

CONSENSO DEL GRUPO DE PATOLOGÍA IMPORTADA (GEPI) DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA (SEIMC) Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL (SEMTSI), SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESQUISTOSOMIASIS IMPORTADA.

CONSENSUS STATEMENT OF IMPORTED DISEASES GROUP (GEPI) OF THE SPANISH SOCIETY OF INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY (SEIMC) AND THE SPANISH SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND INTERNATIONAL HEALTH (SETMSI), ON THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF IMPORTED SCHISTOSOMIASIS.

Coordinadores:

1. Cristina Bocanegra. Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, PROSICS Barcelona. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Vall d'Hebron. Email: cristinabocanegra@gmail.com

2. Azucena Rodríguez Guardado. Área de Gestión Clínica Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. E-mail: azucenarguardado@gmail.com

AUTORES POR ORDEN ALFABÉTICO:

1. Miriam J Álvarez-Martínez. Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona. Departamento de Fundamentos Clínicos, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona. ISGlobal. E-mail: malvarez@clinic.cat

2. Marta Arsuaga Vicente. Unidad de Patología Importada y Salud Internacional (CSUR). Unidad de Alto Aislamiento. CIBERINFEC. Hospital La Paz- Carlos III. Madrid. E-mail: martaarsuaga@gmail.com.

3. Moncef Belhassen-García. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Salamanca. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Universidad de Salamanca, Salamanca, España. E-mail: belhassen@usal.es

4. Cristina Bocanegra. Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, PROSICS Barcelona. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Vall d'Hebron. Email: cristinabocanegra@gmail.com

5. Sandra Chamorro Tojeiro. Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. IRYCIS. CIBERINFEC. E-mail: sandracht@gmail.com.

6. Daniel Camprubí-Ferrer. ISGlobal, Hospital Clínic - Universitat de Barcelona, Barcelona, E-mail: daniel.camprubi@isglobal.org.

7. Pedro Fernández-Soto. Grupo de investigación en Enfermedades Infecciosas y Tropicales (e-INTRO), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca-Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (IBSAL-CIETUS). Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca, Salamanca. E-mail: pfsoto@usal.es

8. Elisa García Vázquez. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. E-mail: elisagarciavazquez@gmail.com.

9. Zaida Herrador Ortiz. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. E-mail: zherrador@isciii.es.

10. Oihane Martín. Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. E-mail: oihane.martin.s@gmail.com.

11. Antonio Muro. Grupo de investigación en Enfermedades Infecciosas y Tropicales (e-INTRO), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca-Centro de Investigación de

Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (IBSAL-CIETUS). Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca, Salamanca E-mail: ama@usal.es.

12. José Luis Pérez Arellano. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Insular de Gran Canaria. E-mail: luis.perez@ulpgc.es.

13. Marta Reguera Gómez. Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Av. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Burjassot, Valencia. E-mail: marta.reguera@outlook.com.

14. Azucena Rodríguez Guardado. Área de Gestión Clínica Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. E-mail: azucenarguardado@gmail.com.

15. Joaquín Salas-Coronas. Unidad de Medicina Tropical. Hospital Universitario Poniente (El Ejido, Almería). E-mail: joaquin.salas.sspa@juntadeandalucia.es.

16. Fernando Salvador. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, PROSICS Barcelona, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. E-mail: fmsalvad@vhebron.net.

17. Javier Sotillo Gallego. Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología. Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. E-mail: Javier.sotillo@isciii.es.

18. Elena Sulleiro Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. CIBERINFEC, ISCIII. Universitat Autònoma de Barcelona. E-mail: esulleir@vhebron.net.

19. Diego Torrús Tendero. Unidad de Referencia de Enfermedades Importadas y Salud Internacional, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Dr. Balmis, ISABIAL, Alicante. Área de Parasitología, Universidad Miguel Hernández. E-mail: diemen@coma.es.

20. María Velasco Arribas. Sección Infecciosas y Medicina Tropical. Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. mvelasco@salud.madrid.org.

Corresponding author:

Azucena Rodríguez Guardado. Área de Gestión Clínica Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. E-mail: azucenarguardado@gmail.com.

KEY WORDS

Schistosomiasis; *Schistosoma* spp; *Schistosoma haematobium*; *Schistosoma mansoni*; *Schistosoma japonicum*; *S. mekongi*; *S. intercalatum*; guidelines.

LISTA DE ABREVIATURAS.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

CAA: antígeno circulante anódico.

CCA: antígeno circulante catódico.

DIGFA: Dot Immunogold Filtration Assay.

EA: esquistosomiasis aguda.

ELISA: ensayo de inmunoabsorción enzimática.

EEP: esquistosomiasis encefálica pseudotumoral.

EME: esquistosomiasis de la médula espinal.

HAP: hipertensión pulmonar aguda.

HIA: hemaglutinación indirecta.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

LAMP: Amplificación isotérmica mediada por bucles.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OXA: oxamniquina

OR: odds ratio.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PZQ: praziquantel.

POC-CCA: pruebas de detección rápida en orina.

RMN: resonancia magnética nuclear.

SchHAP: hipertensión pulmonar aguda secundaria a esquistosomiasis.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

TC: tomografía computarizada.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

RESUMEN.

La esquistosomiasis es una enfermedad de elevada prevalencia, especialmente en población inmigrante, asociada a importante morbilidad y retraso diagnóstico fuera de zona endémica. Por estas razones la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI) han elaborado un documento conjunto de consenso que sirva de guía para el cribado, diagnóstico y tratamiento de esta patología en zonas no endémicas. Un panel de expertos de ambas sociedades identificó las principales preguntas a responder y elaboró las recomendaciones siguiendo la evidencia científica disponible en el momento. El documento fue revisado por los miembros de ambas sociedades para su aprobación final.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a highly prevalent disease, especially in immigrant populations, and is associated with significant morbidity and diagnostic delays outside endemic areas. For these reasons, the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEMTSI) have developed a joint consensus document to serve as a guide for the screening, diagnosis and treatment of this disease outside endemic areas. A panel of experts from both societies identified the main questions to be answered and developed recommendations based on the scientific evidence available at the time. The document was reviewed by the members from both societies for final approval.

1. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

La esquistosomiasis humana es una enfermedad parasitaria causada por trematodos del género *Schistosoma*. Es la segunda enfermedad parasitaria que produce mayor morbilidad en el mundo después de la malaria. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud unos 700 millones de personas viven en áreas de riesgo y unos 240 millones están infectados¹.

El ciclo de vida requiere de la presencia de un hospedador intermediario y del contacto humano con el agua dulce. Los adultos viven en parejas (macho y hembra) en las vénulas mesentéricas o el plexo venoso vesical del hospedador humano, en función de la especie, en donde, mediante reproducción sexual, producen huevos fertilizados. Si los huevos permanecen en los tejidos, pueden producir reacciones inflamatorias; si son expulsados en colecciones de agua dulce, liberarán miracidios ciliados de vida libre que infectarán al caracol hospedador intermediario. En su interior el parásito se reproduce de forma asexual, liberando decenas de miles de cercarias en el agua. Estas cercarias, en contacto con la piel humana, pueden atravesarla y convertirse en esquistosómulas, que migran a través de la circulación sanguínea hasta el hígado, donde maduran y se convierten en adultos² (Figura 1).

La esquistosomiasis es endémica en áreas tropicales y subtropicales de África, América, Próximo Oriente, este de Asia y Filipinas, aunque es en África Subsahariana donde se concentra la mayor carga de enfermedad; el 93% de los casos se diagnostican en esta región, en la que es responsable de entre 1,6 y 4,2 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos anualmente (AVAD)³. Tres especies son las causantes principales de enfermedad humana: *Schistosoma haematobium*, presente en África y Oriente Próximo, *Schistosoma mansoni* en África y América, y *Schistosoma japonicum*, que se localiza en Asia, principalmente en Filipinas y China. Otras tres especies más localizadas geográficamente son *S. mekongi* en la cuenca del río Mekong y *S. guineensis* y *S. intercalatum* en África Central. La distribución de cada especie está definida por la presencia de la especie concreta del caracol hospedador presente en cada área. Las características y distribución de cada especie se muestran en la Tabla 1 y Figura 2.

En Europa se han descrito recientemente dos focos de transmisión autóctona en España y Córcega, en relación con el cambio climático, la globalización y la presencia del hospedador intermedio en estas áreas^{4,5}. El brote de Córcega tuvo lugar en viajeros que habían tenido contacto con agua dulce en el río Cava y ha persistido a lo largo del tiempo. En el caso de España se ha descrito un brote en Almería que afectó a 4 agricultores de un grupo de 5 personas que se bañaron repetidamente en una balsa de riego de la zona. Posteriormente se demostró la presencia del vector *Bulinus truncatus* en Almería, similar al encontrado en Senegal, en colecciones de agua⁵

Sin embargo, la inmensa mayoría de casos diagnosticados en España son importados. Un estudio publicado por la Red Europea de Medicina Tropical y Salud en los Viajes (TropNet, <http://www.tropnet.eu>), Tropnet⁶ encontró 1.465 casos de esquistosomiasis importada de los cuales 486 (33%) se produjeron en viajeros europeos, 231 (16%) en expatriados de larga duración y 748 (51%) en inmigrantes. El principal lugar de adquisición fue el África Subsahariana (95% de las infecciones). La prevalencia de esquistosomiasis en población inmigrante procedente de zona endémica es variable en función del método diagnóstico utilizado describiéndose mayores prevalencias si se utiliza la serología. Diversos estudios realizados muestran prevalencias que oscilan entre el 7,5% y el 43%⁷⁻¹⁰. En un metaanálisis realizado la prevalencia media estaba en torno al 18% que ascendía al 24% en pacientes procedentes del África Subsahariana¹¹. Estas cifras son similares en grupos de especial riesgo

como las mujeres, los menores no acompañados o los pacientes con infección por el VIH¹²⁻¹⁶. En la Tabla 2 se resume la prevalencia encontrada en los principales trabajos consultados.

A pesar de estos datos, existe aún en nuestro medio un importante desconocimiento de la enfermedad por lo que no es de extrañar que el diagnóstico de la esquistosomiasis importada se retrase, especialmente en población inmigrante. En el estudio de Tropnet⁶ reseñado previamente solamente un 27% de las infecciones diagnosticadas en viajeros fueron agudas y ocurrieron en los tres primeros meses tras el contacto con agua dulce contaminada por cercarias, por lo que es posible que se diagnostiquen ya en fases crónicas y avanzadas de la enfermedad. En el caso de los inmigrantes entre un 40% y un 60% de los pacientes con esquistosomiasis crónica son asintomáticos por lo que el retraso diagnóstico es aún más evidente¹⁷⁻¹⁸. Comelli et al¹⁹ en un estudio de cohortes multicéntrico realizado sobre población inmigrante encontraron un retraso medio en el diagnóstico de la esquistosomiasis desde la llegada a Italia de 31 meses que aumentó a 110 meses en el caso de pacientes asintomáticos. Un 40% de estos pacientes había consultado por otros motivos y la esquistosomiasis se diagnosticó tras referir síntomas compatibles. Roure et al²⁰ analizaron 61 pacientes inmigrantes diagnosticados de esquistosomiasis encontrando complicaciones en el 36% de ellos en el momento del diagnóstico. De ellos 20 presentaban insuficiencia renal que en 6 de ellos evolucionó a un estadio terminal y requirió hemodiálisis, y otros tres precisaron de un trasplante renal.

Se trata por tanto de una enfermedad de elevada prevalencia en inmigrantes y viajeros procedentes de zona endémica acompañada además de una importante morbilidad asociada al retraso diagnóstico por lo que actualmente el cribado en esta población es recomendado por las autoridades sanitarias europeas²¹.

A pesar de estas evidencias, en la actualidad el manejo de los pacientes presenta diferencias entre centros, en función de la capacidad de cribado a las poblaciones diana y los medios diagnósticos disponibles, así como del acceso a determinadas exploraciones complementarias. Tampoco existen recomendaciones nacionales en relación con el seguimiento de estos pacientes o el manejo de las posibles complicaciones, por lo que el manejo de la esquistosomiasis importada provoca, en algunos aspectos, debate entre los profesionales implicados.

Objetivos del documento

El objetivo de este documento de consenso es aportar la mejor evidencia posible respecto al manejo de la esquistosomiasis importada. Así, profesionales de ámbitos diversos involucrados en la atención a los pacientes con esquistosomiasis en España han evaluado los datos disponibles en la bibliografía para proponer recomendaciones basadas en la evidencia científica en los diferentes aspectos de la enfermedad.

Métodos

-Metodología general del documento

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía para evaluar los datos referentes a la clínica, diagnóstico, cribado, tratamiento y seguimiento de la esquistosomiasis importada. Se siguió el método PRISMA para describir los resultados. Se identificaron 37 preguntas que se distribuyeron entre los miembros del grupo para su análisis. Para ello se efectuó una búsqueda en Pubmed hasta Diciembre de 2021 de artículos en inglés o en español con los términos de búsqueda “Schistosoma”, “schistosomiasis” asociado a cada uno de los ítems explorados (por ejemplo, “screening”, “treatment”, “ELISA”, “praziquantel”, “travelers”, etc). La búsqueda se

sometió a los criterios PRISMA^{22,23}. Inicialmente fue revisada por los colaboradores y de forma secundaria por los coordinadores del texto. Se seleccionaron un total de 374 publicaciones, eliminando las duplicadas y las no relevantes. Todos los autores han acordado el contenido del documento y las recomendaciones finales. En el anexo I se encuentran las definiciones de los diferentes niveles de evidencia.

1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESQUISTOSOMIASIS.

1.1. ¿Cuándo debe sospecharse una esquistosomiasis aguda?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, schistosomiasis, ultrasound, ultrasonography, anemia, hematuria, eosinophilia, blood test, urine analysis, x-ray, cystoscopy.

Desde el punto de vista clínico la esquistosomiasis puede dividirse en tres etapas principales: a) una etapa que ocurre a las 24 horas de la penetración de las cercarias en la piel, denominada dermatitis por cercarias b) una segunda etapa que aparece entre 3-8 semanas tras la infección que constituye la esquistosomiasis aguda y c) una tercera etapa crónica que aparece meses o años después de la infección y es consecuencia de la formación de granulomas alrededor de los huevos de esquistosoma retenidos en los tejidos (Tabla 3).

Es difícil obtener datos de la prevalencia de esquistosomiasis aguda, ya que en muchos casos los registros no distinguen entre formas agudas y crónicas²⁴. La prevalencia de esquistosomiasis aguda en dos series europeas sobre 257 y 1.640 viajeros febriles fue de un 1,6% y 1,7% de los viajeros, respectivamente, siendo en una de ellas la tercera causa más frecuente de síndrome febril en viajeros procedentes del África Subsahariana tras la malaria y las rickettsiosis²⁵⁻²⁷. Desde el punto de vista epidemiológico la esquistosomiasis aguda suele aparecer de forma esporádica o en brotes asociados al viaje. Se ha descrito con mayor frecuencia en viajes al África Subsahariana sobre todo a zonas de Malí (país Dogon), Burkina Faso (cataratas de Banfora), Etiopía (Parque Nacional del Omo), el lago Malawi y Zambia (cataratas Zambeze), aunque de forma esporádica se ha comunicado casos en viajes a Brasil y Laos²⁸⁻³³.

Tanto en el caso de la dermatitis por cercarias como en la esquistosomiasis aguda el antecedente de exposición al agua contaminada en zonas endémicas es esencial a la hora de tener una adecuada sospecha diagnóstica. El antecedente más habitual es el de baños en ríos o lagos contaminados, aunque se han descrito casos por cruzar ríos o por ducharse con agua contaminada²⁸. Se han descrito casos de penetración transcutánea de las cercarias tras contactos de solo 1-5 minutos³⁴. Las tasas de ataque en el caso de viajeros expuestos a zonas contaminadas superan el 65% con variaciones entre el 39-100%, según los trabajos consultados^{24, 30}. Se ha relacionado el número de exposiciones y la duración de estas con el riesgo de infección³⁵.

La dermatitis por cercarias se ha descrito en el 5-100% de los viajeros expuestos. El cuadro típico es el de una erupción cutánea maculopapular pruriginosa que aparece en las 24 horas siguientes a la exposición y desaparece espontáneamente tras unas horas. A veces el prurito es el único signo que presentan los pacientes^{25,34,35}. El antecedente de la dermatitis es importante a la hora de mantener una sospecha diagnóstica adecuada pero dado lo breve de la duración de este es difícil observarla en los viajeros que regresan. Debe tenerse en cuenta que esta dermatitis puede aparecer también tras la infestación por una especie de esquistosoma no humano. Existe una presentación de inicio tardío que se manifiesta como urticaria o angioedema, y aparece entre 1 y 12 semanas después de una fuerte exposición al

agua infestada de cercarias. En este caso las lesiones son eritematosas, sobreelevadas y con un tamaño entre 1 y 3 centímetros, a menudo acompañadas de prurito^{25-27,36}. Debido a la asociación temporal con la exposición al agua el diagnóstico suele sospecharse clínicamente.

La esquistosomiasis aguda (EA) se denominaba clásicamente fiebre o síndrome de Katayama ya que fue descrita inicialmente en 1847 en el distrito de Katayama (Japón) asociada a la infección por *S. japonicum*²⁵. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los brotes descritos actualmente se producen por *S. mansoni* o *S. haematobium* y que no todos los pacientes presenten fiebre ha hecho caer este término en desuso.

Los primeros síntomas de la EA suelen aparecer entre 2 y 6 semanas después de la exposición durante la maduración de las formas adultas^{25,37}. Sin embargo, se han descrito períodos de incubación de 1 a 12 semanas^{27, 38}. En esta fase se produce la maduración hacia formas adultas, produciéndose el apareamiento de éstas y la puesta de huevos. Se ha postulado que el responsable del cuadro es el paso de los antígenos solubles de los huevos a la sangre dando lugar a una respuesta inflamatoria que puede ser más o menos grave en función de la especie, aunque para otros autores ocurre incluso antes de la puesta de los huevos.

En general, la infección es sintomática en el 54-100% de los viajeros infectados no inmunes. En 137 casos de esquistosomiasis adquirida durante un viaje, se encontraron hallazgos clínicos compatibles con la EA en 75 pacientes (66%). Esto supone que más de un tercio de los pacientes no presentaron síntomas³⁷. En los pacientes sintomáticos los síntomas más frecuentes son la fiebre, que en hasta un tercio de los casos puede superar los 39° C, astenia, mialgias, urticaria, y tos no productiva.

Análíticamente los pacientes suelen presentar eosinofilia incluso del 50% aunque puede estar ausente hasta en un 27%³⁸. Suele aparecer con un retraso medio de 21 días con respecto a la fiebre y de hasta 47 días (rango 25-119 días) tras el contacto de riesgo, por lo que la ausencia de esta no excluye el diagnóstico de EA y obliga a repetir la analítica en 2-3 semanas³³. El cuadro puede acompañarse también de alteración de pruebas de función hepáticas, anemia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia y elevación de IgE.

La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente después de 2-10 semanas, mientras que algunos desarrollan una enfermedad persistente y más grave, con pérdida de peso, disnea, diarrea, dolor abdominal difuso, hepatomegalia y erupción cutánea generalizada y en un porcentaje de ellos aparecen complicaciones neurológicas, pulmonares y cardíacas que pueden comprometer el pronóstico.

Las manifestaciones neurológicas se han observado en aproximadamente un 2% de los casos de esquistosomiasis aguda³⁹. Los síntomas neurológicos generalmente ocurren en las siguientes tres semanas de las manifestaciones sistémicas. La cefalea, usualmente transitoria o intermitente, y la alteración del nivel de conciencia que puede llegar incluso al coma, son los síntomas más frecuentes. Se han descrito también la aparición de crisis convulsivas, afasia, visión borrosa y síntomas cerebelosos^{40,41}. Puede cursar con una encefalopatía aguda, más frecuentemente producida por *S. japonicum* y *S. mansoni* y en ocasiones infradiagnosticada. Se han descrito pacientes con vasculitis cerebral durante la fase inicial que ocurre en los tres primeros meses postinfección³⁹. También se han descrito infartos cerebrales múltiples en pequeños vasos⁴⁰. La radiología muestra la aparición de edema cerebral y lesiones pequeñas multifocales que captan contraste de localización más frecuente en los lóbulos frontal, parietal

y occipital, y en el tronco del encéfalo^{25,39-42}. Los infartos cerebrales suelen tener una localización fronteriza. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o puede mostrar hallazgos inespecíficos.

También se han comunicado casos de afectación medular, la mayoría por *S. mansoni*⁴¹. Suele ser más frecuente en varones entre los 21-53 años, aunque hay casos en edades extremas de la vida. Los pacientes habitualmente cursan con un síndrome mielopático agudo o subagudo que puede o no estar acompañada de polirradiculitis. En cuanto al nivel medular, lo más frecuente es encontrar signos y síntomas a la altura T6 o inferior, siendo de particular importancia el segmento T11-L1. Se han descrito casos en niveles superiores, incluso de topografía cervical⁴¹. Desde el punto de vista diagnóstico el aspecto de las lesiones en la resonancia magnética es indistinguible del de otras causas de mielitis transversa.

Las lesiones cardíacas, como la miocarditis, la pericarditis o la isquemia asintomática también pueden ocurrir durante la EA^{40,42}. Un estudio sobre 315 electrocardiogramas de pacientes con EA mostró que hasta un 99% de los pacientes presentaba anomalías de las ondas T (99%) y un 52% de los segmentos ST (52%)⁴⁴. En un brote detectado en Brasil de 31 pacientes infectados por *S. mansoni* los autores³⁰ describieron que 12 (38,7%) tenían dolor torácico y seis (19%) tenían un diagnóstico ecográfico positivo de pericarditis.

La esquistosomiasis pulmonar aguda suele aparecer entre 3 a 8 semanas después de la penetración del esquistosoma. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la disnea y la tos seca acompañadas de sibilancias en la exploración física. Aunque pueden coincidir con la aparición de la fiebre en el síndrome de Katayama, pueden ser independientes de éste y aparecer incluso varias semanas después de la fiebre o continuar tras la desaparición de ésta. La incidencia de la afectación pulmonar en la infección por *Schistosoma* es desconocida. En varias series de viajeros con fiebre de Katayama se informó de tos en más del 40% de las personas infectadas^{25,30,45}. En el espectro clínico de la esquistosomiasis pulmonar aguda pueden encontrarse⁴⁵: a) Casos sintomáticos con hallazgos radiológicos (radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC)) que pueden aparecer tanto en el momento del diagnóstico como tras el tratamiento con praziquantel. b) Casos sintomáticos sin hallazgos radiológicos. c) Casos asintomáticos con hallazgos radiológicos descritos raramente, ya que no se suele realizar radiología en estos casos. La afectación radiológica más frecuente suele ser la aparición de nódulos pulmonares mal definidos o una neumonitis intersticial similar a la que se observa en la eosinofilia pulmonar tropical. Cabe destacar que estas formas graves pueden producirse durante la evolución espontánea de la enfermedad o tras el tratamiento con praziquantel hasta en un 25% de los pacientes^{25,45}. No suelen aparecer ni derrame pleural ni linfadenopatías.

El diagnóstico diferencial de la esquistosomiasis aguda incluye la fiebre tifoidea, hepatitis aguda, paludismo, y en el caso de las manifestaciones pulmonares además la estrongiloidiasis, el síndrome de Loeffler y la paragonimiasis.

Recomendaciones

- Todos los viajeros procedentes de zonas endémicas de esquistosomiasis deben ser interrogados sobre el antecedente de exposición cutánea a fuentes de agua dulce (ríos, lagos, etc.) al agua dulce **(A-I)**.
- El antecedente de dermatitis por cercarias puede ser un indicio de infección **(B-I)** pero su ausencia no excluye el diagnóstico **(B-I)**.

- Un historial epidemiológico adecuado junto con clínica compatible y/o eosinofilia, es altamente sugestiva de esquistosomiasis aguda **(A-I)**. Debe tenerse en cuenta que la ausencia de eosinofilia no excluye el diagnóstico.
- En los pacientes con antecedente de exposición que no desarrollen síntomas debe realizarse una serología a los tres meses del regreso de la zona endémica **(A-I)**
- Ni una prueba serológica negativa ni la ausencia de huevos en la orina o las heces son suficientes para descartar por sí solas la esquistosomiasis aguda **(A-I)**.

1.2. Manifestaciones de la esquistosomiasis crónica

1.2.1 ¿Cuándo debe sospecharse una esquistosomiasis genitourinaria?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, schistosomiasis, *S. haematobium*, urinary, genital, bladder, carcinoma, pyelonephritis, hematuria, hematospermia, infertility, HIV.

