salas Clavijo NA, Postigo JR, Schneider D, Santalla JA, Brutus L, Chippaux JP. (2012). Prevalence of Chagas disease in pregnant women and incidence of congenital transmission in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. Acta Trop, 124(1): 87-91.

Saldaña A, Pineda V, Martinez I, Santamaria G, Santamaria AM, Miranda A, Calzada JE. (2012). A new endemic focus of Chagas disease in the northern region of Veraguas Province, Western Half Panama, Central America. PLoS One, 7(4): e34657.

Sánchez-González G, Figueroa-Lara A, Elizondo-Cano M, Wilson L, Novelo-Garza B, Valiente-Banuet L, Ramsey JM. (2016). Cost-Effectiveness of Blood Donation Screening for *Trypanosoma cruzi* in Mexico. PLoS Negl Trop Dis, 10(3): e0004528.

Sasagawa E, Guevara de Aguilar AV, Hernández de Ramírez MA, Romero Chévez JE, Nakagawa J, Cedillos RA, Misago C, Kita K. (2014). Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood donors in El Salvador between 2001 and 2011. J Infect Dev Ctries, 8(8): 1029-1036.

Sasagawa E, Aiga H, Soriano EYC, Cuyuch Marroquín BL, Hernández Ramírez MA, Guevara de Aguilar AV, Romero Chévez JE, Hernández Ramos HM, Cedillos RA, Misago C, Kita K. (2015). Mother-to-Child Transmission of Chagas Disease in El Salvador. *Am J Trop Med Hyg*, 93(2): 326-333.

Sayama Y, Furui Y, Takakura A, Ishinoda M, Matsumoto C, Taira R, Igarashi S, Momose S, Matsubayashi K, Uchida S, Hino S, Nagai T, Satake M. (2019). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection among at-risk blood donors in Japan. *Transfusion*, 59(1): 287-294.

Scapellato PG, Battero EG, Scapellato JI, Vidal GI. (2006) ¿Es posible la transmisión de la enfermedad de Chagas mediante el hábito de compartir jeringas entre pacientes HIV+ adictos a drogas? *Medicina (Buenos Aires)*, 66:595-596.

Schmunis GA. (1999). Prevention of transfusional *Trypanosoma cruzi* infection in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 94 (suppl 1): 93-101.

Schmunis GA. (2007). Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 102 (sup 1):75-85.

Schmunis GA, Yadon ZE. (2010): Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*, 115: 14-21.

Silveira AC, Rojas A, Segura E, Guillén G, Schenone H, Pinto Dias J, Valdes Padilla J, Lorca M, Salvatella R, Russomando G. (2002). El control de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur de América. Historia de una iniciativa internacional 1991-2001. OPS e INCOSUR.

Simón M, Gil-Gallardo JL, Iborra MA, Carrilero B, López MC, Romay-Barja M, Murcia L, Thomas MC, Benito A, Segovia M. (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: 105-127.

Simón M, Iborra MA, Carrilero B, Romay-Barja M, Vázquez C, Gil-Gallardo LJ, Segovia M. (2020). The Clinical and Parasitologic Follow-up of *Trypanosoma cruzi*-infected Children in a Nonendemic Country. *Pediatr Infect Dis J*, 39(6): 494-499.

Slot E, Hogema BM, Molier M, Bart A, Zaaier HL. (2016). Risk Factors and Screening for *Trypanosoma cruzi* Infection of Dutch Blood Donors. *PLoS One*, 11(3): e0151038.

Souto RP, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. (1996). DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol*, 83(2): 141-152.

Stagno S, Hurtado R. (1971). Enfermedad de Chagas congénita. Estudio inmunológico y diagnóstico mediante inmunofluorescencia anti-IgM. *Bol Chil Parasitol*, 26(1): 20-27.

Storino R. (2002). Consenso de enfermedad de Chagas, Topico I: Enfermedad de Chagas con parasitemia evidente. *Rev Arg Cardiol*, 70 (1):15-39.

Tanowitz HB, Weiss LM, Montgomery SP. (2011): Chagas disease has now gone global. *PLoS Negl Trop Dis*, 5: e1136.

Tapia-Garay V, Figueroa DP, Maldonado A, Frías-Laserre D, Gonzalez CR, Parra A, Canals L, Apt W, Alvarado S, Cáceres D, Canals M. (2018). Assessing the risk zones of Chagas' disease in Chile, in a world marked by global climatic change. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113(1): 24-29.

Tello-Cajiao ME, Olga Lucia Agudelo OL, Marcela Quintero M, Laura Cardenas L, Rosso F. (2020). Trends of Seroprevalence of Chagas's diseases in healthy blood donors, solid organ donors and heart transplant recipients:

experience of a single health care center in Colombia. *Epidemiol Infect*, 6;148:1-25.