La afectación urinaria por *Schistosoma* spp. es una de las dos formas clásicas de esquistosomiasis crónica⁴⁶. La principal especie de *Schistosoma* spp. responsable de la afectación genitourinaria es *S. haematobium*, que afecta endémicamente a países de África y Oriente Medio⁴⁷⁻⁴⁹ aunque también se ha descrito en Córcega^{4,50} donde 4 casos se debieron a *S. haematobium* y el resto a un híbrido con *S. bovis*. Por este motivo, la sospecha de esquistosomiasis genitourinaria (y como consecuencia la búsqueda de huevos de *Schistosoma* en orina) debe restringirse a pacientes expuestos a agua dulce en estas regiones.

La vejiga es el órgano más afectado por *S. haematobium*. En biopsias obtenidas mediante cistoscopias suelen aparecer lesiones múltiples en las que se observa hiperemia mucosa, irregularidades de la pared vesical y fibrosis en zonas con alta concentración de huevos⁵¹. Las lesiones suelen localizarse en el trigono y cerca de los orificios ureterales. Otras lesiones comunes son los granulomas, nódulos y pólipos, que se relacionan con regiones de elevada oviposición^{52,53}. Las lesiones ulcerativas son menos frecuentes. Las calcificaciones de la pared vesical suelen aparecer en estadios evolucionados de la enfermedad. Las principales manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis urinaria incluyen la presencia de hematuria que puede llegar a condicionar anemia, molestias suprapúbicas e incontinencia urinaria. En lesiones cercanas al orificio de salida de los uréteres la evolución a fibrosis puede producir una uropatía obstructiva por estenosis de estos y con ello pielonefritis agudas recurrentes, hidronefrosis, nefritis intersticial e insuficiencia renal^{53,54}. La infección por *S. haematobium* es la principal causa de cáncer escamoso vesical en zonas endémicas de dicho trematodo, presentándose típicamente en población más joven que el carcinoma urotelial^{33, 41}.

También se han descrito distintas glomerulonefritis por inmunocomplejos de antígenos de *S. haematobium* y *S. mansoni*. El espectro clínico de la afectación glomerular puede ir desde la proteinuria asintomática hasta el síndrome nefrítico o la insuficiencia renal terminal en un 35% de los casos, según las series^{56,57}. La amiloidosis se asocia a infecciones prolongadas y se ha correlacionado con la carga antigénica. Por otro lado, la insuficiencia renal terminal requiere hemodiálisis e incluso trasplante renal⁵⁸.

La presentación clínica de la esquistosomiasis urinaria puede diferir entre población residente en área endémica/migrantes (con elevada exposición) y viajeros internacionales (con menor exposición). En una cohorte de inmigrantes atendidos en 3 centros especializados en

patología tropical en Italia (2011-2016), el 68% de los pacientes con diagnóstico de infección por *S. haematobium* presentaban ya anomalías ecográficas en la vía urinaria (n=115; 68%)⁶⁰. En otra cohorte de inmigrantes en Francia⁶¹, en edad infantil (n=47), la hematuria fue el principal motivo de consulta y 1 paciente presentaba estenosis vesical. Roure et al²⁰ realizaron un estudio de una cohorte de población migrante con diagnóstico de esquistosomiasis en el área norte de Barcelona (2002-2016). Los 61 pacientes incluidos eran de origen subsahariano, el 90% presentaba sintomatología, que iba desde hematuria a dolor abdominal o disuria y el 36% sufrían ya complicaciones (33% casos con fallo renal, de los cuales 30% acabó precisando hemodiálisis y 15% trasplante renal).

En lo que se refiere a viajeros internacionales, en una cohorte analizada por Coltart et al⁶², el síntoma predominante fue hematuria (18%). En otras cohortes se valora como más frecuente la presentación asintomática (superior al 50%), seguida de síntomas tan inespecíficos como el cansancio¹⁷.

Por otro lado, la colonización del plexo vesical por parte de *S. haematobium*, puede producir la deposición ectópica de huevos en regiones anatómicas cercanas. Es por ese motivo, que la afectación genital (tanto femenina como masculina) es también frecuente^{49,63}. En el caso de la esquistosomiasis genital femenina estudios realizados sobre el terreno muestran prevalencias que oscilan entre el 20% y el 75% en las zonas en las que *S. haematobium* es endémico⁶³. Debido a la variedad de síntomas, es un diagnóstico diferencial para muchas afecciones ginecológicas^{64,65}. Entre la afectación genital femenina destaca la presencia de huevos asociados a lesiones polipoides y granulomas en vulva, vagina y cérvix. Las lesiones en las trompas de Falopio, ovarios y útero son menos frecuentes. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran el sangrado vaginal espontáneo o durante el coito, la dispareunia y el prurito o quemazón genital. Entre sus complicaciones destacan el aborto o el embarazo ectópico y la infertilidad^{66,67}. Hay que tener en cuenta que la esquistosomiasis genital femenina puede aparecer incluso en ausencia de esquistosomiasis urinaria.

En el caso de los hombres, las estructuras más frecuentemente afectadas son las vesículas seminales, aunque también se ha descrito ovoposición en próstata, testículos, epidídimo y pene. La hematospermia es un signo frecuente de esquistosomiasis genital, pero también puede producir disfunción eréctil, dispareunia, oligospermia, orquitis y prostatitis⁶⁸⁻⁷⁰. Además, la presencia de lesiones cutáneas nodulares en la piel de la región genital y perianal constituyen la manifestación cutánea más frecuente de la esquistosomiasis crónica (esquistosomiasis cutánea).

En el caso de la esquistosomiasis genital femenina dado que muchas veces no coexiste esquistosomiasis urinaria, el diagnóstico se hace por la apariencia de las lesiones mediante visualización por colposcopia, donde se puede ver la presencia de zonas amarillas teñidas con ácido acético, aumento de la vascularización y nódulos⁶⁴.

Se ha descrito la asociación entre esquistosomiasis genital especialmente femenina e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{71,72}. Dos estudios^{73,74} que compararon la incidencia de VIH entre mujeres con esquistosomiasis y mujeres sanas describieron OR 2,1, (95% CI 1,2-3,5) y de OR 4,0, (95% CI 1,2-13,5) respectivamente. En un reciente metaanálisis⁷⁵ se objetivó una OR de 1,85 (95% CI: 1,17-2,92), apoyando la asociación entre VIH y esquistosomiasis genital femenina pero sin mostrar resultados concluyentes en el caso de los hombres. Otro metaanálisis realizado por Patel et al⁷⁶ incluyendo tanto la infección por *S. haematobium* como por *S. mansoni* describió una OR

combinada ligeramente superior: 2,3 (IC del 95%: 1,2-4,3). En un estudio de cohortes, Sturt et al⁷⁷ describió que la seroconversión por VIH fue dos veces superior en mujeres con esquistosomiasis genital, sin poder alcanzarse la significación estadística (OR 2,16; 95% CI, 0,21–12,30; P =0,33), probablemente debido al bajo poder estadístico del estudio.

Aunque los datos de la literatura no son definitivos la gravedad de ambas infecciones hace recomendable su despistaje conjunto.

Si bien en el caso de la esquistosomiasis urinaria está claramente establecida la relación con el cáncer vesical, entre esquistosomiasis genital femenina y lesiones cervicales no ha sido correlacionada. Un estudio⁷⁸ realizado en Sudáfrica no encontró ninguna asociación con la displasia o el cáncer cervical, aunque se comprobó que las mujeres con esquistosomiasis genital y cáncer de cuello uterino eran 15 años más jóvenes que la media local. Petry et al⁷⁹ demostraron que la prevalencia del VPH en pacientes procedentes de zonas endémicas de Tanzania y en controles alemanes era similar (34,5% frente a 26,9%); sin embargo, las mujeres con antecedentes sugestivos de esquistosomiasis y/o esquistosomiasis activa tenían un mayor riesgo de albergar tipos de VPH de alto riesgo. Los autores concluyeron que la infección por *S. haematobium* parece favorecer la persistencia de la infección genital por VPH, ya sea por traumatización del epitelio genital y/o por inmunosupresión local.

Aunque recientemente un estudio⁸⁰ realizado en Zambia ha descrito el incremento de riesgo de displasia cervical diagnosticada mediante inspección visual con ácido acético (OR 6,8 95% IC: 1,58-23,37 P = 0,016) en mujeres con esquistosomiasis genital diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se necesitan más estudios acerca de la relación entre ambas entidades.

En el caso de los viajeros, la esquistosomiasis genital femenina es rara, aunque se han notificado embarazos ectópicos en mujeres viajeras procedentes de Malí, Malawi y Tanzania puestas en relación con una obstrucción tubárica debida a bilharziomas (masas de huevos de *S. haematobium*)^{81,82}.

En la esquistosomiasis urinaria es importante la realización de técnicas radiológicas. En el caso de la radiología simple el hallazgo más típico es la presencia de calcificaciones vesicales y también es posible detectar nefrolitiasis. El uso de la ecografía en el diagnóstico de la infección por infección por *Schistosoma* está aceptado de forma universal tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de las posibles complicaciones o eventual curación, hasta el punto de que las lesiones ecográficas de la esquistosomiasis han sido objeto de una clasificación por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸³. En este protocolo denominado de Niamey⁸³, mediante un sistema de puntuación tanto para la esquistosomiasis urogenital como para la hepatointestinal se clasifica el grado de daño presentado por los pacientes (Tabla 4) otorgándole una puntuación global.

Dado que la esquistosomiasis puede permanecer asintomática durante años en muchos casos la ecografía puede ser el primer dato diagnóstico⁶⁰. En el caso de la ecografía abdominal y/o vesical, entre las alteraciones típicas de la esquistosomiasis urinaria se encuentran el engrosamiento vesical parietal difuso o focal, presencia de nódulos vesicales, pseudopólipos vesicales o masas, ureterohidronefrosis, nefrolitiasis, y las calcificaciones vesicales que son prácticamente patognomónicas^{84,85}. Un estudio realizado en Almería sobre 219 pacientes subsaharianos con diagnóstico de esquistosomiasis importada encontró que un 17,8% de los pacientes a los que se realizó radiografía de abdomen presentaron hallazgos

sugere de esquistosomiasis, en la mayoría de los casos calcificaciones vesicales. En 73 pacientes (41%) la ecografía presentó hallazgos patológicos, fundamentalmente engrosamiento parietal difuso o focal (n = 26), lesiones nodulares (n = 14) y pseudopólipos vesicales (n = 8). Uno de los pacientes fue diagnosticado de carcinoma escamoso de vejiga

⁸⁶.

En el caso de la esquistosomiasis genital masculina la ecografía es útil para detectar alteraciones propias de la prostatitis crónica, con áreas calcificadas, dilatación y adelgazamiento de las paredes de las vesículas seminales. Es útil también para detectar hidroceles y otro tipo de afectación testicular como la aparición de nódulos heterogéneos hipoeoicos con aumento de la vascularización en el Doppler⁸⁴.

La Tomografía computarizada (TC) ha demostrado ser más sensible a la hora de detectar pequeñas microcalcificaciones y de evaluar la extensión de la enfermedad, aunque dada la necesidad de contraste se reserva para la valoración pre-quirúrgica de casos complicados o en el caso de sospecha de tumor vesical. En estadios iniciales el aspecto del carcinoma escamoso puede ser inespecífico por lo que debe ser sospechado en el caso de nódulos o masas endoluminales que no mejoran tras tratamiento con praziquantel y realizarse valoración mediante cistoscopia y biopsia⁸⁵.

En el caso de afectación de vesículas seminales la RM puede ser más útil demostrando la presencia de dilataciones, formaciones quísticas y hemorragias con el tejido inflamatorio circundante ^{84,85}.

RECOMENDACIONES

- Debe descartarse la presencia de esquistosomiasis urinaria en aquellos pacientes con clínica urinaria procedentes de países endémicos de África y en menor medida de Oriente Medio **(A-I)**.
- La infección por *S. haematobium* debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de la uropatía obstructiva, y las pielonefritis de repetición en aquellos pacientes procedentes de zona endémica. **(A-I)**.
- La presencia de hematuria y/o hematoespermia en un paciente procedente de zona endémica obliga a descartar la presencia de una esquistosomiasis subyacente **(A-I)**.
- En el caso de las mujeres y niñas que presentan síntomas urogenitales y que han tenido contacto con agua dulce en países endémicos de esquistosomiasis, debe considerarse el diagnóstico de esquistosomiasis genital femenina **(A-I)**.
- La presencia de una esquistosomiasis subyacente debe ser descartada en mujeres con infertilidad o dispareunia procedentes de zona endémica. **(A-I)**.
- La ausencia de huevos de esquistosoma en orina no excluye la presencia de una esquistosomiasis genital femenina por lo que su diagnóstico se basa en la presencia de lesiones características por colposcopia. **(A-I)**.
- Dada la relación existente entre esquistosomiasis genitourinaria y carcinoma vesical, la presencia de esquistosomiasis debe ser descartada en pacientes procedentes de zona endémica con neoplasia vesical **(A-I)**.
- La esquistosomiasis debe ser tomada en cuenta como causa de insuficiencia renal terminal que puede requerir hemodiálisis y trasplante renal **(A-I)**.
- Se recomienda descartar la infección por VIH en pacientes con esquistosomiasis genitourinaria **(B-II)**.

1.2.2. ¿Cuándo debe sospecharse una esquistosomiasis hepatointestinal?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma mansoni*, hepatointestinal schistosomiasis, chronic schistosomiasis, presinusoidal portal hypertension.

La afectación del aparato digestivo por *Schistosoma* spp es una de las dos formas clásicas de esquistosomiasis crónica⁴⁶. De forma excepcional, se ha documentado la afectación hepática, en forma de nódulos hipodensos, en formas agudas de esquistosomiasis⁸⁷. Los principales órganos digestivos afectados de forma aislada o simultánea en esta entidad son el hígado y el intestino. La afectación de la vía biliar extrahepática es menos frecuente⁸⁸⁻⁹⁵.

Con la excepción de *S. haematobium*, el resto de las especies de esquistosomas se han descrito como agentes causales de formas hepato-intestinales^{96,97}. De manera global, las especies principales son *S. mansoni* y *S. japonicum*. En España, los dos agentes en los que existe documentación bibliográfica son *S. mansoni* y casos muy aislados de *S. intercalatum*^{98,99}. Por ello, en este apartado señalaremos principalmente las características de la infección por *S. mansoni*, señalando posteriormente algunos rasgos diferenciales de las formas ocasionadas por *S. japonicum* y *S. intercalatum*.

La distribución geográfica del *S. mansoni* incluye el África Subsahariana y algunos focos en el Caribe y América del Sur (Brasil, Venezuela, Surinam)¹⁰⁰. Dentro de sus características diferenciales con respecto a otras hepatopatías crónicas, está el claro predominio en varones y la aparición en edades más jóvenes, aunque aparecen formas más graves en adultos¹⁰⁰. Además, la susceptibilidad es mayor en personas con grupos sanguíneos A o B con respecto al grupo O¹⁰¹ y en personas con deficiencias nutricionales¹⁰². En las formas moderadas, los síntomas derivan de la hipertensión portal pre-sinusoidal ocasionada por la respuesta inmune a huevos del parásito liberados por hembras localizadas en el plexo venoso mesentérico inferior. Por ello, las manifestaciones clínicas incluyen hepatomegalia (sobre todo en lóbulo izquierdo) y esplenomegalia moderada. En formas avanzadas se incrementa el tamaño del bazo⁹³ y puede aparecer hemorragia digestiva por la aparición de varices gastro-esofágicas y/o hemorroides. En ocasiones pueden aparecer síntomas y signos de encefalopatía por el cortocircuito porto-sistémico¹⁰³. En los estudios analíticos, existen escasos datos de hepatolisis¹⁰⁴, colestasis¹⁰⁵ o insuficiencia hepatocelular en formas leves y moderadas. La trombopenia (secundaria al hiperesplenismo) y la hiperfibrinólisis contribuyen al riesgo de sangrado^{106,107}.

Los **estudios de imagen** aportan una información importante en la evaluación de esta forma de esquistosomiasis^{84,95,108-112}.

La *ecografía abdominal* es la técnica más utilizada y los principales hallazgos descritos se observan en el parénquima hepático, el árbol portal, la región periportal y la vesícula. Al igual que en el caso de la esquistosomiasis genitourinaria se sigue la metodología ecográfica del grupo de Niamey⁸³ y una modificación de ésta realizada por el «Niamey-Belo Horizonte Working Group» (Clasificación N-BH). La ventaja de este sistema de clasificación es que ajusta las medidas de órganos y vasos a la altura corporal y también incluye el grado de fibrosis según su ubicación y extensión dentro del hígado. En el parénquima hepático es característica la hipertrofia del lóbulo izquierdo con atrofia del derecho y un patrón “en

mosaico”, con septos ecogénicos que delimitan áreas poligonales de parénquima normal. En el árbol portal se puede observar la presencia de dilatación del mismo, con colaterales portosistémicas, esplenomegalia y múltiples nódulos sideróticos (cuerpos de Gamma-Gandy). Ocasionalmente puede aparecer trombosis portal. Uno de los datos más característicos de la esquistosomiasis hepática es la fibrosis periportal que, en sus formas más avanzadas, se observa como imágenes en “tubería” (“*pipestem*”) en cortes longitudinales y en “ojos de búho” en cortes transversales. Se han descrito múltiples sistemas de clasificación de fibrosis periportal, siendo el más utilizado el del Cairo Working Group que distingue tres grados: I (leve): 3-5 mm, II (moderada): 6-7 mm y III (grave): > 7mm. La afectación de la vesícula biliar se caracteriza por el engrosamiento de la pared de la misma y la presencia de protuberancias externas. La *tomografía axial computarizada* aporta imágenes de mayor nitidez que la ecografía, observándose la fibrosis periportal como bandas o anillos de baja atenuación periportales de distribución central en las formas ocasionadas por *S. mansoni*. En los estudios de *resonancia magnética nuclear* (RMN), la fibrosis periportal se observa como áreas T1 hipointensas, T2 hiperintensas, que se magnifican en la fase venosa tardía post-contraste. La **elastografía** es útil en la evaluación de los pacientes con esquistosomiasis hepática, correlacionándose con los hallazgos ecográficos y permitiendo excluir la presencia de fibrosis avanzada¹¹².

Además de las formas “puras” de esquistosomiasis¹¹³ y por razones geográficas, no es infrecuente que la infección por *S. mansoni* se asocie a otras infecciones prevalentes, específicamente por virus hepatotropos primarios (virus B, virus C o virus E), malaria u otras helmintiasis. En lo que respecta a las coinfecciones con virus hepatotropos primarios existen datos directos e indirectos que indican un aumento del grado de fibrosis, así como una evolución más rápida¹¹⁴⁻¹¹⁷. Por otro lado, la coexistencia de malaria y esquistosomiasis incrementa, al menos en niños, la intensidad de la hepatomegalia¹¹⁸. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la coinfección con *S. haematobium*^{119,120} o con otros helmintos intestinales¹⁰⁰ disminuye la intensidad de afectación hepática por *S. mansoni*.

En general, la infección por *S. japonicum* presenta características similares a las descritas previamente, aunque existen algunas diferencias clínicas y en los estudios de imagen. Así, la gravedad es mayor por al menos tres razones: *i*) el menor tamaño de los huevos que facilita su acceso a vasos de menor calibre (con fibrosis periportal de localización periférica)^{67,99}, *ii*) la producción de un número mayor de huevos⁶⁷ y *iii*) la localización de los vermes adultos en los plexos mesentéricos inferiores y superiores⁶⁷, por lo que se afectan todos los lóbulos hepáticos. Por otro lado, es habitual la calcificación de las lesiones lo que da lugar a un patrón visible macroscópicamente, e identificable en la TAC, conocido como “concha de tortuga”⁹⁹.

La **esquistosomiasis intestinal** deriva de la embolización retrógrada de huevos del parásito que ocasiona afectación mucosa y submucosa intestinal con formación de úlceras, pólipos, estenosis⁷¹ y pseudotumores¹²². Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser el tenesmo rectal y la diarrea de tipo inflamatorio (con moco y sangre), añadiéndose posteriormente dispepsia y dolor abdominal. En fases evolucionadas se añaden datos correspondientes a una enteropatía proteinorreica (malnutrición, pérdida de peso y edemas). La forma pseudotumoral, aunque no es frecuente, tiene importancia ya que clínicamente simula una neoplasia de colon al poder causar obstrucción, estenosis o compresión extrínseca del intestino. El diagnóstico puede realizarse por endoscopia digestiva baja y biopsia de las lesiones (debido a la afectación predominante en recto y colon izquierdo). En la TAC abdominal son características las calcificaciones submucosas curvilíneas o en forma de “vías de tren”⁹⁷. El desarrollo de

carcinoma colorrectal es infrecuente en la infección por *S. mansoni*, pero puede aparecer en formas de esquistosomiasis por *S. japonicum*¹²².

En cuanto a la enfermedad producida por *S. intercalatum* (cuya distribución se limita a algunos países de África central como Camerún, Guinea Ecuatorial, Gabón, Nigeria, República Democrática de Congo y Sao Tomé) la principal manifestación clínica es la rectorragia producida por distintas lesiones que van desde granulomas a pólipos y ulceraciones; también se han descrito casos de proctitis grave y de afectación genital femenina en forma de salpingitis¹²³.

RECOMENDACIONES

- En pacientes procedentes de África Subsahariana y algunas zonas del Caribe o América del Sur con manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica, especialmente de hipertensión portal, se debe descartar la esquistosomiasis hepática por *S. mansoni* (A-II).
- Los estudios de imagen aportan una información importante en la evaluación de esta forma de esquistosomiasis, siendo la ecografía la técnica más utilizada (A-II).
- Debe hacerse cribado de hepatitis crónicas virales en pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica dada la alta prevalencia de virus hepatotropos en las áreas endémicas de esquistosomiasis y las implicaciones en cuanto a la progresión de la fibrosis periportal (A-II).
- La elastografía es útil en la evaluación de los pacientes con esquistosomiasis hepática, correlacionándose con los hallazgos ecográficos y permitiendo excluir la presencia de fibrosis avanzada (A-II).
- Ante la presencia de tenesmo rectal, diarrea inflamatoria o rectorragia en pacientes procedentes de África Subsahariana y algunas zonas del Caribe o América del Sur debe descartarse esquistosomiasis intestinal (A-II).

1.2.3. ¿Ante que otras manifestaciones debe sospecharse una esquistosomiasis crónica?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis, *Schistosoma*, Pulmonary arterial hypertension, lung, neuroschistosomiasis, central nervous system, spinal cord, myelitis, skin, cutaneous ectopic schistosomiasis.

Además del sistema genitourinario y hepatointestinal, otros órganos pueden verse afectados. La migración de esquistosomas en el sistema vascular y su subsecuente puesta de huevos puede producir una variedad de lesiones ectópicas y atípicas.

Afectación cardiopulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a esquistosomiasis es una de las causas más frecuentes de HAP en todo el mundo. Aproximadamente el 6,1% de los pacientes con infección crónica presentan estos hallazgos, estando más habitualmente asociado a la forma hepatoesplénica por *S. mansoni* y de forma ocasional a *S. japonicum*. Además, de forma global, se considera que la esquistosomiasis es causa de hasta un tercio (30,8%) de todos los casos diagnosticados de hipertensión pulmonar^{124, 125}. La patogénesis exacta de la SchHAP sigue sin estar clara; sin embargo, se ha sugerido que la obstrucción mecánica de la vasculatura pulmonar por los huevos que migran desde los plexos vesical y mesentérico, la inflamación secundaria a ella y la remodelación vascular pulmonar son los mecanismos patogénicos más probables de esta enfermedad^{125,126}. Existen además similitudes con las

características inmunológicas de la HAP idiopática. Otros estudios más recientes postulan que la SchHAP es debida a una vasculopatía proliferativa¹²⁷.

La prevalencia varía en función del método diagnóstico utilizado. En estudios realizados mediante cribado ecocardiográfico en pacientes con esquistosomiasis hepática la prevalencia oscila entre el 10,7%-18,5% que disminuye hasta el 7,7% cuando se confirma mediante cateterismo derecho^{128,129}.

Aunque los pacientes con HAP asociada a esquistosomiasis pueden encontrarse asintomáticos, la mayoría desarrollan insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax puede mostrar una notable dilatación de las arterias pulmonares. En estos casos, la realización de una ecocardiografía transtorácica es una herramienta de detección útil que proporciona información significativa sobre la gravedad de la enfermedad y la funcionalidad del ventrículo derecho¹³⁰. El diagnóstico formal requiere un cateterismo cardíaco derecho para la obtención de una medición directa que evalúe la función del ventrículo derecho y descarte compromiso del lado izquierdo¹³¹.

La SchHAP presenta una tasa de mortalidad de 9,7 muertes por 1.000 pacientes / mes en áreas endémicas y, aunque todavía se desconoce el motivo, parece que su curso es más benigno en comparación con la HAP por otras causas incluso en ausencia de tratamiento específico¹³¹.

Con respecto a la afectación cardíaca directa, tanto la afectación miocárdica como pericárdica son raras y parecen guardar relación con la aparición de una reacción granulomatosa inducida por la presencia de huevos de *Schistosoma* spp en ambos lugares. Se ha descrito presencia de fibrosis endomiocárdica que se comporta como una miocardiopatía restrictiva, producida por la fibrosis en la superficie endocárdica y miocárdica. La afectación del pericardio en forma de pericarditis fibrosa también ha sido descrita¹³⁴.

El tratamiento se detalla en el apartado 5.2.7

Afectación del sistema nervioso central (neuroesquistosomiasis).

La afectación cerebroespinal es muy infrecuente, aunque muy grave. Puede ocurrir en cualquier momento durante la infección por esquistosoma y tanto el cerebro como la médula espinal pueden verse afectados. Se desarrolla como resultado de la migración de gusanos adultos hacia la médula espinal o a la microcirculación cerebral con la posterior liberación de huevos que conduce a una intensa reacción inflamatoria con destrucción local del tejido y posterior cicatrización. Puede causar enfermedad cerebral o mielopatía, siendo esto último más común. La esquistosomiasis representa el 1-4% de todas las lesiones medulares en el África Subsahariana. Los estudios histopatológicos sugieren que la afectación del sistema nervioso central (SNC) por esquistosoma debe ser más frecuente de lo que se diagnostica clínicamente¹⁰⁸. En los países no endémicos el retraso es aún superior. Una revisión reciente¹³⁶ realizada en viajeros muestra una demora media entre el contacto con el sistema sanitario y el inicio del tratamiento de 42,5 días (límites 16-74 días) persistiendo el 75% de los pacientes con lesiones residuales a los 3 meses de seguimiento.

El efecto de masa tras el depósito de huevos y la aparición de granulomas en el cerebro o médula espinal explican el desarrollo de hipertensión intracraneal, mielopatía, radiculopatía y las secuelas clínicas posteriores. La mielopatía (en forma de mielitis transversa aguda y mielorradiculopatía subaguda) de la región lumbosacra es la manifestación neurológica más común que ocurre en la infección por *S. mansoni* o *S. haematobium*, mientras que la encefalitis aguda es típica de *S. japonicum*¹³⁷.

Se han identificado varias formas de enfermedad neurológica¹³⁸:

1. La Encefalitis aguda por esquistosoma ya descrita en el apartado de esquistosomiasis aguda.

2. Esquistosomiasis encefálica pseudotumoral (EEP)

Probablemente infradiagnosticada. Se ha descrito en aproximadamente el 3-5% de las personas infectadas por *S. japonicum*, con mayor frecuencia en personas de 10 a 40 años de áreas endémicas sin ningún otro síntoma de esquistosomiasis. Las manifestaciones neurológicas son causadas por lesiones tumorales de expansión lenta que causan hipertensión intracraneal y otros signos neurológicos focales que varían según la localización de las lesiones. De forma más frecuente se encuentran en cerebelo, seguido de los lóbulos occipital y frontal^{140,141}.

En cuanto al diagnóstico, la TC y la RMN suelen mostrar una lesión tumoral inespecífica rodeada de edema, asociada a efecto masa y realce heterogéneo de contraste con bordes irregulares y mal definidos y el LCR suele ser normal. El diagnóstico definitivo se realiza tras la visualización de huevos y granulomas en la biopsia de tejido nervioso.

3. Esquistosomiasis de la médula espinal (EME).

Es la forma más conocida de afectación del SNC. Es más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes que viven en áreas endémicas, y que no suelen asociar ningún otro síntoma de la infección por esquistosoma; su principal causa es la infección por *S. mansoni*. Sus manifestaciones incluyen: mielitis transversa caracterizada por una paraplejía flácida arrefléxica, con un nivel sensitivo torácico y disfunción esfinteriana; la mieloradiculopatía con afectación de extremidades inferiores asociada a disfunción sexual y esfinteriana¹⁴²⁻¹⁴⁶.

La progresión suele ser aguda o subaguda en forma de síndrome medular, a menudo asociado a afectación de la cola de caballo. El síntoma inicial más común es el dolor en la espalda a nivel bajo generalmente irradiado a extremidades inferiores (afectación más habitual de T11-L1), o dolor en las extremidades inferiores. Su intensidad varía de leve a grave. En raras ocasiones, las manifestaciones neurológicas tienen una progresión crónica o fluctuante durante varios meses a tres años hasta que se establecen por completo. Otras formas neurológicas como la mielitis transversa aguda o la paraplejía espástica también han sido descritas.

En una revisión realizada por Santos et al¹⁴⁵ sobre un total de 31 pacientes diagnosticados de mieloradiculopatía por *S. mansoni* encontraron que la forma mielítica pura aparecía solo en 15 (28,6) % de ellos. Los síntomas más precoces fueron el dolor lumbar en el 76,8% de los pacientes seguido de la retención urinaria. En otra serie publicada por Lambertucci et al¹⁴⁷ encuentran también que el síntoma más frecuente es el dolor (97%), seguido de la pérdida de sensibilidad (98%) y debilidad de miembros inferiores (90%), paraparesia (97%), disfunción vesical (96%), intestinal (90%), y eréctil (74%). Nobre et al¹⁴⁸ describen 23 pacientes y coinciden en que la pérdida de fuerza asociada a dolor lumbar bajo era la manifestación clínica más frecuente (87% de los casos) que en el 70% impedía la deambulación. Todos los pacientes presentaban retención urinaria y un 83% dificultad para la defecación.

En cuanto al diagnóstico, la RMN es muy sensible en la detección de anomalías en pacientes con EME pero las alteraciones son inespecíficas. Vidal et al¹⁴⁹ evaluaron 13 pacientes diagnosticados de mieloradiculitis encontrando alteraciones de la resonancia magnética en un 92,3% de ellos. La afectación más frecuente fue una hiperseñal difusa en T2. En cuatro casos existía afectación en todos los segmentos espinales y en otros seis existía afectación simultánea de segmentos lumbares y torácicos. Las alteraciones más frecuentes fueron el engrosamiento de la médula espinal en T1, aumento de la señal en T2, captación heterogénea de contraste en forma de patrón granular en T1.

En más del 50% de los pacientes no se detectan huevos de esquistosoma en las heces u orina. La biopsia rectal permite identificar los huevos de *S. mansoni* en más del 95% de los casos. El examen de LCR generalmente muestra proteinorraquia, linfocitosis leve a moderada y eosinofilia (presente en aproximadamente el 50% de los casos). La detección de anticuerpos contra esquistosoma en LCR por ELISA es específica para el diagnóstico. La laminectomía con biopsia del tejido nervioso es el único método que da un diagnóstico definitivo, pero suele evitarse por el riesgo que conlleva el procedimiento.

El diagnóstico de EME se ha establecido de acuerdo con los siguientes criterios: evidencia de lesiones neurológicas torácicas inferiores o lumbares superiores; detección de exposición a esquistosomiasis mediante técnicas parasitológicas o serológicas y exclusión de otras causas de mielitis^{147,150}. Los criterios diagnósticos se resumen en la tabla 5.

A pesar de que no existe consenso sobre la terapia óptima para la neuroesquistosomiasis y ante la ausencia de ensayos clínicos reglados para evaluar la eficacia de los tratamientos, el manejo actualmente se fundamenta en la administración de praziquantel, corticoides y cirugía¹⁴⁷ tal y como se detallan en el apartado correspondiente al tratamiento.

Afectación cutánea.

Rara vez se observa afectación cutánea tardía por esquistosoma. Su afectación suele aparecer en forma de pápulas eritematosas aisladas o confluentes, asintomáticas o pruriginosas, de distribución por metámeras y habitualmente localizadas en tronco o región genital, aunque pueden darse en otras localizaciones^{151, 152}.

RECOMENDACIONES.

- Debe descartarse hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria a esquistosomiasis en aquellos individuos que presenten signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha progresiva con exposición de riesgo, tratamiento previo para la esquistosomiasis y / o evidencia de anomalías hepatoesplénicas con fibrosis. **(A-III)**.
- Ante la sospecha de afectación cardiopulmonar debe realizarse un estudio dirigido con radiografía de tórax, ecocardiografía y cateterización cardíaca derecha (este último confirmaría el diagnóstico de HAP) **(A-II)**.
- Se debe sospechar la existencia de afectación medular por esquistosoma (EME) en pacientes procedentes de áreas endémicas (principalmente de entre 5 a 35 años) o con antecedente de exposición de riesgo que presenten clínica de dolor lumbar o dolor en miembros inferiores, debilidad rápidamente progresiva o alteración sensorial que asocie trastornos autonómicos, especialmente disfunción vesical **(A-III)** incluso aunque no se detecten huevos de *Schistosoma* spp en heces, orina o líquido cefalorraquídeo.
- Se debe sospechar la afectación del sistema nervioso central por *Schistosoma* spp en pacientes procedentes de áreas endémicas o con antecedente de exposición de riesgo que presenten clínica de crisis convulsivas, deficiencia neurológica focal y/o lesiones ocupantes de espacio cerebrales en TAC y/o RMN **(A-III)** incluso aunque no se detecten huevos de *Schistosoma* spp en heces, orina o líquido cefalorraquídeo.
- En caso de afectación por RMN en algún nivel, el estudio debe ampliarse a los otros segmentos dada la probabilidad de afectación a varios niveles medulares **(A-II)**.

- En pacientes con afectación medular por esquistosoma (EME) la realización de una serología en LCR puede ser de elevada utilidad diagnóstica **(A-II)**.

2. Diagnóstico

2.1. ¿Existen datos analíticos de sospecha diagnóstica de una esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis, eosinophilia, laboratory findings, laboratory abnormalities.

Existen algunos datos analíticos que pueden apoyar la sospecha diagnóstica de la esquistosomiasis, sin embargo, son inespecíficos y siempre es necesario tener evidencia epidemiológica y confirmación microbiológica.

Respecto a los hallazgos en sangre periférica, la eosinofilia aparece en más del 80% de los pacientes en la fase aguda de la infección, mientras que en la fase crónica el valor de la eosinofilia varía pudiendo estar ausente^{153,154}. La serie roja aparece disminuida en la fase crónica de la enfermedad en forma de anemia ferropénica o anemia macrocítica. También es posible detectar hipoalbuminemia, elevación de la urea y creatinina e hipergammaglobulinemia en las fases avanzadas de la esquistosomiasis. Así mismo, en las formas evolucionadas se alteran los factores de coagulación con un tiempo de protrombina prolongado.

Por afectación esplénica, en algunos pacientes puede producirse pancitopenia. En la fibrosis hepática inducida por la esquistosomiasis crónica se detectan biomarcadores en el suero del paciente considerados muy sensibles para la confirmación diagnóstica, entre ellos, los péptidos pro-colágeno tipo III y IV, el fragmento P1 de la laminina, el ácido hialurónico, la fibrosina, el factor de necrosis tumoral α R-II y sICAM-1¹⁵⁴.

En el caso de la esquistosomiasis urinaria pueden detectarse hematuria y proteinuria que, aunque características, presentan una baja especificidad¹⁵⁵.

RECOMENDACIONES:

- La eosinofilia es un signo característico, pero no constante, en los pacientes con esquistosomiasis **(A-II)**
- En el caso de existencia de hematuria y proteinuria en pacientes con antecedentes epidemiológicos se recomienda descartar la esquistosomiasis urinaria **(A-I)**.

2.2. ¿Cuáles son las técnicas parasitológicas y serológicas más utilizadas en el diagnóstico de la esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*; ELISA; POC-CCA, RT-RT-PCR, diagnostics, schistosomiasis travellers; serology; antibody detection; Kato-katz, Fecal concentration, urine concentration, *Schistosoma* eggs

Para el diagnóstico de la esquistosomiasis existen técnicas de diagnóstico directo, en las que se demuestra la presencia del parásito y técnicas de diagnóstico indirecto en las que se revela la respuesta del organismo a la parasitación. Dentro de las técnicas de diagnóstico directo se encuentran: i) la microscopía, que permite demostrar la presencia de huevos de *Schistosoma*

spp. en heces u orina, ii) la detección de antígenos de *Schistosoma* spp. en sangre, heces u orina y iii) la detección de ADN del parásito mediante técnicas de diagnóstico molecular. La técnica de diagnóstico indirecto para la esquistosomiasis es la detección de anticuerpos de *Schistosoma* spp. en el suero. Para la esquistosomiasis activa, el *gold-standard* del diagnóstico sigue siendo el **examen microscópico en heces y orina** tras realizar métodos de concentración. Estas técnicas son sencillas y económicas y además permiten hacer un cálculo de la carga parasitaria. Sin embargo, cuando la carga parasitaria es baja, como es habitual en viajeros y migrantes asintomáticos, el resultado puede ser negativo y la serología puede complementar el diagnóstico¹⁵⁶. En cambio, en los pacientes crónicos sintomáticos, es frecuente la detección de huevos tanto en heces como en orina (*S. haematobium*), aunque de forma accidental en casos de altas parasitaciones es posible encontrar huevos de esta última también en heces^{155,156}. En casos de fase aguda de la enfermedad conocida como Síndrome de Katayama, no se observan huevos hasta 40-50 días después de producirse la infección¹⁵⁷.

Para aumentar la sensibilidad del diagnóstico microscópico se recomienda realizar técnicas de concentración tanto en heces como en orina. En heces, la técnica de formol-eter, o técnica de Ritchie, permite detectar hasta 10 huevos por gramo de heces, mientras que la técnica semicuantitativa de Kato-Katz permite identificar hasta 20 huevos por gramo, esta última se utiliza sobre todo en estudios epidemiológicos en áreas de elevada endemicidad. En el caso de la orina, se recomienda observar al microscopio el concentrado obtenido después de centrifugar o filtrar la orina. La sensibilidad de la técnica aumenta a mayor volumen de orina recogido, aconsejándose un volumen mínimo de 10 mL¹⁵⁸.

Los test serológicos se basan en la detección de anticuerpos utilizando distintos tipos de antígenos crudos o purificados de las formas adultas, del huevo, o incluso de la cercaria. Existen diferentes ensayos disponibles en el mercado para la detección serológica de anticuerpos (para un listado completo véase¹⁵⁹). Los más utilizados actualmente son pruebas de inmunoensayo (ELISA) cuantitativas y semicuantitativas, así como inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HIA) para la detección de IgG e IgM en el suero de pacientes infectados. Estos kits se han desarrollado frente a diferentes especies, y algunos de ellos sugieren su especificidad frente a *S. mansoni* o *S. japonicum*. Sin embargo, no existen test de ELISA específicos frente a las otras especies de esquistosomas como *S. haematobium* o *S. mekongi*. Existen también test cualitativos basados en las técnicas de Western Blot o DIGFA (Dot Immunogold Filtration Assay), pero tampoco diferencian entre especies. Por último, existen también test serológicos no comerciales pero validados a nivel de laboratorio y que presentan elevada sensibilidad y una especificidad moderada¹⁶⁰.

Las técnicas serológicas mejoran la sensibilidad de las técnicas parasitológicas directas y son utilizadas frecuentemente tanto para el diagnóstico en pacientes con síntomas como para el cribado en asintomáticos de la infección crónica. La sensibilidad de estas técnicas es variable, oscilando entre el 20% y el 80% en función del tipo de antígenos utilizado, de la intensidad de la infección y de la especie implicada, presentando mejores resultados en infecciones producidas por *S. mansoni* respecto a *S. haematobium* (la mayoría de las técnicas comerciales se basan en antígenos del primero)¹⁶¹. Una opción para incrementar la sensibilidad del diagnóstico serológico es la utilización de dos técnicas diferentes en paralelo. El principal inconveniente de la detección de anticuerpos es su falta de especificidad dando lugar a reacciones cruzadas en pacientes infectados por otros helmintos. En el diagnóstico serológico hay que tener en cuenta una serie de premisas: 1) la seroconversión no se produce hasta tres

meses después de haberse producido la infección por lo que pueden presentar una menor sensibilidad durante la fase aguda y, 2) que no es útil para diferenciar entre una infección activa y una pasada. La persistencia de los anticuerpos incluso años después de haber tratado la infección de forma correcta da lugar a resultados positivos difíciles de interpretar en personas provenientes de áreas endémicas¹⁶².

Las técnicas de detección de antígenos más utilizadas se basan en la detección de antígeno circulante catódico (CCA) en suero u orina y de antígeno circulante anódico (CAA) en orina producidos por las formas adultas de todas las especies de esquistosomas¹⁶³. Presentan una alta sensibilidad que puede superar el 90% en casos con excreción de huevos demostrada. También son útiles en el diagnóstico de la fase aguda y en el control post-tratamiento, ya que también se secretan en las formas inmaduras (esquistosómulas) y se aclaran mucho más rápidamente que los anticuerpos, por lo que dejan de detectarse rápidamente en pacientes curados. Respecto al diagnóstico directo de *S. mansoni* mediante detección de CCA, se comercializa un POC-CCA test en formato flujo lateral el cual puede dar falsos negativos en fases agudas de la infección. La capacidad de este test para el diagnóstico de infecciones por *S. haematobium* es muy baja y su uso para esquistosomiasis urogenital no está recomendado^{164,165}. Además, es más fiable en zonas endémicas que en áreas de baja endemicidad o para el diagnóstico de esquistosomiasis importada¹⁶⁶. Para el diagnóstico de la infección por *S. haematobium* mediante detección de CAA, solo existe en formato UCP-LF CAA y no está comercializado, con lo que en la práctica clínica no se usa.

RECOMENDACIONES:

- Aunque el examen microscópico presenta una alta especificidad, pero limitada sensibilidad, sigue siendo el método de elección (*gold-standard*) para el diagnóstico de la esquistosomiasis intestinal y urinaria. **(A-II)**.
- La serología es una técnica muy sensible, útil en el diagnóstico de la esquistosomiasis en áreas no endémicas ante la sospecha de esquistosomiasis **(A-II)**.
- La detección de CAA en suero y CCA en orina muestra la misma sensibilidad que el examen parasitológico en zonas de elevada endemicidad y puede ser de uso complementario a otras técnicas en zonas de baja endemicidad **(A-II)**.
- En viajeros de corta estancia en zonas endémicas, la ausencia de anticuerpos y la microscopía negativa no excluyen la infección reciente (menos de 12 semanas) **(A-III)**.
- En caso de serología positiva, se recomienda la confirmación con un método de diagnóstico directo **(A-III)**.

2.3. ¿Existen pruebas de diagnóstico rápido?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*; diagnostic; rapid test; point of care; POC-CCA.

Existen diferentes pruebas de diagnóstico rápido disponibles comercialmente¹⁶⁷. Para la detección de antígenos existen dos tests comerciales de diagnóstico rápido de esquistosomiasis basados en la detección del CCA: Schisto POC-CCA cassette-based test (Rapid Medical Diagnostics)¹⁶⁸ y Schistosomiasis Rapid Test (Maternova y Ecodiagnostica)¹⁶⁹. Estos tests están indicados para la detección cualitativa de una infección activa por

Schistosoma spp., más específicamente de *S. mansoni*, pero también puede detectar infecciones con cargas parasitarias medias-altas por *S. haematobium*. Esta prueba debe utilizarse en pacientes con signos y síntomas clínicos que sean compatibles con una infección por *Schistosoma* spp. Además, es importante tener en cuenta las limitaciones de estos tests y recordar que el análisis de una sola muestra y realizando una sola prueba no debe utilizarse como único criterio de diagnóstico. Las infecciones del tracto urinario o la hematuria pueden dar lugar a falsos positivos. En infecciones tempranas, los niveles de antígeno pueden ser indetectables ya que la prueba puede ser negativa durante la fase de desarrollo parasitario (durante las primeras 6-7 semanas). En estos casos, debe considerarse la posibilidad de volver a realizar la prueba o de utilizar metodologías alternativas, basando el diagnóstico final en el resultado de la prueba junto con otros hallazgos clínicos y/o de laboratorio. En comparación con el Kato Katz la sensibilidad de estos tests varía entre el 70%-100%. La especificidad en poblaciones endémicas negativas suele ser cercano al 95%.

También existen tests rápidos disponibles comercialmente basados en la detección de IgG-IgM como el test *Schistosoma* ICT IgG-IgM (LDBio Diagnostics)¹⁷⁰. Este test está basado en una inmunocromatografía con el suero del paciente. Presenta una sensibilidad del 94,9%, una especificidad del 63,9%, un valor predictivo positivo del 72,4%, un valor predictivo negativo del 92,6% y una razón de verosimilitud positiva de 2,62¹⁷¹.

RECOMENDACIONES:

- Se recomiendan los test de diagnóstico rápido Schisto POC-CCA cassette-based test (Rapid Medical Diagnostics) y Schistosomiasis Rapid Test (Maternova) para pacientes con sospecha clínica o epidemiológica de infección por *Schistosoma* spp., especialmente para *S. mansoni* (A-II).
- El test *Schistosoma* ICT IgG-IgM (LDBio Diagnostics) ha demostrado tener una sensibilidad notablemente alta con una especificidad y precisión diagnóstica aceptable para la detección de la esquistosomiasis tanto urinaria como intestinal por lo que se recomienda su uso para el cribado inicial del paciente (A-II).

2.4. ¿Cuál es la utilidad de los métodos de amplificación de ADN para detectar una esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, PCR, nested-PCR, qPCR, LAMP

Las técnicas moleculares basadas en la PCR (incluyendo la nested-PCR y PCR digital por gotas (ddPCR)) y especialmente de PCR a tiempo real (qPCR) o cuantitativa, todavía están escasamente implementadas en los laboratorios de diagnóstico clínico, pero presentan una elevada sensibilidad y especificidad¹⁷²⁻¹⁷⁴. Además, estos métodos han mostrado una sensibilidad muy superior a los métodos parasitológicos y serológicos en infecciones crónicas y en zonas de baja transmisión. Recientemente, se ha descrito una dúplex-PCR a tiempo real para la detección simultánea de *S. mansoni* y *S. haematobium* en muestras de suero de viajeros y migrantes con una sensibilidad superior respecto a la microscopía (en heces y orina), a la serología (ELISA) y a las pruebas de detección rápida en orina (POC-CCA)¹⁷⁵.

En los últimos años también se han desarrollado otras técnicas moleculares como las basadas en la amplificación isotérmica mediante bucles (loop-mediated isothermal amplification, LAMP)¹⁷⁶, la cual presenta una sensibilidad similar o incluso superior a la de la PCR, siendo

una alternativa adecuada para el diagnóstico de la esquistosomiasis sencilla y económica, fundamentalmente en áreas endémicas de escasos recursos. Estas técnicas se han utilizado tanto para el diagnóstico como para la valoración de la eficacia del tratamiento¹⁷⁷.

A pesar de sus ventajas, actualmente, no existe disponibilidad de las técnicas de PCR en la práctica clínica para el diagnóstico de la esquistosomiasis a nivel comercial, y tampoco existe una estandarización de la técnica en centros de investigación especializados. Las aplicaciones del LAMP para el diagnóstico son todavía limitadas y sólo se aplican en escenarios de investigación, no de forma rutinaria en la práctica clínica.

RECOMENDACIONES

- La utilización de técnicas moleculares incrementa las tasas de positividad de la microscopía y pueden ser útiles como diagnóstico complementario, aunque en este momento no se encuentran disponibles de forma generalizada **(A-II)**

2.5. ¿Qué técnicas existen actualmente para la detección de formas híbridas de esquistosomas?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*; PCR; LAMP; hybrids.

Desde el punto de vista diagnóstico las formas híbridas de esquistosomas son difícil de identificar por técnicas parasitológicas ya que presentan una morfología atípica¹⁷⁸, y la serología no permite su discriminación^{160,179} aunque se ha descrito la posibilidad de detectar híbridos mediante PCR¹⁸⁰. En España no existe aún ningún dato publicado respecto a la presencia de híbridos en pacientes infectados.

Por otro lado, el desarrollo de un LAMP género-específico ha permitido la detección de diferentes especies de esquistosomas como *S. haematobium*, *S. intercalatum*, *S. mansoni* y *S. bovis*. Un estudio realizado recientemente muestra la validez de este método en la detección de ADN en pacientes infectados con híbridos *S.haematobium/S.bovis*¹⁸¹.