Tibayrenc M, Kjellberg F, Ayala FJ. (1990) A clonal theory of parasitic protozoa: the population structures of *Entamoeba*, *Giardia*, *Leishmania*, *Naegleria*, *Plasmodium*, *Trichomonas*, and *Trypanosoma* and their medical and taxonomical consequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(7):2414-2418.

Tibayrenc M & Ayala FJ. (1991). Towards a population genetics of microorganisms: the clonal theory of parasitic protozoa. *Parasitol Today*, 7: 228-232.

Tomasini N, Diosque P. (2015). Evolution of *Trypanosoma cruzi*: clarifying hybridisations, mitochondrial introgressions and phylogenetic relationships between major lineages. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 110(3): 403-413.

Toso MA, Vial UF, Norbel G. (2011). Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev Med Chile*, 139: 258-266.

Westenberger SJ, Barnabé C, Campbell DA, Sturm NR. (2005). Two hybridization events define the population structure of *Trypanosoma cruzi*. *Genetics*, 171(2): 527-543.

World Health Organization (WHO). (1997). Chagas disease (Thirteenth Programme Report UNDP/TDR Geneva).

World Health Organization (WHO). (2002). Control of Chagas Disease: Second Report of the WHO Expert Committee. Geneva. (Technical Report Series; No. 905). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42443>

World Health Organization (WHO). (2007). Chagas disease report. Buenos Aires: World Health Organization, 2007, pp. 104.

World Health Organization (WHO). (2009). Control and prevention of Chagas disease in Europa. Report of a WHO Informal Consultation. Geneva, Switzerland.

World Health Organization (WHO)/PAHO. (2012). Certification of the Interruption of Vectoral Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Belize. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8789:2013-certification-interruption-vectoral-transmission-trypanosom

World Health Organization (WHO). (2015). Weekly epidemiological record. 6 February 2015, 90th Year, 90 (6): 3340.

World Health Organization (WHO)/PAHO (2017). Neglected Infectious Disease: Chagas Disease. www.paho.org/chagasdisease. OPS/OMS, 2017.

Xunta de Galicia. (2014). Protocolo de cribado da enfermidade de Chagas en mulleres embarazadas. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia. <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Protocolo-decribado-da-enfermidade-de-chagas-en-mulleres-embarzadas-Actualizacion-2014>

Zheng C, Quintero O, Revere EK, Oey MB, Espinoza F, Puius YA, Ramirez-Baron D, Salama CR, Hidalgo LF, Machado FS, Saeed O, Shin J, Patel SR, Coyle CM. (2020). Chagas Disease in the New York City Metropolitan Area. Open Forum Infect Dis, 7(5): ofaa156.

Zingales B, Andrade SG, Briones MRS, Campbell DA, Chiari E, Fernandes O, Guhl F, Lages-Silva E, Macedo AM, Machado CR, Miles MA, Romanha AJ, Sturm NR, Tibayrenc M, Schijman AG. (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 104: 1051-1054.

7. Anexo



2019/264

En Valencia, a 13 de diciembre de 2019

D. Luis Sabater Ortí, en calidad de Director Científico Adjunto de la Fundación de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia – Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

CERTIFICA

Que el proyecto con título *“Prevalencia de la enfermedad de Chagas en donantes y en mujeres embarazadas procedentes de Latinoamérica: estudio epidemiológico”*, presentado por el Dr. Rafael Borrás, ha sido evaluado por la Comisión de Investigación de INCLIVA en su reunión del día 28 de noviembre de 2019, encontrándolo **CONFORME** con los requisitos de capacitación del solicitante, la adecuación del proyecto a los medios existentes, la adecuación de la memoria y el interés de los resultados del proyecto para el área de salud.

Y para que conste, se firma en la ciudad y fecha arriba indicadas



Fdo.: D. Luis Sabater Ortí
Director Científico Adjunto
Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA

F-EG-CCI-9 Certificado conformidad



Hospital Clínic Universitari



**INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL CLINICO
UNIVERSITARIO DE VALENCIA**

Don Julio Palmero da Cruz, Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínic Universitario de Valencia

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión ordinaria de fecha 26 de marzo de 2020 (Acta nº 357), se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación:

Nº DE ORDEN: 2019/264

TITULO: Prevalencia de la enfermedad de Chagas en donantes y en mujeres embarazadas procedentes de latinoamérica: estudio epidemiológico.

PROTOCOLO: Versión: 2 Fecha: 5 de noviembre de 2019

HIP/CI: Exención consentimiento informado (LIB Artículo 58.2)

INVESTIGADOR: RAFAEL BORRÁS

SERVICIO/GRUPO DE INVESTIGACIÓN: MICROBIOLOGÍA

PETICIÓN DE AYUDA A LA INVESTIGACIÓN: TESIS Cristina Parada

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto este centro.

Este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Rafael Borrás en el Servicio de Microbiología, como investigador principal, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación biomédica.

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 26 de marzo de 2020

Fdo. Don Julio Palmero da Cruz