Sin embargo, ninguna de estas técnicas moleculares se encuentra disponible comercialmente.

RECOMENDACIONES

- Las técnicas moleculares (tanto PCR como LAMP) son las únicas que permiten el diagnóstico de formas híbridas **(A-II)**.

2.6. Otras técnicas diagnósticas.

2.6.1 ¿Está indicada la realización de alguna técnica de imagen u otra exploración complementaria ante el diagnóstico de esquistosomiasis, en ausencia de síntomas y signos específicos?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, schistosomiasis, ultrasound, ultrasonography, anemia, hematuria, eosinophilia, blood test, urine analysis, x-ray, cystoscopy.

La realización de exploraciones complementarias ante un caso de esquistosomiasis importada tiene como principal objetivo evaluar la morbilidad asociada a dicha infección y puede servir para la monitorización de la respuesta al tratamiento^{49,182}. La presencia de síntomas o signos guía, así como el diagnóstico a través de métodos directos como la identificación de huevos de *Schistosoma* spp. en orina o heces o de ADN que permitan la identificación de especie

causante de la infección puede guiar qué exploraciones complementarias realizar. Sin embargo, es frecuente que los pacientes con esquistosomiasis importada se encuentren completamente asintomáticos o presenten síntomas inespecíficos como astenia y que el diagnóstico microbiológico se base en métodos indirectos (serología). De esta forma, pueden distinguirse tres situaciones diferentes.

En primer lugar, ante la sospecha de esquistosomiasis genitourinaria (por sospecha epidemiológica, presencia de huevos de *S. haematobium* en orina o identificación de *S. haematobium* por métodos moleculares), se solicitarán exploraciones complementarias encaminadas a descartar la posible afectación genito-urinaria. En segundo lugar, en caso de sospecha de esquistosomiasis hepato-intestinal (por sospecha epidemiológica, presencia de huevos en heces o identificación por métodos moleculares de especies no causantes de esquistosomiasis genitourinaria se realizarán exploraciones complementarias dirigidas a evaluar la potencial afectación hepato-intestinal. En los casos asintomáticos y sin alteraciones analíticas, diagnosticados exclusivamente en base a una serología positiva –en muchos casos serán personas que no tienen una enfermedad activa- no pensamos que esté indicada la realización de ecografía, la rentabilidad es muy baja¹⁸³.

Existe muy poca evidencia científica sobre la utilidad de exámenes complementarios en el contexto de la esquistosomiasis importada sin síntomas específicos⁸⁴. Sin embargo, parece razonable, desde un punto de vista general, si no se dispone previamente, la realización de las siguientes exploraciones:

(1) Estudio analítico básico (**hemograma, bioquímica** sanguínea que incluya **pruebas hepáticas y parámetros de función renal**) para poder valorar la afectación hepática y de la función renal. Por otro lado, el hemograma permite valorar la presencia de anemia¹⁸⁴ y, sobre todo, de eosinofilia¹⁸⁵.

(2) Estudio **básico de orina**, para valorar la presencia de microhematuria y proteinuria. En estudios realizados en zona endémica, ambas alteraciones se correlacionaban con la carga parasitaria. Por otro lado, aunque algunos autores han sugerido la existencia de correlación entre dichas alteraciones con la afectación estructural del sistema urinario^{51,186-188}, la presencia de microhematuria y proteinuria puede producirse en ausencia de lesiones detectables ecográficamente, por lo que el análisis de orina estaría indicado de todas formas^{51,181,189,190}.

(3) La **ecografía abdominal** ha demostrado ser muy superior a la pielografía y a la radiografía de abdomen en el diagnóstico de la morbilidad de esquistosomiasis urogenital, excepto en el diagnóstico de calcificaciones vesicales, para las cuales la radiografía de abdomen resulta ser superior^{51,186,191-193}. Como se ha comentado previamente la OMS ha desarrollado un protocolo para la valoración de la morbilidad asociada a la infección por *S. haematobium*, que ha sido ampliamente aceptada a nivel mundial (Tabla 3)⁸³. A pesar de que la relación coste-eficacia de la realización de una ecografía abdominal en los pacientes asintomáticos diagnosticados de esquistosomiasis importada a través de serología se ha cuestionado por la baja prevalencia (<3%) de patología estructural¹⁸² la evidencia todavía es escasa y se refiere a poblaciones específicas que no permiten extrapolar esas conclusiones a la población general. Además, el estudio ecográfico abdominal permite evaluar la presencia de hepato-esplenomegalia, calcificaciones y fibrosis peri-portal, descritas en infecciones por *S. mansoni* y otras especies causantes de esquistosomiasis hepática^{190,194,197}.

(4) La radiografía de abdomen sólo ha demostrado ser superior a la ecografía abdominal en la identificación de calcificaciones vesicales^{181,185}. A pesar de que se ha descrito la afectación pulmonar por esquistosomiasis aguda y crónica, no se recomienda el estudio mediante radiografía de tórax, TAC de tórax, o ecocardiografía en ausencia de síntomas sugestivos.

(5) En cuanto a otras exploraciones invasivas, la cistoscopia sólo estaría indicada en pacientes con manifestaciones clínicas, hematuria y/o una ecografía abdominal anormal. Lo mismo ocurre con la realización de fibrocolonoscopia para el despistaje de afectación intestinal de esquistosomiasis, que no estaría indicada en ausencia de manifestaciones gastrointestinales.

RECOMENDACIONES

- La realización de exploraciones complementarias (no microbiológicas) en el caso de la esquistosomiasis diagnosticada por serología sin síntomas ni signos focales debe guiarse según datos epidemiológicos y la potencial exposición a especies de *Schistosoma* **(A-III)**
- En todo paciente con esquistosomiasis asintomática diagnosticada por serología se recomienda la realización de un estudio analítico básico (hemograma y bioquímica) para poder valorar la presencia de anemia, eosinofilia, así como la afectación hepática y de la función renal **(B-II)**
- El estudio básico de orina para valorar la presencia de microhematuria y proteinuria está indicado en todos los casos de posible esquistosomiasis urinaria, incluso en ausencia de alteraciones radiológicas o ecográficas de la vía urinaria **(B-II)**
- No se recomienda la realización de radiografía de tórax, TAC torácico o ecocardiografía en ausencia de síntomas sugestivos de afectación pulmonar o cardíaca por la esquistosomiasis **(D-III)**.
- No se recomienda la realización de pielografía ni tampoco exámenes invasivos como cistoscopia o fibrocolonoscopia en caso de esquistosomiasis asintomáticas **(D-III)**.

3. Cribado

3.1. ¿Está indicado el cribado de inmigrantes procedentes de zona endémica?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis; screening; migrants.

La importancia para la salud pública de la esquistosomiasis en regiones endémicas es evidente y está aumentando en áreas no endémicas, entre otros factores por el fenómeno migratorio mundial¹⁹⁶, principalmente por el colectivo de inmigrantes de África Subsahariana¹⁹⁷.

Muy pocos estudios han evaluado la prevalencia de esquistosomiasis en países no endémicos^{196,198}. Su estimación real es muy difícil, dada la disparidad de las cifras según el método diagnóstico empleado^{11,199}. Así, la prevalencia estimada mediante serología es varias veces más alta frente a la de estudios coproparasitarios tal y como se muestra en la tabla 2. Este dato apoya el uso de la serología para la realización del cribado en inmigrantes, dada su mayor sensibilidad y fácil realización¹¹. El método diagnóstico ideal para la realización del cribado en inmigrantes se describe pormenorizadamente en la pregunta 4.3.

Además, en el colectivo inmigrante procedente de área endémica, cerca del 40% de las infecciones diagnosticadas acontece en pacientes asintomáticos¹⁹⁹, lo que puede condicionar un retraso diagnóstico, y en ocasiones conlleva graves consecuencias²⁰⁰.

En la actualidad, existe evidencia suficiente para justificar el cribado de esquistosomiasis en el colectivo inmigrante procedente de área endémica, aunque tenemos que señalar que es necesaria la realización de estudios de costo-efectividad que comparen la estrategia de cribado y tratamiento frente a la de un tratamiento presuntivo en el colectivo de inmigrantes procedentes de área endémica²⁰¹⁻²⁰³. Las guías internacionales avalan el cribado de todas las personas procedentes de área endémica independientemente de la presencia de síntomas o alteraciones analíticas.

Recomendaciones

- La esquistosomiasis importada representa un problema de salud pública significativo en zonas no endémicas. Debe realizarse cribado serológico de todas las personas procedentes de zona endémica independientemente de la presencia de síntomas o alteraciones analíticas **(A-II)**.

3.2. ¿Está indicado el cribado en viajeros procedentes de zona endémica?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis; screening; travellers.

La esquistosomiasis es una infección relevante en viajeros internacionales procedentes de áreas endémicas. Su importancia ha aumentado de forma exponencial en los últimos años debido al creciente impacto del turismo internacional²⁰⁴. Así, en España, antes de la pandemia de COVID-19, viajaban cada año más de 12 millones de personas al extranjero, de los que cerca de 950.000 (9%) lo hacían a países tropicales y subtropicales, muchos a áreas endémicas de esquistosomiasis²⁰⁵.

En viajeros, muy pocos trabajos han evaluado la prevalencia de esquistosomiasis y la conveniencia de realizar un cribado, y es significativa la escasez de guías nacionales^{18, 199, 204-210}. Así, diferentes estudios muestran que más del 3% de los viajeros internacionales tienen una esquistosomiasis²⁰⁵, superando el 5% de los diagnósticos si los viajeros procedían de África Subsahariana²⁰⁹. Gautret et al²⁰⁴ describieron las infecciones importadas de 7.408 viajeros, hallando 152 esquistosomiasis. La mayoría de estos pacientes regresaban de África, fundamentalmente de Egipto, Ghana, Malawi, Mali y Uganda²⁰⁴. La mayor proporción de esquistosomiasis (40%) ocurrieron en misioneros, voluntarios y trabajadores humanitarios, seguida de turistas (19%), viajeros "*visiting friends and relatives* (VFR)" (16%) e inmigrantes (13%). Un estudio de la Red TropNet¹⁹⁹, que analizaba 1.465 esquistosomiasis importadas durante los años 1997 a 2010, describía que el 95% de los casos de esquistosomiasis en viajeros se adquirían en África Subsahariana, siendo el *S. haematobium* la especie más frecuente¹⁹⁹. Hay que destacar que sólo 57,5% de los pacientes presentaban síntomas, fundamentalmente cuadros agudos/subagudos¹⁹⁹. El consejo previo al viaje se realizó solo en el 41% de los viajeros¹⁹⁹. Entre los casos adquiridos en viajes de corta duración, la serología fue la técnica que condujo más frecuentemente al diagnóstico, lo que indica una baja carga parasitaria.

En España, el trabajo más sólido es el Documento de Consenso de la SEIMC de 2018 respecto a las enfermedades infecciosas importadas tras el regreso de viajes en el extranjero²¹¹, señalando que no hay suficiente evidencia para realizar una evaluación sistemática en

viajeros asintomáticos procedentes de zonas endémicas, y que sólo se beneficiarían de un estudio de esquistosomiasis los viajeros asintomáticos que hubieran estado en contacto con agua dulce²¹¹. Por lo que, en la actualidad, no parece haber evidencia suficiente que justifique un cribado sistemático de esquistosomiasis en viajeros asintomáticos procedentes de áreas endémicas. En cuanto al método diagnóstico ideal para la realización del estudio en viajeros, parece ser que la serología sería la técnica óptima, dado el ciclo del parásito, la baja carga parasitaria y el cuadro clínico habitual. En la pregunta 4.3 se realiza un análisis más en profundidad.

Recomendaciones

- Los viajeros asintomáticos procedentes de áreas endémicas con antecedentes epidemiológicos compatibles (contacto con agua dulce, etc.) podrían beneficiarse de un cribado de esquistosomiasis **(A-II)**. En el resto de los viajeros asintomáticos procedentes de zona endémica, pero sin antecedente epidemiológico de interés el cribado no estaría recomendado **(A-II)**.

3.3. ¿Cuál es la técnica recomendada para la realización del cribado?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis; screening; travellers ; migrants.

La sensibilidad de las técnicas de detección de anticuerpos hace que sean la opción más eficaz para el cribado. Sin embargo, la persistencia de los anticuerpos durante años tras el tratamiento dificulta la interpretación de los resultados positivos en migrantes provenientes de área endémica y que pueden haber hecho tratamientos previos con praziquantel²⁰³. En el caso de los viajeros suele tratarse de una exposición aguda y los anticuerpos no aparecen positivos hasta tres meses después del contacto por lo que el cribado en este grupo debe demorarse durante ese tiempo.

El examen microscópico de la orina y/o las heces mediante técnicas de concentración siempre y cuando el microscopista posea la experiencia necesaria, pueden ser una alternativa cuando no se dispone de otras técnicas^{212, 213}.

Por otra parte y a pesar de que hay múltiples estudios basados en la utilización de técnicas “point of care” que detectan antígeno catódico (CCA), estas técnicas no se incluyen como técnicas de cribado debido a su baja especificidad en zonas de baja endemicidad²¹³.

Las técnicas moleculares todavía están muy restringidas y no se usan de forma habitual en los protocolos de cribado, aunque presenta ventajas como su alta sensibilidad pero requieren mayor volumen de muestra²¹³. Por todos estos motivos, la mayoría de las guías internacionales recomiendan el uso de la serología como técnica de cribado.

RECOMENDACIONES:

- La detección de anticuerpos mediante técnicas serológicas es la técnica de elección en este momento para el cribado de personas asintomáticas provenientes de áreas de riesgo **(A-II)**.
- Si existe disponibilidad, las técnicas moleculares como la PCR presentan una elevada sensibilidad y especificidad en el cribado de pacientes asintomáticos **(A-II)**.
- La microscopía mediante técnicas de concentración puede ser una alternativa para la realización de cribado, cuando no se dispone de técnicas serológicas **(B-III)**.

3.4. ¿Existe alguna consideración especial en el cribado de pacientes inmunodeprimidos?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis; screening; immunosuppression

Si bien en pacientes inmunodeprimidos la sensibilidad de las pruebas serológicas puede ser menor²¹⁴, sigue siendo el método diagnóstico de elección de la esquistosomiasis en estos pacientes²¹⁴⁻²¹⁶; teniendo en cuenta que en ocasiones no podremos diferenciar infecciones latentes de infecciones pasadas. En el caso de pacientes con infección por el VIH existe preocupación sobre una menor sensibilidad de la serología en relación con un menor número de linfocitos CD4+, sin embargo, McLellan et al ¹⁵ en una revisión retrospectiva realizada sobre pacientes VIH+ procedentes de zona endémica encontraron una tasa significativa de positividad en aquellos pacientes con < 250 células/mm³. Llamativamente en este estudio el porcentaje de pacientes positivos mediante serología era del 19,9 % frente a la ausencia de positividad en heces avalando el uso de la serología como técnica de elección en el cribado en estos grupos.

Respecto a la utilidad de la microscopía, se ha visto que la excreción de huevos en pacientes inmunodeprimidos VIH+ es menor, ya que la migración y la posterior liberación de huevos dependen de la respuesta inmune del huésped ^{214,216-218}. La formación de granulomas es necesaria para la translocación a través de la *lámina propia*¹⁹⁵. Se ha descrito la relación entre niveles de linfocitos CD4+ y la excreción de huevos en individuos VIH+, siendo menor la liberación de huevos en pacientes con menos linfocitosCD4+²¹⁶⁻²¹⁸ y observándose un aumento en la excreción cuando los niveles de linfocitos CD4+ se normalizan²¹⁹ (con el inicio de tratamiento antirretroviral). Por tanto, la posibilidad de confirmación microscópica de infección en estos casos es menor.

En este sentido la última versión del documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH del Grupo de Estudio de SIDA-SEIMC (GESIDA) recomienda el despistaje de la esquistosomiasis en viajeros e inmigrantes procedentes de zonas endémicas mediante cribado serológico y búsqueda de huevos en heces (Asia, Sudamérica y África) y orina (África), aunque no tengan eosinofilia²²⁰. En pacientes sintomáticos lo ideal es alcanzar el diagnóstico parasitario directo mediante la búsqueda de huevos en orina, heces o tejidos. Se ha descrito Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS) se ha relacionado también con la esquistosomiasis²¹⁴ en pacientes VIH+.

En el caso de los pacientes trasplantados existe la posibilidad de transmisión de la infección por *Schistosoma* a través de un aloinjerto tras un trasplante de órganos sólidos. Sin embargo, se han descrito trasplantes de hígado de donantes afectados con tasas de infección del injerto muy bajas^{221,222}. Pese a esto la mayoría de los organismos internacionales²²³⁻²²⁵ incluido el Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)²²⁶ recomiendan el cribado con serología a donantes con factores de riesgo (estancia en zonas tropicales y subtropicales especialmente de África Subsahariana, incluso años antes). Se podrían utilizar los órganos de un donante vivo con serología positiva, pero se debería realizar un tratamiento correcto con praziquantel en el donante vivo infectado²²⁴.

Además del riesgo de infección por *Schistosoma* derivado del donante los receptores de trasplantes de órganos pueden presentar una infección de novo o una reactivación de una infección anterior. Por esta razón la mayoría de los autores recomiendan que en todos los candidatos a trasplante procedentes de zonas endémicas se realice una serología para esquistosomiasis²²³⁻²²⁵. Los candidatos positivos deben ser tratados con praziquantel previo al trasplante.

En el caso de receptores de trasplante de médula ósea algunos trabajos^{227,228} señalan que el riesgo de enfermedad veno-oclusiva del hígado es superior en pacientes con antecedentes de esquistosomiasis.

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda realizar serología de *Schistosoma* spp. a pacientes inmunodeprimidos procedentes de área endémica. **(A-II)**.
- El estudio se debe completar con la búsqueda de huevos en orina y heces, siendo conscientes de su baja sensibilidad en pacientes VIH+ con bajo recuento de CD4. **(B-III)**
- Se recomienda el cribado con serología a donantes de órgano sólido con factores de riesgo (estancia en zonas tropicales y subtropicales especialmente de África Subsahariana, incluso años antes). **(AIII)**
- Se recomienda que en todos los candidatos a trasplante procedentes de zonas endémicas se realice una serología para esquistosomiasis **(AII)**.

4. Tratamiento

4.1. Esquistosomiasis aguda

4.1.1. ¿Cuál es la pauta recomendada de praziquantel en la esquistosomiasis aguda?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, acute, treatment

No existen ensayos clínicos que evalúen distintas dosis de praziquantel en la esquistosomiasis aguda. La dosis de praziquantel recomendada para la esquistosomiasis crónica, 40 mg/kg de peso 1 día en casos de *S. mansoni* o *S. haematobium* y 60 mg/kg en casos de *S. japonicum*, es también la recomendada en el caso de la esquistosomiasis aguda. Sin embargo, el momento del tratamiento es controvertido, dado que este fármaco no es activo contra las esquistosómulas de más de siete días²²⁹⁻²³². En las diferentes series publicadas y en las recomendaciones de expertos, se utiliza el tratamiento en el momento del diagnóstico, con el objetivo de disminuir la carga parasitaria y por tanto los síntomas relacionados con la oviposición, así como para reducir el riesgo de localizaciones erráticas. La dosis de praziquantel habría que repetirla pasadas 4-8 semanas, para asegurar que no existen formas inmaduras²³³⁻²³⁵.

Además, está contraindicado administrar el praziquantel sin el uso concomitante de esteroides en la esquistosomiasis aguda dado que puede aumentar la gravedad de los síntomas ya presentes y favorecer las complicaciones, sobre todo a nivel de sistema nervioso central.

Se han comunicado fracasos del tratamiento con la dosis estándar del praziquantel en dosis única, con una frecuencia variable en viajeros, aunque en las diferentes series de casos existentes no está clara la distinción entre el fracaso en la erradicación o en la disminución de la carga parasitaria. Además, en los diferentes estudios se utilizan varias técnicas diagnósticas y definición de caso de fracaso ²³⁶⁻²³⁸.

Varios estudios han mostrado que la serología permanece positiva durante periodos prolongados de tiempo tras el tratamiento, incluso en el caso de los viajeros con infecciones agudas ^{17, 233,239}. Aunque la eosinofilia tiende a disminuir en mayor medida tras el tratamiento, también suele permanecer elevada en el periodo subagudo tras el mismo, debido probablemente a la activación de la reacción inmuno-inflamatoria, por lo que el seguimiento debe basarse principalmente en la persistencia o reaparición de síntomas y en la evidencia parasitológica/histológica si posible ²⁴⁰.

Recomendaciones:

- Para el tratamiento de la esquistosomiasis aguda se recomienda el tratamiento con praziquantel a dosis de 40 mg/kg durante 1 día en casos de *S. mansoni* o *S. haematobium* y 60 mg/kg en casos de *S. japonicum*, repetido de una segunda dosis entre uno y dos meses después, para erradicar la presencia de esquistosoma tras la maduración **(A-III)**
- Se aconseja administrar el praziquantel siempre junto a esteroides por el riesgo de empeoramiento del cuadro clínico con la monoterapia **(B-III)**
- El seguimiento de la eficacia del tratamiento debe basarse principalmente en la presencia de síntomas compatibles asociada o no a la evidencia parasitológica/histológica **(B-III)**
- La eosinofilia, aunque puede persistir elevada a pesar del tratamiento exitoso, es un parámetro útil para el seguimiento **(B-III)**

4.1.2. ¿Cuál es el papel de los corticoides en el tratamiento de la esquistosomiasis aguda?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, acute, steroids, corticoids, prednisone, metilprednisolone

Considerando que los mecanismos fisiopatológicos de la esquistosomiasis aguda son consecuencia en su mayor parte de la respuesta inmunológica a la migración larvaria, los corticoides suponen una parte fundamental del tratamiento de la esquistosomiasis aguda.

Sin embargo, no existen ensayos clínicos bien diseñados al respecto ni estudios amplios de cohortes. La evidencia se basa principalmente en recomendaciones de expertos, en relación principalmente a observaciones en brotes en grupos de viajeros.

En el caso de emplear también el praziquantel, este se debería utilizar siempre en combinación con corticosteroides o posteriormente a estos ^{38,41,234,235,241-24}. Algunos autores recomiendan directamente esperar a la puesta de huevos para iniciar el tratamiento del praziquantel ^{25,38,241}. La lógica de esta recomendación es que el praziquantel en este estadio no es eficaz y que no previene el paso a la fase crónica de la infección; por otra parte, el uso

de corticoides descende los niveles plasmáticos de praziquantel en un 50%²⁴⁶. Sin embargo, como ya se indicó en el apartado anterior, el praziquantel puede ser de utilidad para disminuir la carga parasitaria y por tanto los síntomas relacionados con la oviposición, así como para reducir el riesgo de localizaciones erráticas.

No todas las series de casos especifican la dosis de corticoides. En aquellos que si lo hacen, se emplea prednisona o metilprednisolona con unas dosis y número de días de administración variables (0,5 mg/kg de metilprednisolona 1 día a 1,5-2 mg/kg de peso de prednisona 3 días)
97, 24 248

Antes de iniciar el tratamiento, o concomitantemente en caso de urgencia, parece lógico excluir el diagnóstico de estrongiloidiasis, ya que esta parasitosis puede encontrarse en las mismas zonas geográficas, y el tratamiento con altas dosis de corticoides podría exacerbar una posible estrongiloidiasis subyacente ²⁴⁹⁻²⁵¹. El manejo de la esquistosomiasis aguda se muestra en la figura 3.

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de corticoides cuando el paciente presenta síntomas al menos moderados **(A-III)**
- Se recomienda el uso de corticoides de forma concomitante o anterior a la administración de praziquantel **(A-III)**
- No existe una evidencia sólida en relación con la dosis y duración del tratamiento esteroideo. Una posibilidad podría ser la administración de prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso de 1 a 5 días **(A-III)**
- La posibilidad de una estrongiloidiasis debe ser tomada en cuenta en pacientes provenientes de zona endémica antes del inicio de tratamiento con corticoides a dosis elevadas **(A-II)**

4.1.3. ¿Existen otros tratamientos para la esquistosomiasis aguda?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, acute, treatment, artesunate, artemeter

Dado que el praziquantel tiene un efecto muy limitado sobre las formas inmaduras de esquistosomas (esquistosómulas)², se hace necesario encontrar alternativas que sean capaces de prevenir la fase crónica de la enfermedad y lograr la muerte de los parásitos adultos antes de que comiencen la oviposición^{37,231}. De hecho, uno de los principales retos del tratamiento de la esquistosomiasis aguda es evitar las raras pero graves complicaciones neurológicas (p.e. mielitis transversa) derivadas de la migración ectópica de los huevos del parásito²⁵.

Los derivados de la artemisinina (artesanato, artemeter) son medicamentos empleados en la primera línea del tratamiento del paludismo, pero que han demostrado ser también efectivos *in vitro* sobre las formas inmaduras de *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*²⁵². Estos fármacos actúan induciendo una reducción de la carga parasitaria, un desplazamiento hepático de los esquistosomas, una disminución del tamaño del gusano y alteraciones tegumentales difusas de los órganos reproductores, particularmente en la esquistosómula
253,254

Los estudios clínicos llevados a cabo en zonas endémicas han mostrado resultados contradictorios en relación con la prevención y el tratamiento de la esquistosomiasis aguda. El uso de artemeter o artesunato en monoterapia o en combinación con praziquantel han demostrado ser eficaces en la prevención de la esquistosomiasis durante las épocas de mayor transmisibilidad de la enfermedad en niños egipcios, en China y África Subsahariana^{25,236,252,254-258}. Sin embargo, un ensayo clínico realizado para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de PZQ con artemeter en el tratamiento de la esquistosomiasis aguda por *S. japonicum*, no encontró diferencias en relación con la eficacia cuando se asociaron ambos fármacos en comparación con el tratamiento único con PZQ²⁵⁹.

En viajeros es probable que la terapia combinada con praziquantel y derivados de artemisinina sea más eficaz que el praziquantel en monoterapia para el tratamiento de la esquistosomiasis aguda, aunque hasta este momento no se ha llevado a cabo ningún ensayo específico que apoye esta hipótesis. La limitación fundamental del uso de los derivados de la artemisinina es el estrecho margen de acción, dado que en muchas ocasiones no se conoce exactamente el momento exacto de exposición a las cercarias²⁶⁰. Se requieren estudios prospectivos multicéntricos bien diseñados que utilicen derivados de la artemisinina solos o en combinación con praziquantel para rediseñar las opciones terapéuticas de la esquistosomiasis aguda, donde los estadios larvarios desempeñan un papel patogénico clave.

La oxamniquina es otro fármaco que podría estar indicado en fases iniciales de la esquistosomiasis, pero exclusivamente en el caso de *S. mansoni*, dado que es más eficiente que el praziquantel frente a la esquistosómula. Sin embargo, al igual que ocurre con el metrifonato (activo para *S. haematobium*), no suelen estar disponibles^{25,261,262}.

Recomendaciones:

- Aunque el potencial es prometedor, con la evidencia actual no puede recomendarse el uso de derivados de la artemisinina para el tratamiento de la esquistosomiasis aguda (D-III).

4.2. Esquistosomiasis crónica

4.2.1. ¿Cuál es la pauta adecuada de praziquantel para el tratamiento de la esquistosomiasis crónica?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, *Schistosoma* spp., chronic, praziquantel, steroids

El praziquantel es el tratamiento de elección para la esquistosomiasis crónica. Según la OMS y los CDC, la dosis recomendada es de 40 mg/Kg/día durante un día dividido en una o dos tomas para las especies *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. guineensis* y *S. intercalatum*, y de 60 mg/Kg/día durante un día dividido en tres tomas para *S. japonicum* y *S. mekongi*. También sugieren valorar una segunda dosis a las 2-3 semanas en determinadas situaciones^{262,263}. Estas recomendaciones se basan en ensayos clínicos realizados en zona endémica en niños en edad escolar, donde el control de la morbilidad asociada es el principal objetivo. Respecto a *S. haematobium*, un ensayo clínico realizado en 151 niños en edad escolar en Mauritania comparó una dosis única de praziquantel de 40 mg/kg frente a 60 mg/kg, sin que hubiera diferencias en la tasa de curación (64% vs 67% respectivamente²⁶⁵. Por otro lado, otro ensayo clínico realizado en Kenia observó una mayor tasa de curación en los pacientes tratados con una dosis única de 40 mg/Kg frente a una dosis de 20 mg/Kg²⁶⁶. Otro ensayo clínico realizado en Mali comparó una dosis única de 40 mg/Kg frente a dos dosis separadas 2 semanas, sin

encontrar diferencias en la tasa de curación, aunque en las áreas de alta prevalencia, la reducción en la intensidad de la infección fue mayor en los pacientes tratados con dos dosis²⁶⁷. En la tabla 6 se resumen los principales estudios sobre el tratamiento. En la figuras 4 y 5 se muestran los algoritmos de actuación generales y para la esquistosomiasis urogenital.

Más información hay respecto a niños en edad escolar infectados por *S. mansoni*. En Senegal se realizó un ensayo clínico comparando una dosis única de 40 mg/Kg frente a 60 mg/Kg, sin que hubiera diferencias en la tasa de curación²⁶⁸. Otro ensayo clínico realizado en Brasil comparó una dosis de 80 mg/Kg frente a 50 mg/Kg, observando tasas de curación de 89% y 83% respectivamente, sin que hubiera diferencias²⁶⁹. En Uganda se comparó una dosis única de 40 mg/Kg frente a dos dosis separadas dos semanas, mostrando mayores tasas de curación el esquema de dos dosis, aunque sin diferencias en cuanto a la reinfección; resultados similares se encontraron en otro ensayo clínico realizado en Tanzania con dos dosis de 40 mg/Kg separadas dos semanas^{270,271}.

La dosis de praziquantel de 60 mg/Kg en dosis única para *S. japonicum* se basa en los resultados de un ensayo clínico realizado en Filipinas y publicado en 1979²⁷². Sin embargo, un ensayo clínico reciente realizado en cuatro países (Filipinas, Brasil, Mauritania y Tanzania) en pacientes con esquistosomiasis intestinal (tanto por *S. mansoni* como por *S. japonicum*) no encontraron diferencias en la tasa de curación entre praziquantel 40 mg/Kg y 60 mg/Kg independientemente de la especie²⁷³.

De la misma manera, la dosis de praziquantel de 60 mg/Kg para *S. mekongi* se basa en los resultados de un estudio observacional y un ensayo clínico comparado con placebo realizado en Tailandia y Laos respectivamente^{274,275}. Pero en un estudio más reciente realizado en Laos se comparó una dosis de praziquantel de 40 mg/Kg frente a 75 mg/Kg en pacientes infectados por *S. mekongi*, sin que hubiera diferencias en la tasa de curación²⁷⁶.

Para *S. intercalatum* no existen ensayos clínicos en los que se comparen diferentes dosis de praziquantel.

No existen ensayos clínicos que evalúen diferentes dosis de praziquantel en pacientes con esquistosomiasis importada (viajeros e inmigrantes) en zona no endémica. Una reciente revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de la esquistosomiasis importada mostró que un 38% de los pacientes recibían esquemas terapéuticos con praziquantel diferentes a los recomendados por la OMS, incluyendo dosis altas (80 mg/Kg) y dosis múltiples²⁰¹.

Los principales trabajos acerca del tratamiento de la esquistosomiasis crónica se resumen en las tablas 6 y 7.

El tratamiento de la neuroesquistosomiasis se basa en la combinación de praziquantel a las dosis habituales junto con esteroides y se detalla en profundidad en el apartado 5.2.7.

Con respecto a la HAP la terapia antiesquistosoma con praziquantel generalmente no tiene ningún efecto, especialmente en aquellos casos con situación avanzada, pero se debe administrar para prevenir una mayor progresión de la enfermedad¹⁰¹. Se ha descrito embolia pulmonar por la muerte parasitaria tras la administración del tratamiento antihelmíntico provocando un aumento brusco de la presión arterial pulmonar y desarrollo de cor pulmonale agudo²⁸².

Recomendaciones:

- Los adultos y niños mayores de 5 años con infección crónica por *S. mansoni* o aquellos en los que no se ha identificado la especie se deben tratar con praziquantel 40 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(B-I)**. Dosis mayores podrían ser necesarias.
- Los adultos y niños mayores de 5 años con infección crónica por *S. haematobium* se deben tratar con praziquantel 40 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(A-I)**
- Los adultos y niños mayores de 5 años con infección crónica por *S. intercalatum* se deben tratar con praziquantel 40 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(A-II)**
- Los adultos y niños mayores de 5 años con infección crónica por *S. japonicum*, *S. mekongi*, se deben tratar con praziquantel 60 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(A-II)**

5.2.2. ¿Cuál es la dosis en niños?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, schistosomiasis, childhood, treatment

Como se ha señalado en el punto anterior, la mayoría de los ensayos clínicos de tratamiento de la esquistosomiasis crónica, están realizados en pacientes en edad escolar (entre los 5 y los 18 años). En cuanto a las dosis de praziquantel en pacientes en edad pre-escolar (entre los 1-5 años), existen varios ensayos clínicos en *S. mansoni* y *S. haematobium* realizados en Uganda y Costa de Marfil donde se observa que la dosis de 40 mg/Kg es segura y eficaz²⁸³⁻²⁸⁵. Prácticamente no existen datos en niños menores de un año ni en esquistosomiasis por las otras especies.

Recomendaciones:

- Los niños entre 1 y 5 años con infección crónica por *S. mansoni* y *S. haematobium* se deben tratar con praziquantel 40 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(B-I)**.
- Los niños entre 1 y 5 años con infección crónica por *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineensis* y *S. intercalatum* se deben tratar con praziquantel 40 mg/Kg en dosis única o repartido en dos dosis **(A-II)**.

4.2.3. ¿Cuál es el tratamiento en el caso de mujeres embarazadas?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis, pregnancy; treatment; praziquantel

La OMS recomienda el tratamiento con praziquantel en mujeres embarazadas más allá del primer trimestre sin embargo en algunas zonas endémicas aún se mantienen dudas sobre su seguridad no sustentadas por la evidencia. En un estudio retrospectivo realizado en Sudán²⁸⁶ se compararon 88 mujeres embarazadas (37 de ellas en el primer trimestre) que habían recibido de forma no intencional tratamiento con praziquantel con 549 embarazadas sin exposición a praziquantel sin que se encontrasen casos de aborto o prematuridad en ninguna de las mujeres tratadas. Se han descrito 4 casos de mujeres embarazadas contagiadas durante un viaje a las que se les suministro praziquantel a dosis de 60 mg/kg en dos casos durante el primer trimestre sin efectos adversos.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en Filipinas en un área endémica para *S. japonicum*, entre 2007 y 2012, que incluyó 370 embarazadas, no asoció el tratamiento con mala tolerancia, bajo peso neonatal, riesgo de aborto, de muerte

fetal o de anomalías congénitas²⁸⁷. Estos resultados reproducen los datos de estudios retrospectivos previos realizados en la región de Gezira en Sudán entre 1980-1990 (*S. mansoni*) o de un ensayo prospectivo no aleatorizado realizado también en Sudan (2001-3) y que incluyó 25 gestantes²⁸⁸.

En cuanto a su uso durante la lactancia, el praziquantel se elimina fundamentalmente a través de la orina (80%). Un trabajo reciente, analizó la excreción de praziquantel en leche materna de 15 mujeres; se estimó que la concentración ingerida por el neonato se encuentra por debajo de las dosis terapéuticas o tóxicas para el lactante²⁸⁹.

Recomendaciones:

- El praziquantel se considera un fármaco de Categoría B durante el embarazo (probablemente seguro y que puede utilizarse) **(A-I)**. No obstante, como el tratamiento de la esquistosomiasis crónica no suele ser una urgencia podría demorarse hasta después del parto (salvo que exista riesgo de pérdida de seguimiento de la paciente) **(C-III)**. Puede emplearse en la lactancia. **(B-I)**.

4.2.4. ¿Existe alguna consideración especial en el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis, immunosuppression; treatment; praziquantel

Los datos proceden fundamentalmente de series pequeñas y de recomendaciones/consensos de expertos.

En el caso de pacientes trasplantados, la experiencia con donante infectado parte de series de casos de trasplante hepático analizadas en Brasil²⁹⁰ y Estados Unidos²⁹¹. El praziquantel no es activo sobre los huevos ni sobre las formas inmaduras de las larvas, que son las que infectarían al hígado trasplantado, y en que las formas adultas de larvas se localizan en los plexos mesentéricos, que no forman por lo general parte del tejido trasplantado; por lo que los expertos recomiendan iniciar tratamiento en el receptor solo en caso de detectar seroconversión o excreción de huevos, por lo que es necesario hacer un seguimiento periódico²⁹².

La experiencia con receptor infectado es aún menor; una serie de 15 pacientes en Egipto no mostró diferencias con el grupo de receptores no infectados por *S. mansoni*²⁹³. En el caso de receptores de riñón con enfermedad renal por *S. haematobium*, una serie reciente²⁹⁴ procedente de Egipto no detectó activación de la enfermedad, pero sí más complicaciones de otro tipo (infecciones bacterianas y complicaciones urológicas estructurales), datos similares a los de una cohorte francesa más antigua de 20 trasplantados renales⁵⁸.

La infección por VIH es muy prevalente en zonas geográficas en las que la esquistosomiasis es endémica. Recientemente un grupo de expertos ha revisado la literatura que analiza la interacción entre ambas infecciones²⁹⁵ en lo que hace referencia al tratamiento los datos son controvertidos tanto en cuanto a que la administración de praziquantel pudiera mejorar la respuesta al tratamiento antirretroviral como en lo referente a la influencia de la infección VIH sobre la eficacia del tratamiento con praziquantel, que podría estar disminuida²⁹⁶.

Recomendaciones:

- Todo candidato a trasplante o a tratamientos inmunodepresores en el que se demuestre infección por *Schistosoma* spp debe recibir tratamiento previo al mismo con las pautas habituales **(A-II)**.
- En caso de trasplante, se recomienda realizar estudio del donante si es posible, administrándole tratamiento en caso de positividad. **(A-II)**. La positividad no supone una contraindicación para la donación **(A-II)**. No se recomienda el tratamiento sistemático (preemptive) **(D-III)**. Es necesario el seguimiento estrecho del receptor, tanto en caso de positividad confirmada como en caso de donante proveniente de zona endémica **(A-II)**. En caso de seroconversión o detección de huevos en el receptor, se debe tratar con las pautas habituales **(A-I)**.
- En caso de infección por *S. haematobium* en receptores de trasplante renal, los datos son más controvertidos (posibilidad de reaparición de la nefropatía) **(C-III)**
- No hay datos concluyentes sobre el efecto de la infección por VIH sobre la eficacia del tratamiento con praziquantel, aunque algunos estudios consideran que podría verse afectada **(C- II)**

4.2.5. ¿Hay algún tratamiento específico de las manifestaciones de la esquistosomiasis genito-urinaria?

Criterios de búsqueda: genitourinary schistosomiasis, *Schistosoma haematobium*, treatment

En cuanto a las alteraciones de las vías urinarias, la gran mayoría de ellas se resuelven tras 3-6 meses de haber recibido el tratamiento con praziquantel^{60,297}. En algunas ocasiones, sobre todo cuando la hidronefrosis está establecida desde hace tiempo (por ejemplo, en casos de estenosis crónica del uréter), será necesario un manejo urológico específico (derivación de la vía urinaria mediante colocación de catéter doble jota o nefrostomía, e incluso intervención quirúrgica - dilatación mecánica, resección y reimplantación o en casos avanzados nefroureterectomía)²⁹⁸. En el caso del carcinoma vesical, el tratamiento con praziquantel no revierte las lesiones, y requerirá un tratamiento urológico y oncológico específico, que no difiere en cuanto al manejo y pronóstico del carcinoma vesical no relacionado con esquistosomiasis²⁹⁹. En cuanto a la dosificación del praziquantel en pacientes en insuficiencia renal crónica o hemodiálisis, no hay que realizar modificaciones; no hay datos para diálisis peritoneal³⁰⁰.

Respecto a la afectación genital por *S. haematobium*, el tratamiento farmacológico tampoco difiere del de la esquistosomiasis en general, siendo el praziquantel el tratamiento de elección. Muchas de las lesiones genitales, incluso algunos casos de infertilidad se resuelven tras el tratamiento con praziquantel, aunque algunas lesiones pueden persistir a pesar de este⁶³.

Recomendaciones:

- El tratamiento de las complicaciones de la esquistosomiasis genitourinaria es el praziquantel a las mismas dosis que en aquellos que no presentan complicaciones **(A-I)**.
- Los casos de hidronefrosis y carcinoma vesical, además del tratamiento con praziquantel, requerirán de manejo urológico y oncológico **(A-II)**.

4.2.6. ¿Hay algún tratamiento específico de las manifestaciones de la esquistosomiasis hepatoesplénica?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, Schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, portal hypertension, gastroesophageal varices, betablockers.

En relación con la complicación más grave que es el sangrado por varices esofágicas, a nivel farmacológico el propranolol se ha usado en dosis que van de 60 a 160 mg/día y por un periodo máximo de seguimiento de 2 años³⁰¹⁻³⁰³. Empleado como profilaxis antes del primer sangrado, la combinación de propranolol con mononitrato de isosorbide redujo el doble la probabilidad de sangrado respecto a propranolol (5% vs 10%)³⁰⁴. En profilaxis secundaria, el propranolol mostró una tasa de resangrado del 2% frente al 20% de los sujetos que estaban con placebo tras dos años de seguimiento³⁰¹.

Para el tratamiento de las varices esofágicas, la mayoría de los estudios emplean la técnica de esclerosis, probablemente porque en los países donde se han llevado a cabo están más habituados a ella que a la ligadura con bandas³⁰⁴. La incidencia de resangrado tras la esclerosis es del 30% de media, incrementándose a medida que se prolonga el seguimiento³⁰⁴. En cualquier caso, este porcentaje es inferior a la opción de no realizar dicha técnica³⁰⁵. La eficacia de la esclerosis de varices es mayor si previamente se ha realizado en el paciente una desvascularización esofagogástrica con esplenectomía³⁰⁶.

Hay escasas experiencias en intervenciones quirúrgicas o de embolización destinadas a la desconexión del eje porta-ácigos. En general muestran buenos resultados en relación con la disminución del riesgo de sangrado por varices pero no se compararon con otras técnicas como la esclerosis^{307,308}.

Los tratamientos quirúrgicos clásicos como la desvascularización esofagogástrica con esplenectomía o la derivación esplenorrenal sólo han sido empleados una vez que se ha producido el primer episodio de sangrado por varices. Con esta última técnica parece que se reduce el número de sangrados respecto a la primera, aunque por el contrario aumenta el riesgo de encefalopatía³⁰⁶. Algunos autores comunican buenos resultados a largo plazo cuando se realiza la ligadura de la arteria esplénica y la vena gástrica, seguido de la ligadura de varices con bandas en algunos casos^{309,310}. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos en el seguimiento no permite extraer conclusiones generalizables.

La esplenectomía ha sido indicada tanto para el tratamiento de la hipertensión portal como para la corrección de las anomalías hematológicas que se producen en estos pacientes, principalmente la leucopenia y la trombopenia. Sin embargo, no se conocen adecuadamente las consecuencias de la esplenectomía en personas que viven en zonas endémicas o van a regresar a ellas, sobre todo el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas y la malaria. En Brasil se ha llevado a cabo la técnica de desvascularización esofagogástrica con esplenectomía parcial, mostrando buenos resultados en términos de prevención del resangrado, así como de recuperación de los parámetros hematológicos³¹¹. Una reciente revisión de todos los ensayos clínicos que comparan la derivación y la desvascularización con esplenectomía no pudo establecer diferencias entre ambas debido al escaso número de pacientes incluidos y la heterogeneidad de los resultados³¹².

El cortocircuito transyugular portosistémico intrahepático (TIPS) es una técnica prometedora en este tipo de cuadros. Sin embargo, son escasas las experiencias y no hay datos consistentes acerca de la recurrencia de sangrados por varices o la presencia de

encefalopatía hepática³⁰⁴. Un estudio realizado en China en pacientes con hepatopatía por *S. japonicum* mostró una elevada tasa de encefalopatía, pero la incidencia fue similar a los casos de encefalopatía que aparecían cuando se realizó el TIPS por otras causas³¹³. Por otro lado, tampoco se conocen las consecuencias a largo plazo de mantener el stent, que precisaría de frecuentes revisiones y cuidados en clínicas especializadas. Este aspecto puede ser una limitación importante tanto en regiones endémicas como en inmigrantes que presentan una elevada movilidad.

Dado que la función hepática suele estar conservada en la esquistosomiasis hepatoesplénica, el trasplante hepático no suele ser una de las opciones empleadas en el tratamiento. En una serie de 14 pacientes trasplantados en Arabia Saudí, la supervivencia a los 5 años fue del 75%, y no se observó mejoría en la esplenomegalia y la trombopenia²⁹³.

Recomendaciones

- El propranolol se ha mostrado eficaz en la reducción de riesgo del primer episodio de sangrado por varices esofágicas (profilaxis primaria) **(B-II)**.
- La combinación de propranolol y mononitrato de isosorbide parece tener mejores resultados que el propranolol en monoterapia en la prevención del primer episodio de sangrado por varices esofágicas **(B-I)**.
- El propranolol es efectivo para prevenir el resangrado por varices esofágicas (profilaxis secundaria) **(B-I)**.
- La esclerosis de varices esofágicas ha demostrado una disminución del riesgo de resangrado de las varices esofágicas, sobre todo cuando simultáneamente se realiza una desvascularización esofagogástrica con esplenectomía **(B-II)**.
- El cortocircuito transyugular portosistémico intrahepático (TIPS) es una técnica que puede ser empleada en la prevención del resangrado por varices esofágicas pero está limitada por elevada frecuencia de aparición de encefalopatía hepática **(C-III)**.

4.2.7. ¿Hay algún tratamiento específico de las otras manifestaciones?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis, *Schistosoma*, Pulmonary arterial hypertension, lung, neuroschistosomiasis, central nervous system, spinal cord, myelitis, skin, cutaneous ectopic schistosomiasis.

Se incluyen en este apartado medidas complementarias en la esquistosomiasis pulmonar crónica, neuroesquistosomiasis y lesiones cutáneas.

La hipertensión arterial pulmonar es la principal manifestación de la esquistosomiasis pulmonar crónica y los mecanismos implicados son similares a los de las formas idiopáticas³¹⁴. El tratamiento incluye tres grupos de medidas: *i*) praziquantel tal y como se ha descrito previamente en el apartado 5.2.1 *ii*) Medidas generales como diuréticos y oxigenoterapia y anticoagulación^{315,316}. El uso de anticoagulación debe ser cuidadoso por el riesgo de sangrado por varices esofágicas. *iii*) los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil y tadalafilo), los estimuladores de la guanililciclase (riociguat), los antagonistas de los receptores de

endotelio (bosentan, ambrisentan y macitentan), los análogos de prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost) y el agonista del receptor IP no prostanoide selexipag pueden ser opciones terapéuticas aunque hay poca experiencia reportada¹³¹. En la práctica los más utilizados han sido los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (específicamente sildenafil) ^{125,131,282,315-317} con un número de casos menor de análogos de prostaciclina (epoprostenol e iloprost)^{318,319} o antagonistas del receptor de la endotelina ¹³¹⁷. En estos estudios, con un número escaso de pacientes, se ha observado mejoría en datos clínicos (p. ej. capacidad funcional NYHA o test de la marcha de seis minutos), hemodinámicos (p.ej. índice cardíaco, resistencias pulmo-nares o presión en cavidades derechas) y pronósticos (aumento de la supervivencia)^{282,315,317}. Por todo ello se considera que, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar por esquistosomiasis, debe ofertarse tratamiento vasodilatador³²⁰. El empleo de antagonistas del calcio no está indicado por la ausencia de respuesta³¹⁵.

Existen nuevas terapias que están siendo evaluadas en modelos animales. De ellas, el paclitaxel parece proteger contra la HAP inducida por esquistosoma en ratones mediante el bloqueo de la inflamación inmunomediada por Th2¹³³.

Los tres elementos básicos del tratamiento de las formas principales de **neuroesquistosomiasis** (mielorradicular y cerebral) son los antiparasitarios, los corticosteroides y la cirugía¹⁴³. De forma general debemos indicar que no existen ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o metaanálisis en este apartado³²¹. El tratamiento de las formas agudas ya ha sido contemplado en el apartado 5.1 y el uso de antiparasitarios (praziquantel) en el apartado 5.2.1, por lo que señalaremos únicamente el resto de las opciones terapéuticas. La dosis recomendada de corticoides es de 1 mg/Kg/día de prednisona u opciones equivalentes¹⁴². Algunos autores consideran una dosis de carga de metilprednisolona de 15 mg/kg, con una dosis diaria máxima de 1 g intravenoso durante 5 días en el caso de la afectación espinal. La mayor parte de autores aboga por el empleo de corticoides previo al de antiparasitarios (al menos 24 h), para evitar una reacción inflamatoria que empeore la clínica¹⁴². La duración del tratamiento corticoideo debe ser prolongada (4 semanas a 6 meses), con descenso gradual de los mismos^{113,142,143}. En el caso de la esquistosomiasis cerebral se ha postulado el tratamiento con praziquantel a igual dosis acompañada de dexametasona 1 mg/kg de peso durante 7 días seguidos de prednisona 1 mg/kg durante 2 meses junto con extirpación quirúrgica de las lesiones en pacientes con datos de hipertensión intracraneal o hidrocefalia. En ausencia de hipertensión intracraneal el tratamiento es el mismo que el de la mielopatía limitando la prednisona 2 meses.

Un aspecto que debe ser considerado es la disminución de niveles plasmáticos de praziquantel en un 50% por los corticoides¹³⁸. Por otro, el empleo prolongado de corticoides hace necesario descartar la coexistencia de otras enfermedades potenciales como la estrongiloidiosis o tuberculosis y eventualmente tratarlas^{147,321}. También se aconseja el empleo de un inhibidor de la secreción gástrica así como el uso de calcio y vitamina D¹⁴⁷. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para formas graves que no respondan a las medidas mencionadas^{142,147,321,322}. En las formas mielorradiculares las técnicas más utilizadas son la laminectomía descompresiva, la liberación de raíces lumbosacras y la exéresis de masas. En las formas encefálicas puede ser necesario la colocación de un sistema de drenaje ventrículo-peritoneal en presencia de hidrocefalia. Otros aspectos importantes en el tratamiento de la neuroesquistosomiasis son el tratamiento de crisis epilépticas (formas cerebrales) y las complicaciones de la lesión medular. El uso de antiepilépticos tendrá una duración variable dependiendo de la evolución de las lesiones con el tratamiento. Deben evitarse antiepilépticos

que modifiquen las concentraciones de praziquantel (como fenobarbital o difenilhidantoína) por interacción con el CYP3A4, siendo una buena opción levetiracetam¹⁰⁹. Las secuelas de la lesión mieloraquídea deben ser tratadas con cateterismo urinario intermitente en el caso de retención urinaria, diagnóstico y tratamiento precoz de infecciones urinarias, fisioterapia motora y profilaxis de las úlceras por presión¹⁴⁷.

En la figura 6 se muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la neuroesquistosomiasis.

Las **esquistosomiasis ectópicas cutáneas** son excepcionales y habitualmente responden a tratamiento antiparasitario³²³⁻³²⁵.

RECOMENDACIONES

- En la esquistosomiasis pulmonar crónica con hipertensión pulmonar está indicado el tratamiento con praziquantel **(A-II)**.
- Se recomienda el tratamiento con diuréticos, oxigenoterapia y anticoagulación en los casos de esquistosomiasis pulmonar crónica con hipertensión pulmonar **(B-III)**.
- En esquistosomiasis crónicas con hipertensión pulmonar secundaria está indicado el tratamiento vasodilatador con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, análogos de prostaciclina o antagonistas del receptor de la endotelina **(A-II)**.
- No se recomienda el uso de antagonistas del calcio para el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a esquistosomiasis crónica **(D-III)**.
- La administración de esteroides, el praziquantel y la cirugía son los pilares fundamentales en el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central **(A-II)**.
- En el caso de la neuroesquistosomiasis, se recomienda el tratamiento corticoideo (prednisona 1mg/kg/día o equivalente) que debe administrarse antes del inicio del tratamiento con praziquantel y mantenerse al menos durante 6 meses **(B-III)**.
- En casos graves puede considerarse el tratamiento inicial con pulsos de metilprednisolona a dosis de 15 mg/kg, con una dosis diaria máxima de 1 g intravenoso durante 5 días junto con el praziquantel **(B-II)**.
- Se recomienda la realización de cribado de *M. tuberculosis* en los pacientes con neuroesquistosomiasis que requieran el uso prolongado de corticoides **(A-II)**.
- La posibilidad de una estrongiloidiasis debe ser tomada en cuenta en pacientes provenientes de zona endémica antes del inicio de tratamiento con corticoides a dosis elevadas **(A-II)**.
- El tratamiento quirúrgico de la neuroesquistosomiasis debe valorarse de forma individualizada y reservarse a formas graves refractarias al tratamiento farmacológico o en caso de complicaciones como la paraplejía aguda o la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo **(B-III)**.
- Se recomienda el uso de praziquantel para el tratamiento de la esquistosomiasis cutánea ectópica **(BIII)**.

4.3. Retratamiento

4.3.1. ¿Cuáles son las principales causas de retratamiento?

Criterios de búsqueda: *Schistosomiasis*; rate of failure; treatment; re-treatment strategies; repeated treatment; reinfection.

El retratamiento frente a la esquistosomiasis, entendido como la administración de una nueva pauta antiparasitaria tras un tratamiento inicial correcto, tiene objetivos diferentes según el entorno en que se realiza³²⁶.

El principal motivo del retratamiento en la esquistosomiasis importada es el fracaso terapéutico, definido como la persistencia de huevos viables en muestras de heces, orina o tejidos pasados más de tres meses tras el tratamiento. En algunos estudios este fracaso se cifra en torno al 20%³²⁷.

Evaluar la curación de la esquistosomiasis importada es complicado y depende de múltiples factores, como el espectro clínico de la infección y la tasa de excreción de los huevos³²⁷. Entre los elementos que dificultan el estudio de la respuesta postratamiento se encuentran:

- i) Ausencia de marcadores analíticos que confirmen la curación. Así, la normalización tanto del número de eosinófilos como de la IgE tienen una baja utilidad en el seguimiento al no ser sensibles ni específicos³²⁸.
- ii) Técnicas microbiológicas con sensibilidades dispares (los anticuerpos pueden presentar títulos máximos a los 6 meses postratamiento y mantenerse detectables durante años)³²⁹.
- iii) En pacientes con esquistosomiasis importada es frecuente una baja carga de huevos. De esta manera, en menos del 50% de los viajeros la prueba de detección inicial es positiva³²⁸.
- iv) Efecto limitado del praziquantel frente a las esquistosómulas³³⁰.
- v) Aparición de posibles resistencias³³¹.
- vi) Inmunidad del huésped (las tasas de curación más elevadas en adultos que en niños de áreas endémicas apoya esta hipótesis)^{331,332}.

En el caso de las formas crónicas Munisi et al²⁷¹ estudian 431 niños en edad escolar infectados por *S. mansoni* a los que se divide en dos grupos: uno recibe tratamiento con una dosis única de 40 mg/kg de praziquantel *versus* la misma dosis repetida a las 8 semanas encontrando una mayor tasa de curación en dosis repetidas (93,10%) que en dosis única (68,68%) ($p < 0.001$) así como una mayor reducción de la tasa de huevos en dosis repetida (97,54%) que en única (87,27%) ($p = 0,0062$).

Por este motivo se debe valorar realizar retratamiento en aquellos pacientes que presenten síntomas, evidencias u otras indicaciones de fracaso del tratamiento, incluso cuando no se detecten huevos viables en las muestras de control.

Recomendaciones

- En zonas no endémicas la causa fundamental del retratamiento es el fracaso terapéutico (**A-II**).
- Se debe retratar a aquellos pacientes que presentan huevos viables en las muestras de control realizadas a los tres meses de haber recibido un tratamiento inicial correcto (**A-III**).
- Se debe valorar retratar a aquellos pacientes que, en ausencia de huevos viables en las muestras de control, presenten datos de fracaso terapéutico como la presencia de síntomas persistentes (**B-III**).

4.3.2. ¿Cómo se realiza el retratamiento?

Criterios de búsqueda: *Schistosomiasis*; treatment; retreatment strategies; repeated treatment; reinfection; failure treatment.

Es difícil dar recomendaciones sobre el retratamiento dado que la mayoría de los datos provienen de zona endémica donde es difícil diferenciar el verdadero fracaso del tratamiento de las reinfecciones

Tras el tratamiento estándar con PZQ se debe sospechar la persistencia de infección en los casos en los que se detectan huevos del parásito en diferentes fluidos o tejidos, si persiste la eosinofilia o la Ig E elevada (descartando previamente otras coinfecciones) o si el paciente refiere continuar con síntomas independientemente de que no se visualicen los huevos^{233,238,334}. Los síntomas pueden ser variables dependiendo del tipo de esquistosoma implicado. De primera elección para el retratamiento se elegiría de nuevo la dosis estándar de PZQ.

RECOMENDACIONES

- El retratamiento de la infección por esquistosoma se realiza siguiendo la pauta habitual con praziquantel (B-II)

4.3.3. ¿Cuáles son las alternativas a la esquistosomiasis resistente a praziquantel?

Criterios de búsqueda: *Schistosomiasis*; treatment; retreatment strategies; repeated treatment; reinfection; failure treatment.

A pesar de que el praziquantel (PZQ) se utiliza como tratamiento de elección en la esquistosomiasis, se han descrito la aparición de resistencias. Esto ha generado la necesidad de buscar nuevos agentes esquistosomicidas y el desarrollo de algunas moléculas que podrían utilizarse en tratamiento combinado con él³³⁴.

La **oxamniquina** (OXA) es un fármaco antiparasitario conocido y ampliamente empleado en Brasil³⁰³. Este medicamento demostró ser al menos tan eficaz como el PZQ, compartiendo las ventajas de una sola administración oral con efectos secundarios leves³³⁴. Se usa ocasionalmente para la infección refractaria por *S. mansoni*, pero no presenta actividad frente a las formas de *S. haematobium* y *S. japonicum*. Actúa frente a todos los estadios del parásito pero también se han descrito desarrollo de resistencias³³⁵. Está contraindicado durante el embarazo³³⁶.

Se están realizando investigaciones para desarrollar derivados de la oxamniquina como tratamiento anti-esquistosoma de amplio espectro³³⁷.

Los **derivados de la artemisina** han demostrado eficacia frente a la infección temprana por *S. mansoni* en ratones³³⁸. Dado que son más activos contra las formas inmaduras del esquistosoma (lo contrario que el PZQ), la idea del tratamiento combinado se ha explorado como una opción más eficaz que la monoterapia estándar con PZQ. Sin embargo, en un metaanálisis reciente realizado por Wirkman-Jogerssen et al³³⁹ sobre cinco estudios realizados en niños se encuentra que la tasa de curación era superior en el grupo de praziquantel *versus* artesunato (OR:1,66; 95% CI: 1,18-2,33). El artesunato no demostró ser claramente superior al placebo.

En un ensayo aleatorizado abierto realizado en 639 niños infectados por *S. mansoni* se comparó el tratamiento con praziquantel solo *versus* praziquantel más dihidroartemisinina-

piperaquina mostrando tasas de curación a las 3 semanas superiores en el grupo combinado (88.3%) frente al praziquantel sólo: 81,2% ($p < 0.01$, odds ratio (OR) = 1,74, 95% CI = 1,11-2,69). A las 8 semanas la diferencia fue aún superior 81,9% en el tratamiento combinado frente a 63,9% en el grupo de praziquantel³⁴⁰. Una limitación para el uso de artemisinina contra la esquistosomiasis es el riesgo de desarrollo de plasmodios resistentes a fármacos en áreas co-endémicas²⁷⁹.

La mefloquina también presenta en modelo murino buena eficacia frente a esquistosómulas de *S. mansoni* en combinación con PZQ³⁴¹. Otro estudio²⁸² aleatorizado sobre 61 niños en edad escolar compara: a) praziquantel (40 mg/kg), b) mefloquina (25 mg/kg) + praziquantel (40 mg/kg) y c) 100 mg artesunato +250 mg mefloquina + praziquantel (40 mg/kg) sin encontrar diferencia de eficacia entre las tres ramas: 33% (95% (CI) 11–55%) para el brazo de praziquantel, PZQ, 29% (95% CI 8–50%) para la triple terapia y 26% (95% CI 5–48%) para la combinación de mefloquina y praziquantel. En el grupo de triple terapia el 91% de los pacientes presentaba efectos adversos.

Recientemente se ha llevado a cabo un estudio en modelo murino en el que se ha comprobado la eficacia de artemisone en la reducción no solo de las esquistosómulas sino también de la producción de huevos³⁴².

RECOMENDACIONES

- Actualmente existen pocas opciones disponibles de tratamiento alternativo al PZQ (oxamniquina, derivados de la artemisinina, mefloquina) que continúa siendo el de primera elección(A-I).

5.Seguimiento

5.1. ¿Cómo hay que realizar el seguimiento del paciente con esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, Schistosomiasis, clinical follow-up, parasitological follow-up, eosinophilia, ultrasound

El seguimiento de la respuesta al tratamiento en la esquistosomiasis importada debe guiarse por la presencia de datos activos de la enfermedad, como síntomas sugestivos, recuento elevado de eosinófilos o evidencia parasitológica / histológica de huevos viables, mientras que los títulos serológicos elevados o persistentes tienen solo un valor marginal²³³. El valor de la Ig E no es útil para el seguimiento tras tratamiento. La eosinofilia no está presente en todos los pacientes; según las series, puede oscilar entre 35% y 65%^{60,328}. La eosinofilia alcanza el acmé a las 2-8 semanas de la infestación y no tiene correlación con los síntomas. Tras el tratamiento, el recuento de eosinófilos suele normalizarse después del tercer mes, aunque puede variar³⁴³.

En el viajero, generalmente con una carga parasitaria baja, la evaluación de los resultados del tratamiento puede ser difícil debido a la baja sensibilidad de la microscopía y la persistencia de anticuerpos durante varios años después del tratamiento. Los títulos serológicos alcanzan caídas mayores tras el tratamiento en viajeros que en inmigrantes, posiblemente por la menor duración de la infección y la menor carga parasitaria²³³. El título puede alcanzar su punto máximo 6 meses después del tratamiento y permanecer positivos años (en la mayoría de los casos permanecen positivos al menos 2 años), por lo que no tienen valor en el seguimiento.

Las técnicas de detección del parásito son la PCR y el antígeno. La PCR refleja la cantidad de DNA presente que no siempre se corresponde con la presencia de parásitos viables o la carga parasitaria, si no, que puede corresponder a restos en los tejidos circundantes al parásito o los huevos. Por este motivo, a veces permanece positiva después del tratamiento.

El antígeno anódico circulante (CAA) se puede detectar en suero y orina, siendo más sensible en suero. El CAA experimenta una caída muy rápida, a las 24 horas del tratamiento, y se negativiza tras 5-6 semanas del mismo, aunque puede variar y tardar en negativizarse hasta 12 semanas^{136,344}. Por ello se considera una herramienta muy prometedora para la monitorización del tratamiento y un buen marcador de curación, especialmente en los casos de esquistosomiasis aguda. Sin embargo, no está disponible comercialmente³⁴⁴.

La detección de huevos viables en heces, en orina o en biopsias es la mejor prueba para confirmar la curación, al ser la más específica. Sin embargo, en infecciones de baja intensidad su sensibilidad disminuye mucho. La curación definida como la ausencia de eliminación de huevos en heces u orina suele alcanzarse en un alto porcentaje en 6 semanas, y en casi todos los casos después de 12 semanas³⁴⁵.

La ecografía abdominal es una herramienta útil para diagnosticar la fibrosis periportal relacionada con la infección por *Schistosoma mansoni*, y también para planificar y monitorizar la evolución de la morbilidad hepática tras las medidas de control (incluido el tratamiento con praziquantel). Los fármacos eficaces frente a *S.mansoni* permiten la reversión parcial o completa de la fibrosis periportal evaluada mediante ecografía^{346,347}.

La mayoría de los estudios que evalúan la ecografía para la monitorización de la morbilidad hepática tras el tratamiento se han realizado en áreas de transmisión alta o moderada. Homeida et al³⁴⁸ documentó la regresión de la fibrosis hepática mediante ecografía en 28 pacientes 3 años después de haber sido tratados con praziquantel. En otro estudio³⁴⁹ con aproximadamente 50 pacientes que fueron examinados cada 3 meses durante 1,5 años tras el tratamiento con praziquantel, se detectó regresión en casos con fibrosis leve y moderada pero no en aquellos con fibrosis hepática avanzada. Cota et al³⁵⁰ (2006) estudiaron 84 pacientes de un área rural endémica de Brasil 4 años después del tratamiento con oxamniquina y confirmaron regresión de la fibrosis en 32% y remisión de la esplenomegalia en 48% de los pacientes. En otro estudio realizado en Etiopía³⁵¹, 199 pacientes fueron tratados con praziquantel y evaluados cada seis meses durante una duración media de 26 meses. Treinta y cinco (17,6%) tuvieron alguna mejoría y 69 (59%) tuvieron una resolución total de la fibrosis periportal. La resolución de la fibrosis periportal fue significativamente más frecuente a una edad más temprana, entre los seronegativos para el virus de la hepatitis B y entre aquellos con menor frecuencia de recurrencia postratamiento. Los sujetos con fibrosis periportal grave no mostraron mejoría. Estos hallazgos se confirmaron en otro estudio más reciente con 578 pacientes con infección por *S. japonicum* realizado en China en el que solo el 28% de los que tenían fibrosis grave evolucionaron a fibrosis leve o ausencia de fibrosis tras un seguimiento de 5 años³⁵². En otro estudio realizado en Venezuela (baja endemia), se evaluó mediante ecografía el impacto del tratamiento con praziquantel 3-5 años después. Después de la quimioterapia, se observó una reversión completa de las lesiones periportales en el 28,2% de los casos y progresión de la enfermedad en el 5,1%. No hubo correlación entre la evolución de la enfermedad observada en la ecografía y la edad, la intensidad de la infección o los hallazgos serológicos.

En cuanto a la valoración y al seguimiento ecográfico de la esquistosomiasis genitourinaria (EGU) como se comentó previamente se sigue la clasificación de Niamey Working Group⁸³. En un estudio realizado en Italia⁶⁰ se valoró la respuesta al praziquantel (40 mg/kg/día, 3 días) en una cohorte retrospectiva de 170 inmigrantes de África Subsahariana con EGU. En el seguimiento se observó una reducción en las alteraciones ecográficas del 87% al 59% y de la media del score global de 2,91 a 1,56. En este estudio se propone un algoritmo para el seguimiento de los pacientes con EGU tras el tratamiento con praziquantel que consiste en seguimiento ecográfico y analítico (excluida la serología) 2 meses tras el tratamiento. En caso de que no haya alteraciones analíticas ni ecográficas los autores recomiendan seguimiento anual durante varios años sin especificar cifra. En caso de persistencia o empeoramiento de alteraciones analíticas o ecográficas recomiendan la evaluación con otra prueba de imagen (por ejemplo uro-TAC) y/o cistoscopia tras discusión del caso con urólogo; o bien seguimiento analítico y ecográfico a largo plazo cada 3-6 meses.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en Costa de Marfil³⁵³, se evaluó la evolución a los 6 meses de las alteraciones anatómicas del tracto urinario en 141 escolares y 162 preescolares con esquistosomiasis por *S. haematobium* tras el tratamiento con praziquantel (dosis de 20,40 y 60 mg/kg). Al final del seguimiento la presencia de alteraciones anatómicas del tracto urinario estaba presentes en el 58% de los escolares que recibieron praziquantel frente al 76% de los que recibieron placebo y en el 50% de los preescolares que recibieron praziquantel frente al 57,1% de los que recibieron placebo. Se encontró además una correlación significativa ($p < 0,05$) entre el tratamiento con praziquantel (a las diferentes dosis) y la reversión de lesiones del tracto urinario en los 2 grupos.

La principal limitación de la ecografía en el seguimiento tras el tratamiento es que es altamente dependiente del observador y que el grado de concordancia entre observadores es bajo³⁵⁴.

Si bien las técnicas de elastografía han demostrado valor en la evaluación de la esquistosomiasis hepatoesplénica, la evidencia sigue siendo limitada y la mayoría de los estudios reclutan a un pequeño número de pacientes. Se requieren estudios longitudinales con mayor tamaño de muestra para diseñar criterios sólidos para evaluar con precisión el rendimiento de las técnicas no invasivas en la predicción tanto de la regresión como de la progresión del grado de fibrosis periportal e identificar su costo-efectividad en la detección comunitaria³⁵⁵.

Aunque hay varios buenos marcadores para evaluar la fibrosis periportal y la hipertensión portal, como la hialuronidasa, el recuento de plaquetas o el APRI, ninguno puede reemplazar todavía a la ecografía. Sin embargo, estos marcadores pueden usarse para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad avanzada en áreas endémicas y determinar quiénes necesitarán más atención y estudios ecográficos³⁵⁶.

Recomendaciones:

- El seguimiento tras tratamiento de un paciente con esquistosomiasis debe realizarse con la vigilancia de los síntomas, control de eosinofilia, detección de huevos en heces u orina y si es posible la realización de CAA (**A-II**).
- La presencia de anticuerpos o el título de los mismos frente a *Schistosoma* no tienen valor en el seguimiento, por lo que no se recomienda su uso (**A-II**).

- En caso de alteraciones iniciales, la ecografía abdominal es una herramienta útil para monitorizar el grado de fibrosis periportal relacionada con la infección por *S. mansoni*, tras el tratamiento con praziquantel **(A-II)**.
- En caso de alteraciones iniciales, la ecografía abdominal y de vías urinarias es una herramienta útil para monitorizar el grado de regresión de las alteraciones anatómicas del tracto urinario en la infección por *S. haematobium*, tras el tratamiento con praziquantel **(A-I)**.
- La elastografía hepática podría ser útil en la monitorización de la fibrosis hepática tras el tratamiento con praziquantel **(B-III)**.
- En caso de persistencia o empeoramiento de alteraciones clínicas, analíticas o ecográficas se recomienda la evaluación con otra prueba de imagen según órgano afectado (por ejemplo TAC, cistoscopia o colonoscopia) **(A-II)**

5.2. ¿Cuál es el valor de los marcadores analíticos en el seguimiento?

Palabras clave usadas en la búsqueda sistemática: *Schistosoma*; monitoring; PCR; diagnostics; biomarkers

Si bien el test UCP-LF CAA ha demostrado ser muy eficaz incluso en infecciones de intensidad muy baja³⁵⁷, este método no se encuentra disponible de manera comercial, lo que dificulta su aplicabilidad en el seguimiento de pacientes tratados. La prueba diagnóstica POC-CCA puede ser usada para monitorizar la efectividad del tratamiento frente a *S. mansoni* debido a la disminución en los niveles de CCA a partir de las 24 h post-tratamiento, los cuales deberían volverse indetectables a las 2-3 semanas después del mismo³⁵⁸.

La monitorización de la infección y tratamiento puede realizarse mediante pruebas PCR en suero o en muestras fecales (para *S. mansoni* o *S. japonicum*) y en orina (*S. haematobium*)³⁵⁹. Además, algunas técnicas de qPCR han demostrado ser idóneas para la monitorización de pacientes tratados debido a su elevada sensibilidad, sobre todo para validar la efectividad del tratamiento más de un año después del mismo, pero no se encuentran disponibles de forma habitual en la práctica clínica y pueden dar lugar a falsos positivos al detectar ADN no viable³⁵⁹. A pesar de sus ventajas, la PCR tiene el problema del elevado coste y de la ausencia de comercialización por lo que no está disponible de forma generalizada.

Como conclusión final, cabe destacar que las técnicas parasitológicas de detección de huevos del parásito, tanto en heces como en orina después de 1-2 meses post-tratamiento, continúan siendo el *gold-estándar* para confirmar el éxito del mismo³⁵⁹.

Recomendaciones

- El test POC-CCA es recomendable para la monitorización de pacientes con esquistosomiasis intestinal tratados con praziquantel **(A-II)**. Aunque es posible obtenerlo comercialmente, su disponibilidad en la práctica clínica es limitada.
- Las pruebas específicas mediante qPCR han demostrado su capacidad para monitorizar la infección y están recomendadas para la monitorización post-tratamiento en caso de estar disponibles **(B-II)**.

5.3. ¿Durante cuánto tiempo hay que seguir al paciente con esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, Schistosomiasis, follow-up, monitoring, long-term follow-up

Esquistosomiasis aguda: El fracaso del tratamiento con una dosis única estándar de praziquantel se ha informado con frecuencia variable en los viajeros, lo que indica que los pacientes no inmunes pueden necesitar más de un día de tratamiento (dosis recomendada en las zonas endémicas) para la erradicación de los parásitos^{236,238,360}. Es necesario tener en cuenta que los parásitos inmaduros alcanzan la madurez y comienzan a poner huevos entre las 4-6 semanas tras la infección. En una serie de casos de 23 viajeros consecutivos diagnosticados con esquistosomiasis aguda²⁷, 5 (22%) experimentaron recurrencia de síntomas y eosinofilia dentro de los primeros 6 meses después de la exposición a pesar de la terapia con praziquantel y corticosteroides, y todos requirieron varios ciclos de esteroides y al menos un curso adicional de praziquantel. A menudo se observa un aumento transitorio del recuento de eosinófilos justo después de la terapia con praziquantel, y esto a veces se asocia con una exacerbación clínica (hasta el 50% de los casos si no se administran concomitantemente esteroides). En tales casos, la normalización del recuento de eosinófilos a veces es lenta. Siempre que se excluya una etiología alternativa de la eosinofilia como la estrongiloidiasis, tal evolución no requiere medidas adicionales más allá del tratamiento de apoyo (en caso de síntomas) y un segundo ciclo de praziquantel hasta la curación clínica y parasitológica (normalmente dentro de un máximo de 6 meses después de la exposición/infección)³⁶¹.

La distinción entre falta de erradicación de la infección y reducción de la carga parasitaria suele ser difícil (entre otras razones por los diferentes métodos de diagnóstico y definición de fracaso terapéutico que se han utilizado en distintas series de casos). Tampoco es fácil determinar si el fracaso terapéutico es consecuencia de la tolerancia a los fármacos, de resistencia adquirida o de un tratamiento subóptimo³⁶⁰. Hasta que se disponga de forma generalizada de métodos más sensibles y específicos para la detección de la infección activa persistente, se debe considerar el tratamiento repetido en pacientes con persistencia de huevos viables o síntomas continuos incluso cuando los huevos viables no pueden ser detectados por microscopía, después de 3-6 meses de tratamiento²³⁸.

Esquistosomiasis crónica:

En el caso de la esquistosomiasis crónica solo un porcentaje bajo de pacientes tienen síntomas y cuando existen los síntomas suelen ser leves. Sin embargo, la eliminación de los parásitos es importante incluso en pacientes asintomáticos porque los síntomas se desarrollan varios años después de la exposición, y en ese momento podría ser difícil reconocer que son causados por esquistosomiasis^{2,362,363}. Otra preocupación es el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas graves, como convulsiones, ataxia, mielitis transversa aguda o mielorradiculopatía subaguda debido a la respuesta inflamatoria del huésped al depósito de huevos en el cerebro o la médula espinal³⁶³.

Recomendaciones

- Las pruebas analíticas y microbiológicas de control en la esquistosomiasis se pueden realizar entre dos y seis meses después del tratamiento y posteriormente si precisa entre 6-12 meses después del mismo **(B-II)**.

- El recuento de eosinófilos no es útil para guiar la respuesta al tratamiento al menos en los primeros 3 meses tras la finalización del mismo **(A-II)**.
- En la esquistosomiasis aguda hay que confirmar que no existe persistencia de huevos viables o síntomas continuos después de 3-6 meses de tratamiento **(A-II)**²⁰³.
- En la esquistosomiasis crónica debe realizarse seguimiento con ecografía mientras existan síntomas o constancia de afectación de órganos **(A-II)**. La frecuencia de los controles no está bien definida y debe adaptarse a cada paciente **(C-III)**
- En caso de que no haya alteraciones analíticas ni ecográficas se recomienda seguimiento tras el tratamiento entre 3 y 6 meses para asegurar el descenso de eosinofilia y la desaparición de los huevos en heces u orina **(B-II)**.
- En el caso de pacientes asintomáticos diagnosticados únicamente por serología no se recomienda en seguimiento postratamiento **(A-II)**.

5.4. ¿Cuándo se puede considerar que un paciente está curado?

Criterios de búsqueda: *Schistosoma*, Schistosomiasis, recovery.

Se considera que un paciente está curado si se han resuelto los síntomas y afectación de órganos, no tiene eosinofilia y no hay evidencia de viabilidad del parásito, medido con la detección de huevos en heces, orina o biopsias. Si hubiera disponibilidad, si se ha negativizado el CAA o la PCR.

Recomendaciones

- Aquellos pacientes con negativización de la detección de huevos en las muestras previamente positivas y desaparición de los datos clínicos y analíticos de infección pueden ser considerados curados. **(A-II)**

6.Prevenición

6.1. ¿Qué medidas se debe adoptar para evitar la infección por esquistosoma durante la estancia en zonas endémicas?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, prevention, travellers, praziquantel, international travel

La esquistosomiasis en viajeros a zona endémica constituye una parte importante de todos los casos de esquistosomiasis importada. Un estudio europeo realizado entre 1997 y 2010 mostró que el 33% de todos los diagnósticos se realizó en viajeros y el 16% en expatriados a largo plazo. Únicamente un 19% había realizado una consulta previaje⁸.

Durante las consultas de pre-viaje se debe proporcionar información ajustada en función de las zonas a visitar y del riesgo de las actividades previstas^{363,364}. Según la revisión citada anteriormente, los viajeros que consultan antes del viaje realizan una visita de control a los tres meses del regreso con mayor frecuencia que aquellos que no han recibido consejo, aunque sin reducción significativa en los baños de agua dulce en ninguno de los dos grupos⁸. Dado que el contagio se produce a través de fuentes de agua dulce (lagos, ríos, estanques y humedales) potencialmente contaminadas, la principal medida de prevención será evitar

introducirse en dichas aguas, total o parcialmente (nadar, bañarse, hacer piragüismo, pescar, vadear, etc.)³⁶⁵. Nadar en el océano y en piscinas cloradas es seguro, aunque confirmar los niveles de cloración es difícil³⁶⁶. El almacenamiento de agua para posterior uso personal puede considerarse. Dos estudios clásicos mostraron que las cercarias pueden vivir entre 10 y 40 horas en condiciones naturales con una temperatura del agua entre 20 y 30 grados ^{367,368} por lo que la utilización de agua pasadas 48 horas puede ser aceptable en la mayoría de los contextos. En caso de utilizar agua potencialmente contaminada para uso personal, ésta debe ser calentada a 50 grados durante 5 minutos, tratada con yodo o cloro, o dejar reposar durante 3 días antes de su uso³⁶⁵. También se han probado varios ungüentos tópicos para proteger a aquellos viajeros que no puedan evitar el contacto con aguas contaminadas; la mayoría de ellos (sales de cobre, niclosamida, pomadas de dimetilftalato o butilacetilaminopropionato) no han mostrado efectividad^{365,369}. Sólo un estudio sobre el uso de una pomada de N-dietil-m-toluamida al 15% en el lago Malawi mostró ausencia significativa de infección a los tres meses ³⁷⁰. La aplicación tópica de DEET puede bloquear las cercarias penetrantes, pero el efecto depende de la formulación, puede ser de corta duración y no proporciona una cobertura adecuada para prevenir la infección de forma fiable³⁷¹.

Recomendaciones:

- Evitar nadar, bañarse, hacer piragüismo, pescar o vadear en fuentes de agua dulce, como lagos, ríos, estanques y humedales en zona endémica **(A-I)**.
- Hervir el agua que se va a utilizar para el baño durante al menos 5 minutos, y luego dejarla enfriar para evitar escaldaduras **(B-II)**.
- Tratar el agua dejándola reposar durante 48 horas antes de la exposición a la misma **(B-II)**

6.2. ¿Está indicada la quimioprofilaxis con praziquantel en viajeros que vayan a zona endémica?

Criterios de búsqueda: schistosomiasis, prevention, prophylaxis, pre-emptive treatment

El praziquantel no previene la infección con *Schistosoma* sp., por lo que la prevención se basa en medidas higiénico-sanitarias de protección y prevención individual. En un reciente metanálisis²⁵⁸ se observó una superioridad tanto del artesunato como del artemeter frente a placebo en la profilaxis de la esquistosomiasis pero los datos actuales no permiten hacer una recomendación.

6.2.1. ¿Y el tratamiento post-exposición?

Aunque en algunos brotes de viajeros se ha realizado tratamiento post-exposición con praziquantel, no existen estudios sistemáticos al respecto ¹¹. En una serie de 18 viajeros en la que se realizó tratamiento con praziquantel durante la fase de incubación y la fase aguda no se demostró la utilidad para la prevención del depósito de huevos y la progresión a la fase crónica²³¹. Además, el tratamiento temprano sin combinación con esteroides puede empeorar los síntomas en el caso de una esquistosomiasis aguda, induciendo una reacción de tipo alérgico a la destrucción parasitaria. Un estudio realizado en un brote de esquistosomiasis en 30 viajeros procedentes de Mali encontró que los pacientes tratados durante la fase aguda, sin combinación con esteroides, presentaron una exacerbación de sus síntomas³⁸. Si el

contacto con agua dulce es inevitable y el paciente se encuentra asintomático, en general se recomienda realizar un control unas ocho semanas después de la última exposición ⁸. Cuando los viajes se realizan en grupo, y una vez que se diagnostica un caso, es recomendable hacer el cribado del resto de viajeros puesto que las tasas de infección oscilan entre un 39 y un 100 ^{25, 35}.

6.3. ¿Está indicada la quimioprofilaxis en viajeros con exposiciones recurrentes?

Tal como se ha explicado en la pregunta anterior, el praziquantel no previene la infección, por lo que tampoco está recomendada la quimioprofilaxis en viajeros con exposiciones recurrentes. En este tipo de viajeros está particularmente recomendado realizar una revisión médica al final del viaje si han estado expuestos a aguas potencialmente contaminadas y/o presentan síntomas compatibles que incluya hemograma, serología y estudio uro y coproparasitológico, a partir de las ocho semanas tras la última exposición. En estos casos, dado que la serología no diferencia entre infecciones recientes o pasadas, la decisión de tratamiento se basará principalmente en el riesgo de la exposición, la presencia de eosinofilia y la microscopía ^{24,372}.

Recomendaciones:

- La quimioprofilaxis pre y post-exposición no está indicada de manera sistemática en viajeros a zonas de riesgo **(D-III)**.

6.4. ¿Existe vacunación para la esquistosomiasis?

Criterios de búsqueda: Schistosomiasis; vaccine

Actualmente no existe una vacuna contra la esquistosomiasis y aún se necesita un esfuerzo de investigación extenso para generar una vacuna aprobada para esta enfermedad. Solo unas pocas vacunas candidatas están en desarrollo serio y la mayoría de ellas aún se encuentran en las primeras fases de la evaluación de viabilidad preclínica ^{373,374}. Las vacunas en desarrollo se muestran en la tabla 8.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Schistosomiasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> (consultada el 15 Diciembre 2021).
2. Colley DG, Bustinduy A, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. The Lancet 2014 Jun 28; 383 (9936):2253-64.
3. Onasanya A, Bengtson M, Oladepo O, Van Engelen J, Diehl JC. Rethinking the Top-Down Approach to Schistosomiasis Control and Elimination in Sub-Saharan Africa. Front Public Health 2021 Feb 18; 9:622809.
4. Ramalli L, Mulero S, Noel H, Chiappini JD, Vincent J, Barré-Cardi H et al. Persistence of schistosomal transmission linked to the Cava river in Southern Corsica since 2013. Euro Surveill 2018 Jan; 23 (4):18-00017.

5. Salas-Coronas J, Bargues MD, Lozano-Serrano AB, Artigas P, Martinez-Orti A, Mas-Coma S et al. Evidence of autochthonous transmission of urinary schistosomiasis in Almeria (southeast Spain): An outbreak analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov-Dec;44:102165.
6. Lingscheid T, Kurt F, Clerinx J, Marocco S, Trevino B, Schunk M, et al. Schistosomiasis in european travelers and migrants: Analysis of 14 years TropNet surveillance data. *Am J Trop Med Hyg* 2017 Aug; 97(2): 567-574.
7. Beltrame A, Buonfrate D, Gobbi F, Angheben A, Marchese V, Monteiro GB, et al. The hidden epidemic of schistosomiasis in recent African immigrants and asylum seekers to Italy. *Eur J Epidemiol*. 2017 Aug;32(8):733-735.
8. Serre Delcor N, Maruri BT, Arandes AS, Guiu IC, Essadik HO, Soley ME, et al. Infectious Diseases in Sub-Saharan Immigrants to Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Apr;94(4):750-6.
9. Bocanegra C, Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Pahissa A, Molina I. Screening for imported diseases in an immigrant population: experience from a teaching hospital in Barcelona, Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Dec;91(6):1277-81.
10. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Lozano-Serrano AB, Soriano-Pérez MJ, Vázquez-Villegas J, Cuenca-Gómez JÁ. Newly Arrived African Migrants to Spain: Epidemiology and Burden of Disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jan;98(1):319-325.
11. Asundi A, Beliaevsky A, Jian Liu X, Akaberi A, Schwarzer G, Bisoffi Z, et al. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Feb;7(2):e236-248.
12. Belhassen-García M, Pardo-Lledías J, Pérez Del Villar L, Velasco-Tirado V, Siller Ruiz M, Cordero-Sánchez M, et al. Screening for parasite infections in immigrant children from low-income countries. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan;35(1):27-32.
13. Williams B, Boullier M, Cricks Z, Ward A, Naidoo R, Williams A, et al. Screening for infection in unaccompanied asylum-seeking children and young people. *Archives of Disease in Childhood* 2020 Jun;105(6):530-532.
14. Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jun;88(6):1196-202.
15. McLellan J, Gill MJ, Vaughan S, Meatherall B. *Schistosoma* and *Strongyloides* screening in migrants initiating HIV Care in Canada: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 28;20(1):76.
16. Gautret P, Cramer J P, Field V, Caumes E, Jensenius M, Gkrania-Klotsas E, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010. *Euro Surveill*. 2012 Jun 28;17(26):20205.
17. Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M, Wright SG, Chiodini PL. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Sep-Oct 2000;94(5):531-4.

18. Marchese V, Beltrame A, Angheben A, Monteiro GB, Giorli G, Perandin F, et al. Schistosomiasis in immigrants, refugees and travelers in an Italian referral center for tropical diseases. *Infect Dis Poverty* 2018 Jun 16;7(1):55.
19. Comelli A, Riccardi N, Canetti D, Spinicci M, Cenderello G, Magro P, et al. Delay in schistosomiasis diagnosis and treatment: a multicenter cohort study in Italy. *J Travel Med.* 2020 Feb 3;27 (1):taz075.
20. Roure S, Valerio L, Pérez-Quílez O, Fernández-Rivas G, Martínez-Cuevas O, Alcántara-Román A, et al. Epidemiological, clinical, diagnostic and economic features of an immigrant population of chronic schistosomiasis sufferers with long-term residence in a non-endemic country (North Metropolitan area of Barcelona, 2002-2016). *PLoS One.* 2017 Sep 27;12(9):e0185245.
21. ECDC. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. Stockholm; 2018 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-screening-and-vaccination-infectious-diseases-newly>. Consultada el 15 Diciembre 2021
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2700.
23. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clínica* 2010; 135:507-11.
24. Nicolls DJ, Weld LH, Schwartz E et al. Characteristics of schistosomiasis in travellers reported to the GeoSentinel Surveillance Network 1997–2008. *Am J Trop Med Hyg* 2008 Nov; 79(5): 729–734.
25. Jaureguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect* 2010 Mar; 16: 225–231.
26. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travellers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med.* Nov-Dec 2005; 12(6): 312–8.
27. Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR, Van den Enden E, Colebunders R, Van Esbroeck, et al. Imported Katayama fever: clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect* 2006 May; 52(5): 339–45.
28. Agbessi CA, Bourvis N, Fromentin M, Jaspard M, Teboul F, Bougnouxn ME, et al. Acute schistosomiasis in French travellers. *Rev Med Interne* 2006 Aug; 27(8): 595-9.
29. Elcuaz R, Armas M, Ramirez M, Noguera FJ, Bolaños M, Quiñones I, et al. Outbreak of schistosomiasis in a group of travellers returning from Burkina Faso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998 Oct; 16(8): 367–369.
30. De Jesus AR, Silva A, Santana LB et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis *mansoni*. *J Infect Dis* 2002 Jan 1; 185(1): 98–105.

31. Schwartz E, Kozarsky P, Wilson M, Cetron M. Schistosome infection among river rafters on Omo River, Ethiopia. *J Travel Med.* Jan-Feb 2005; 12(1):3-8.
32. Enk MJ, Caldeira RL, Carvalho OS, Schall VT. Rural tourism as risk factor for the transmission of schistosomiasis in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99 (5 Suppl 1): 105–108.
33. Leshem E, Meltzer E, Marva E, Schwartz E. Travel related schistosomiasis acquired in Laos. *Emerg Infect Dis* 2009 Nov; 15(11): 1823–1826.
34. Colebunders R, Verstraeten T, Van Gompel A, Van den Ende J, De Roo A, Polderman A, et al. Acute schistosomiasis in travellers returning from Mali. *J Travel Med.* 1995 Dec 1;2(4): 235–238.
35. Leshem E, Maor Y, Meltzer E, Assous M, Schwartz E. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clin Infect Dis.* 2008 Dec 15; 47(12): 1499–1506.
36. Bouree P, Caumes E. Cercarial dermatitis. *Presse Med* 2004 Apr 10; 33(7): 490–493.
37. Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartz E. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis.* 2006 Nov; 12(11): 1696–1700.
38. Visser LG, Polderman AM, Stuiver PC. Outbreak of schistosomiasis among travellers returning from Mali, West Africa. *Clin Infect Dis.* 1995 Feb; 20(2): 280–285.
39. Jaureguierry S, Caumes E. Neurological involvement during Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2008 Jan; 8(1): 9–10.
40. Jaureguierry S, Ansart S, Perez L, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 May; 76(5): 964–966.
41. Granier H, Potard M, Diraison P, Nicolas X, Laborde JP, Talarmin F. Acute encephalitis concurrent with primary infection by *Schistosoma mansoni*. *Med Trop (Mars).* 2003; 63(1): 60–63.
42. Sarazin M, Caumes E, Cohen A, Amarenco P. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Feb; 75(2): 305–307.
43. Epelboin L, Jaureguierry S, Esteve J et al. Myocarditis during acute schistosomiasis in two travelers. *Am J Trop Med Hyg.* 2010 Mar; 82(3):365-367.
44. Most H, Kane CA, Lavietes PH et al. Schistosomiasis japonica in American military personnel; clinical studies of 600 cases during the first year after infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1950 Mar; 30(2): 239–299.
45. Schwartz E, Rozenman J, Perelman M. Pulmonary manifestations of early schistosome infection among nonimmune travelers. *Am J Med.* 2000 Dec 15; 109(9): 718–722.

46. Klohe K, Koudou BG, Fenwick A, Fleming F, Garba A, Gouvras A, et al. A systematic literature review of schistosomiasis in urban and peri-urban settings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Feb 25; 15(2):e0008995.
47. Amin HAA, Kobaisi MH, Samir RM. Schistosomiasis and Bladder Cancer in Egypt: Truths and Myths. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Dec 10; 7(23):4023-4029.
48. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007 Mar;7(3):218-24.
49. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002 Apr 18;346(16):1212-20.
50. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, Allienne JF, Huyse T, Mas-Coma S et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Aug;16(8):971-9.
51. Ahmed FO, Hamdan HZ, Abdelgalil HB, Sharfi AA. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. *Int Urol Nephrol*. 2015 Feb;47(2):223-228.
52. Akpata R, Neumayr A, Holtfreter MC, Krantz I, Singh DD, Mota R, et al. The WHO ultrasonography protocol for assessing morbidity due to *Schistosoma haematobium*. Acceptance and evolution over 14 years. Systematic review. *Parasitol Res*. 2015 Apr;114(4):1279-89
53. Christie JD, Crouse D, Smith JH, Pineda J, Ishak EA, Kamel IA. Patterns of *Schistosoma haematobium* egg distribution in the human lower urinary tract. II. Obstructive uropathy. *Am J Trop Med Hyg*. 1986 Jul;35(4):752-8.
54. Barsoum RS. Schistosomiasis and the kidney. *Semin Nephrol*. 2003 Jan;23(1):34-41.
55. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):96-108.
56. Neves PDMM, Jorge LB, Cavalcante LB, Malheiros D, Woronik V, Dias CB. Schistosomiasis-associated glomerulopathy: Clinical aspects, pathological characteristics, and renal outcomes . *Clin Nephrol*. 2020 May;93(5):251-261.
57. Bamgbola OF. Urinary schistosomiasis. *Pediatr Nephrol*. 2014 Nov;29(11):2113-20.
58. Barrou B, Bitker MO, Boyer C, Sylla C, Chatelain C. Results of renal transplantation in patients with *Schistosoma* infection. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1232-5.
59. Sobh MA, El-Agroudy AE, Moustafa FE, Shokeir AA, El-Shazly A, Ghoneim MA. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(8):858-64.
60. Tilli M, Gobbi F, Rinaldi F, Testa J, Caligaris S, Magro P, et al. The diagnosis and treatment of urogenital schistosomiasis in Italy in a retrospective cohort of immigrants from Sub-Saharan Africa. *Infection*. 2019 Jun;47(3):447-459.

61. Leblanc C, Pham LL, Mariani P, Titomanlio L, El Ghoneimi A, Paris L, et al. Imported Schistosomiasis in Children: Clinical, Diagnostic Aspects And Outcome in 5 Tertiary Hospitals in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):e349-e351.
62. Coltart CE, Chew A, Storrar N, Armstrong M, Suff N, Morris L, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015 Mar;109(3):214-20.
63. Kjetland EF, Leutscher PD, Ndhlovu PD. A review of female genital schistosomiasis. *Trends Parasitol*. 2012 Feb;28(2):58-65.
64. Norseth HM, Ndhlovu PD, Kleppa E, et al. The colposcopic atlas of schistosomiasis in the lower female genital tract based on studies in Malawi, Zimbabwe, Madagascar and South Africa. *PLoS Neglected Trop Dis*. 2014 Nov 20;8(11):e3229.
65. Mbabazi PS, Vwalika B, Randrianasolo BS, et al. World Health Organization. Female genital schistosomiasis. A pocket atlas for clinical health-care professionals. Technical document. 10 May 2015. WHO/HTM/NTD/2015.
66. Woodall PA, Kramer MR. Schistosomiasis and Infertility in East Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):1137-1144.
67. Ribeiro AR, Luis C, Fernandes R, Botelho MC. Schistosomiasis and Infertility: What Do We Know? *Trends Parasitol*. 2019 Dec;35(12):964-971.
68. Abdel-Naser MB, Wollina U, Lohan M, Zouboulis CC, Altenburg A. Schistosomiasis (Bilharziasis) ova: An incidental finding in testicular tissue of an obstructive azoospermic man. *Andrologia*. 2018 Dec;50(10):e13131.
69. Corachan M, Valls ME, Gascon J, Almeda J, Vilana R. Hematospermia: a new etiology of clinical interest. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 May;50(5):580-4.
70. Schwartz E, Pick N, Shazberg G, Potasman I. Hematospermia due to schistosome infection in travelers: diagnostic and treatment challenges. *Clin Infect Dis*. 2002 Dec;35(11):1420-4. .
71. Feldmeier H, Krantz I, Poggensee G. Female genital schistosomiasis as a risk-factor for the transmission of HIV. *Int J STD AIDS*. 1994 Sep-Oct;5(5):368-72.
72. Sturt AS, Webb EL, Francis SC, Hayes RJ, Bustinduy AL. Beyond the barrier: Female Genital Schistosomiasis as a potential risk factor for HIV-1 acquisition. *Acta Trop*. 2020 Sep;209:105524.
73. Kjetland EF, Ndhlovu PD, Gomo E, Mduluza T, Midzi N, Gwanzura L, et al. Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women. *AIDS*. 2006 Feb 28;20(4):593-600.
74. Downs JA, van Dam GJ, Changalucha JM, Corstjens PL, Peck RN, de Dood CJ, et al. Association of Schistosomiasis and HIV infection in Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Nov;87(5):868-73.

75. Zirimenya L, Mahmud-Ajeigbe F, McQuillan R, Li Y. A systematic review and meta-analysis to assess the association between urogenital schistosomiasis and HIV/AIDS infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jun 15;14(6):e0008383.
76. Patel P, Rose CE, Kjetland EF, Downs JA, Mbabazi PS, Sabin K, et al. Association of schistosomiasis and HIV infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:544-553.
77. Sturt AS, Webb EL, Phiri CR, Mudenda M, Mapani J, Kosloff B, et al. Female Genital Schistosomiasis and HIV-1 Incidence in Zambian Women: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun30;8(7):ofab349.
78. Van Bogaert LJ. Biopsy-diagnosed female genital schistosomiasis in rural Limpopo, South Africa. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Oct;115(1):75-6.
79. Petry KU, Scholz U, Hollwitz B, Von Wasielewski R, Meijer CJ. Human papillomavirus, coinfection with *Schistosoma* hematobium, and cervical neoplasia in rural Tanzania. *Int J Gynecol Cancer*. Jul-Aug 2003;13(4):505-9.
80. Rafferty H, Sturt AS, Phiri CR, Webb EL, Mudenda M, Mapani J, et al. Association between cervical dysplasia and female genital schistosomiasis diagnosed by genital PCR in Zambian women. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 17;21(1):691
81. Laroche J, Mottet N, Malincenco M, Gay C, Royer PY, Riethmuller D. Successive ectopic pregnancies associated with tubal schistosomiasis in a French traveler. *Pan Afr Med J*. 2016 Jan 26;23:18.
82. Sheorey H, Charles PG, Pyman J. Ectopic schistosomiasis in a returned traveler. *J Travel Med*. Jul-Aug 2004;11(4):251-2
83. Richter, J, Hatz C, Campagne G, Bergquist N. R, Jenkins, Jennifer M. et al. (2000). Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26 1996, Niamey, Niger. Revised and updated. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66535>
84. Olveda DU, Olveda RM, Lam AK, Chau TN, Li Y, Gisparil AD et al. Utility of Diagnostic Imaging in the Diagnosis and Management of Schistosomiasis. *Clin Microbiol*. 2014 Apr 15;3(2):142.
85. Cimini A, Ricci M, Gigliotti PE, Pugliese L, Chiaravalloti A, Danieli R, et al. Medical Imaging in the Diagnosis of Schistosomiasis: A Review. *Pathogens*. 2021 Aug 20;10(8):1058.
86. Salas-Coronas J, Vázquez-Villegas J, Villarejo-Ordóñez A, Sánchez-Sánchez JC, Espada-Chavarría J, Soriano-Pérez MJ, et al. Hallazgos radiológicos en pacientes con esquistosomiasis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013 Apr; 31(4):205-9.
87. Passos MC, Silva LC, Ferrari TC, Faria LC. Ultrasound and CT findings in hepatic and pancreatic parenchyma in acute schistosomiasis. *Br J Radiol*. 2009 Jul;82(979):e145-7.

88. Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ. Hepatic schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am. 2000 Sep;14(3):583-604.
89. Elbaz T, Esmat G. Hepatic and intestinal schistosomiasis: review. J Adv Res. 2013 Sep;4(5):445-52.
90. Li Y, Chen D, Ross AG, Burke ML, Yu X, Li RS, et al. Severe hepatosplenic schistosomiasis: clinic-pathologic study of 102 cases under going splenectomy. Hum Pathol. 2011 Jan;42(1):111-9.
91. Shaker Y, Samy N, Ashour E. Hepatobiliary Schistosomiasis. J Clin Transl Hepatol. 2014 Sep;2(3):212-6
92. Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N, et al. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Mar 25;15(3):e0009191.
93. Thijs L, Messiaen P, van der Hilst J, Madoe V, Melis C, Van Eyken P, et al. Hepatic schistosomiasis with massive splenomegaly: a case report and literature review. Acta Gastroenterol Belg. Jan-Mar 2018; 81(1):93-96.
94. Hedfi M, Debaibi M, Iahouel SB, Chouchen A. Gallbladder schistosomiasis: rare but possible, a case report and review of the literature. Pan Afr Med J. 2019 Feb 26;32:91.
95. Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG, Poggensee G, Mannsmann U, Deelder A, et al. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. Trop Med Int Health. 1998 Sep; 3(9):728-35.
96. Barsoum RS, Esmat G, El-Baz T. Human schistosomiasis: clinical perspective: review. J Adv Res. 2013 Sep;4(5):433-44.
97. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. BMJ. 2011 May 17; 342:d2651.
98. Corachan M, Escosa R, Mas J, Ruiz L, Campo E. Clinical presentation of *Schistosoma intercalatum* infestation. Lancet. 1987 May 16; 1(8542):1139-40.
99. Rodríguez-Guardado A, Miquel R, Pérez F, Fresno M, Corachán M. Colonic polyposis due to *Schistosoma intercalatum*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010 Jun; 104(6):443-5.
100. Boisier P, Ramarokoto CE, Ravoniarimbina P, Rabarijaona L, Ravaoalimalala VE. Geographic differences in hepatosplenic complications of schistosomiasis *mansoni* and explanatory factors of morbidity. Trop Med Int Health. 2001 Sep; 6(9):699-706.
101. Tiongco RE, Paragas NA, Dominguez MJ, Lasta SL, Pandac JK, Pineda-Cortel MR. ABO blood group antigens may be associated with increased susceptibility to schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. J Helminthol. 2018 Dec 11; 94:e21.

102. Morales-Suarez-Varela M, Peraita-Costa I, Llopis-Morales A, Llopis-Gonzalez A. Supplementation with micronutrients and schistosomiasis: systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2019 May;113(3):101-108.
103. Li Y, Mei L, Qiang J, Ju S, Zhao S. Magnetic Resonance Spectroscopy for Evaluating Portal-Systemic Encephalopathy in Patients with Chronic Hepatic Schistosomiasis *Japonicum*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 15;10(12):e0005232.
104. Mansour MM, Farid Z, Bassily S, Salah LH, Watten RH. Serum enzyme tests in hepatosplenic schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982;76(1):109-11.
105. Brant PE, Kopke-Aguiar L, Shigueoka DC, Sales D, D'Ippolito G, Kouyoumdjian M, et al. Anicteric cholangiopathy in schistosomiasis patients. *Acta Trop*. Nov-Dec 2008;108(2-3):218-21.
106. Leite LA, Ferreira R de C, Hatzlhofer BL, Correia MC, Bandeira ÂP, Owen JS, et al. Portal vein thrombosis associated with protein C deficiency and elevated Factor VIII in hepatosplenic schistosomiasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Mar; 27(2): 210-2.
107. Leite LA, Pimenta Filho AA, Martins da Fonseca CS, Santana dos Santos B, Ferreira R de C, Montenegro SM, et al. Hemostatic dysfunction is increased in patients with hepatosplenic schistosomiasis *mansoni* and advanced periportal fibrosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jul 18;7(7):e2314.
108. Nepal P, Ojili V, Songmen S, Batchala P, Kumar D, Nagar AM. Multisystem imaging review of human schistosomiasis: characteristic imaging findings. *Clin Imaging*. Mar-Apr 2019; 54:163-171.
109. Richter J, Azoulay D, Dong Y, Holtfreter MC, Akpata R, Calderaro J, et al. Ultrasonography of gallbladder abnormalities due to schistosomiasis. *Parasitol Res*. 2016 Aug; 115(8): 2917-24.
110. Ruiz R, Candia P, Garassini M, Tombazzi C, Certad G, Bruces AC, et al. Schistosomiasis *mansoni* in low transmission areas: abdominal ultrasound. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97 Suppl 1:153-9.
111. Thomas AK, Dittrich M, Kardorff R, Talla I, Mbaye A, Sow S et al. Evaluation of ultra-sonographic staging systems for the assessment of *Schistosoma mansoni* induced hepatic involvement. *Acta Trop*. 1997 Dec; 68(3): 347-56.
112. Lima LMSTB, Lacet CMC, Parise ER. Evaluation of hepatic fibrosis by elastography in patients with *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020 Jul 1;114(7):531-537.
113. Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop*. Mar-Apr 2014; 47(2):130-6.
114. Abruzzi A, Fried B, Alikhan SB. Coinfection of *Schistosoma* Species with Hepatitis B or Hepatitis C Viruses. *Adv Parasitol*. 2016;91:111-231.

115. Derbala M, Elbadri ME, Amer AM, AlKaabi S, Sultan KH, Kamel YM, et al. Aspartate transaminase to platelet ratio index in hepatitis C virus and Schistosomiasis coinfection. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 14;21(46):13132-9.
116. Passos-Castilho AM, de Sena A, Domingues AL, Lopes-Neto EP, Medeiros TB, Granato CF, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among schistosomiasis patients in Northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis*. May-Jun 2016;20(3):262-6.
117. Van-Lume DS, Albuquerque Mde F, Souza AI, Domingues AL, Lopes EP, Morais CN, et al. Association between *Schistosoma mansoni* and hepatitis C: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2013 Apr;47(2):414-24.
118. Wilson S, Vennervald BJ, Kadzo H, Ileri E, Amaganga C, Booth M, et al. Hepatosplenomegaly in Kenyan school children: exacerbation by concurrent chronic exposure to malaria and *Schistosoma mansoni* infection. *Trop Med Int Health*. 2007 Dec;12(12):1442-9.
119. Gouvras AN, Kariuki C, Koukounari A, Norton AJ, Lange CN, Ileri E, et al. The impact of single versus mixed *Schistosoma haematobium* and *S. mansoni* infections on morbidity profiles amongst school-children in Taveta, Kenya. *Acta Trop*. 2013 Nov;128(2):309-17.
120. Koukounari A, Donnelly CA, Sacko M, Keita AD, Landouré A, Dembelé R, et al. The impact of single versus mixed schistosome species infections on liver, spleen and bladder morbidity within Malian children pre- and post-praziquantel treatment. *BMC Infect Dis*. 2010 Jul 29;10:227.
121. Raso P, Raso LA, Melo Fde A, Tafuri WL. *Schistosoma mansoni* granuloma in late evolutive phase, in a case of tumoral form in man. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012 Oct; 45(5):627-32.
122. Hamid HKS. *Schistosoma japonicum* Associated Colorectal Cancer: A Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Mar;100(3):501-505.
123. Jusot JF, Simarro PP, De Muynck A. *Schistosoma intercalatum* bilharziasis: clinical and epidemiological considerations. *Med Trop (Mars)* 1997; 57(3): 280-8
124. Nunes MC, Guimarães Júnior MH, Diamantino AC, Gelape CL, Ferrari TC. Cardiac manifestations of parasitic diseases. *Heart*. 2017 May;103(9):651-658.
125. Papamatheakis DG, Mocumbi AO, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2014 Dec;4(4):596-611.
126. Ferrari TCA, Albricker ACL, Gonçalves IM, Freire CMV. Schistosome-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Review Emphasizing Pathogenesis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 5;8:724254.
127. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018 Mar 14; 360:j5492.
128. De Cleve R, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Saad WA, Rodrigues JJ, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic *mansonic*

schistosomiasis—prospective study. Hepatogastroenterology 2003 Nov-Dec;50(54):2028–2030.

129. Ferreira RCS, Domingues ALC, Bandeira AP, Markman Filho B, Albuquerque Filho ES, Correia de Araujo ACC, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with *Schistosoma* liver fibrosis. Ann Trop Med Parasitol 2009 Mar;103(2):129-143.
130. Kolosionek E, Crosby A, Harhay MO, Morrell N, Butrous G. Pulmonary vascular disease associated with schistosomiasis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 Dec;8(12):1467-73.
131. Sibomana JP, Campeche A, Carvalho-Filho RJ, Correa RA, Duani H, Pacheco Guimaraes V, et al. Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension. Front Immunol. 2020 Dec 10; 11:608883.
132. Lambertucci JR, Serufo JC, Gerspacher-Lara R, Rayes AA, Teixeira R, Nobre V, et al. *Schistosoma mansoni*: assessment of morbidity before and after control. Acta Trop. 2000 Oct 23;77(1):101-9.
133. Kassa B, Mickael C, Kumar R, Sanders L, Koyanagi D, Hernandez-Saavedra D, et al. Paclitaxel blocks Th2-mediated TGF- β activation in *Schistosoma mansoni*-induced pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2019 Jan-Mar;9(1):2045894018820813.
134. Van der Horst R. Schistosomiasis of the pericardium. Trans R Soc Trop Med Hyg 1979; 73:243–4
135. Clerinx J, Van Gompel A. Schistosomiasis in travellers and migrants. Travel Med Infect Dis. 2011 Jan;9(1):6-24.
136. De Wilton A, Aggarwal D, Jäger HR, Manji H, Chiodini PL. Delayed diagnosis of spinal cord schistosomiasis in a non-endemic country: A tertiary referral centre experience. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Feb 11;15(2):e0009161.
137. Ross AG, McManus DP, Farrar J, Hunstman RJ, Gray DJ, Li YS. Neuroschistosomiasis. J Neurol. 2012 Jan;259(1):22-32.
138. Ferrari TC, Moreira PR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis. Lancet Neurol. 2011 Sep;10(9):853-64.
139. Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Clinical characterization of neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and its treatment. Acta Trop. 2008 Nov-Dec; 108(2-3):89-97.
140. Pittella JE, Gusmão SN, Carvalho GT, da Silveira RL, Campos GF. Tumoral form of cerebral schistosomiasis *mansoni*: a report of four cases and a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 1996 Feb; 98(1):15-20.
141. Roberts M, Cross J, Pohl U, Lucas S, Dean A. Cerebral schistosomiasis. Lancet Infect Dis. 2006 Dec; 6(12): 820.

142. Carod Artal FJ. Cerebral and spinal schistosomiasis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Dec;12(6):666-74. 4
143. Vale TC, deSousa-Pereira SR, Ribas JG, Lambertucci JR. Neuroschistosomiasis *mansoni*: literature review and guidelines. *Neurologist*. 2012 Nov;18(6):333-42
144. Coyle CM. Schistosomiasis of the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:271-81.
145. Santos EC, Campos GB, Diniz AC, et al. Clinical profile and criteria for the diagnosis of Schistosomal myeloradiculopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Sep;59(3-B):772-777.
146. Silva LC, Kill CM, Lambertucci JR. Cervical spinal cord schistosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. Sep-Oct 2002;35(5):543-544.
147. Lambertucci JR, Silva LC, do Amaral RS. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Schistosomal* myelo-radiculopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Sep-Oct; 40(5):574-81
148. Nobre V, Silva LC, Ribas JG, Rayes A, Serufo JC, Lana-Peixoto MA, et al. Schistosomal myeloradiculopathy due to *Schistosoma mansoni*: report on 23 cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96 Suppl:137-41.
149. Vidal CH, Ferreira ML, Azevedo Filho HR, Gurgel FV, Brainer-Lima AM. Extensive spinal cord involvement in magnetic resonance imaging evaluation on schistosomal myelitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Mar;70(3):210-3.
150. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guide for Surveillance and Control of Schistosomal Myeloradiculopathy. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministerio da Saúde; 2006.
151. Steinmayer L, Nicoletis I, Leducq S, Verdier D, Faivre B, Desoubreaux G, et al. Pruritic zosteriform papules of the trunk: a rare manifestation of late cutaneous schistosomiasis. *Int J Dermatol*. 2021 Aug; 60(8): e301-e302.
152. Díaz-Menéndez M, Suarez MD, Trigo E, de la Calle-Prieto F, Arsuaga M. Cutaneous schistosomiasis: an uncommon location of a common disease. *Trop Doct*. 2018 Jan;48(1):49-50.
153. Carranza-Rodríguez C, Escamilla-González M, Fuentes-Corripio I, Perteguer-Prieto MJ, Gárate-Ormaechea T, Pérez-Arellano JL. Helmintosis y eosinofilia en España (1990-2015). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018 Feb;36(2):120-36.
154. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ*. 2011 May;342:d2651-d2651.
155. Bocanegra C, Gallego S, Mendioroz J, Moreno M, Sulleiro E, Salvador F, et al. Epidemiology of Schistosomiasis and Usefulness of Indirect Diagnostic Tests in

School-Age Children in Cubal, Central Angola. Liang S, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Oct;9(10):e0004055.

156. Álvarez-Martínez MJ, Belhassen-García M, Flores-Chavez MD, Pérez de Ayala A, Sulleiro Igual E. 69. Diagnóstico de parasitosis importadas en España. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC): Álvarez-Martínez M J (coordinadora); 2020.
157. Van Meensel B, Van Wijngaerden E, Verhaegen J, Peetermans WE, Lontie ML, Ripert C. Laboratory diagnosis of schistosomiasis and Katayama syndrome in returning travellers. *Acta Clinica Belgica*. 2014 Aug;69(4):267-72.
158. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug;4(1):1-19.
159. Communication piece on commercially available diagnostic tests [Internet]. GSA. [citado 13 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.eliminate-schisto.org/resources/communication-piece-commercially-available-diagnostic-tests>
160. Hinz R, Schwarz NG, Hahn A, Frickmann H. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis – A review. *Molecular and Cellular Probes*. 2017 Feb;31:2-21.
161. Beltrame A, Guerriero M, Angheben A, Gobbi F, Requena-Mendez A, Zammarchi L, et al. Accuracy of parasitological and immunological tests for the screening of human schistosomiasis in immigrants and refugees from African countries: An approach with Latent Class Analysis. Keiser J, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun;11(6):e0005593.
162. Kinkel HF, Dittrich S, Bäumer B, Weitzel T. Evaluation of Eight Serological Tests for Diagnosis of Imported Schistosomiasis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012 Jun;19(6):948-53.
163. van Lieshout L, Polderman AM, Deelder AM. Immunodiagnosis of schistosomiasis by determination of the circulating antigens CAA and CCA, in particular in individuals with recent or light infections. *Acta Tropica*. 2000 Oct;77(1):69-80.
164. Stothard JR, Kabatereine NB, Tukahebwa EM, Kazibwe F, Rollinson D, Mathieson W, et al. Use of circulating cathodic antigen (CCA) dipsticks for detection of intestinal and urinary schistosomiasis. *Acta Tropica*. 2006 Feb;97(2):219-28.
165. Ashton RA, Stewart BT, Petty N, Lado M, Finn T, Brooker S, et al. Accuracy of circulating cathodic antigen tests for rapid mapping of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* infections in Southern Sudan: CCAs for rapid schistosomiasis mapping in Southern Sudan. *Tropical Medicine & International Health*. 2011 Sep;16(9):1099-103.
166. de Sousa SRM, Dias IHL, Fonseca ALS, Contente BR, Nogueira JFC, da Costa Oliveira TN, et al. Concordance of the point-of-care circulating cathodic antigen test for

the diagnosis of intestinal schistosomiasis in a low endemicity area. *Infectious Diseases of Poverty*. 2019 May;8(1):37.

167. Communication piece on commercially available diagnostic tests [Internet]. GSA. [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.eliminate-schisto.org/resources/communication-piece-commercially-available-diagnostic-tests>
168. Rapid Medical Diagnostics [Internet]. [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.rapid-diagnostics.com/products.html>
169. Urine CCA (Schisto) ECO Teste [Internet]. ECO Diagnóstica. [citado 13 de junio de 2022]. Disponible en: <https://ecodiagnostica.com.br/diagnostico-rapido/urine-cca-schisto-eco-teste/>
170. *Schistosoma* ICT IgG IgM | LDBIO Diagnostics [Internet]. [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://ldbiodiagnostics.com/nos-produits/tests-rapides-immuno-chromatographiques/Schistosoma-ict-igg-igm/>
171. Mudenda J, Hamooya BM, Tembo S, Halwindi H, Siwila J, Phiri MM. Diagnostic accuracy of *Schistosoma* immunochromatographic IgG/IgM rapid test in the detection of schistosomiasis in Zambia. *JoBAZ*. 2022 Dic;83(1):4.
172. Abath FG, Gomes AL do V, Melo FL, Barbosa CS, Werkhauser RP. Molecular approaches for the detection of *Schistosoma mansoni*: possible applications in the detection of snail infection, monitoring of transmission sites, and diagnosis of human infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Oct;101(suppl 1):145-8.
173. Utzinger J, Becker SL, van Lieshout L, van Dam GJ, Knopp S. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Jun;21(6):529-42.
174. Pomari E, Piubelli C, Perandin F, Bisoffi Z. Digital PCR: a new technology for diagnosis of parasitic infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 Dec;25(12):1510-6.
175. Frickmann H, Lunardon LM, Hahn A, Loderstädt U, Lindner AK, Becker SL, et al. Evaluation of a duplex real-time PCR in human serum for simultaneous detection and differentiation of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* infections – cross-sectional study. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021 May;41:102035.
176. Fernández-Soto P, Gandasegui Arahuetes J, Sánchez Hernández A, López Abán J, Vicente Santiago B, Muro A. A loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for early detection of *Schistosoma mansoni* in stool samples: a diagnostic approach in a murine model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Sep;8(9):e3126.
177. García-Bernalt Diego J, Fernández-Soto P, Febrer-Sendra B, Crego-Vicente B, Muro A. Loop-Mediated Isothermal Amplification in Schistosomiasis. *JCM*. 2021 Feb;10(3):511.
178. Boon NAM, Fannes W, Rombouts S, Polman K, Volckaert FAM, Huyse T. Detecting hybridization in African schistosome species: does egg morphology complement molecular species identification? *Parasitology*. 2017 Jun;144(7):954-64.

179. Beltrame A, Zammarchi L, Zuglian G, Gobbi F, Angheben A, Marchese V, et al. Schistosomiasis Screening of Travelers from Italy with Possible Exposure in Corsica, France. *Emerg Infect Dis* 2015 Oct;21(10):1887-9.
180. Abbasi I, Hamburger J, Kariuki C, Mungai PL, Muchiri EM, King CH. Differentiating *Schistosoma haematobium* from related animal schistosomes by PCR amplifying inter-repeat sequences flanking newly selected repeated sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Dec;87(6):1059-64.
181. Crego-Vicente B, Fernández-Soto P, Febrer-Sendra B, García-Bernalt Diego J, Boissier J, Angora EK, et al. Application of a Genus-Specific LAMP Assay for Schistosome Species to Detect *Schistosoma haematobium* x *Schistosoma bovis* Hybrids. *JCM.* 22 2021 Mar;10(6):1308.
182. Van der Werf MJ, de Vlas SJ. Diagnosis of urinary schistosomiasis: a novel approach to compare bladder pathology measured by ultrasound and three methods for hematuria detection. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Aug;7 (1):98-106.
183. Castillo-Fernández N, Soriano-Pérez MJ, Lozano-Serrano AB, Sánchez-Sánchez JC, Villarejo-Ordóñez A, Cuenca-Gómez JA, et al. Usefulness of ultrasound in sub-Saharan patients with a serological diagnosis of schistosomiasis. *Infection.* 2021 Oct; 49(5):919-926.
184. Tohon ZB, Mainassara HB, Garba A, Mahamane AE, Bosqué-Oliva E, Ibrahim ML, et al. Controlling schistosomiasis: significant decrease of anaemia prevalence one year after a single dose of praziquantel in Nigerian schoolchildren. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 May; 2(5): e241.
185. Seybolt LM, Christiansen D, Barnett ED. Diagnostic evaluation of newly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb; 42(3):363-7.
186. Burki A, Tanner M, Burnier E, Schweizer W, Meudt R, Degrémont A. Comparison of ultrasonography, intravenous pyelography and cystoscopy in detection of urinary tract lesions due to *Schistosoma haematobium*. *Acta Trop.* 1986 Jun; 43(2): 139-51.
187. Degremont A, Burki A, Burnier E, Schweizer W, Meudt R, Tanner M. Value of ultrasonography in investigating morbidity due to *Schistosoma haematobium* infection. *Lancet.* 1985 Mar;1(8430):662-5.
188. Brouwer KC, Munatsi A, Ndhlovu PD, Wagatsuma Y, Shiff CJ. Urinary schistosomiasis in Zimbabwean school children: predictors of morbidity. *Afr Health Sci.* 2004 Aug;4(2):115-8.
189. Lougue-Sorgho LC, Cisse R, Kagone M, Bamouni YA, Tapsoba TL, Sanou A. Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie: à propos de 71 cas au Centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso) [Radiography and ultrasonography in the management of bladder tumors: 71 cases at the National Hospital Center of Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso)]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2002; 95: 244-7.

190. Keita AD, Sangho H, Sacko M, Diarra Z, Simaga SY, Traore I. Prevalence of schistosomiasis lesions detected by ultrasonography in children in Molodo, Mali. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Jun-Jul;29 (6-7):652-5.
191. Boiesier P. Diagnostic échographique de la morbidité liée à la schistosomose à *Schistosoma mansoni* et à *Schistosoma haematobium*: intérêt épidémiologique, intérêt individuel [Ultrasonoic diagnosis of morbidity related to schistosomiasis due to *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*: epidemiological and individual value]. *Med Trop (Mars)*. 2000; 60(4):395-401.
192. Abdel-Wahab MF, Ramzy I, Esmat G, el Kafass H, Strickland GT. Ultrasound for detecting *Schistosoma haematobium* urinary tract complications: comparison with radiographic procedures. *J Urol* Aug. 1992; 148(2 pt 1): 346-50.
193. Abdel-Wahab MF, Strickland GT. Abdominal ultrasonography for assessing morbidity from schistosomiasis. 2. Hospital studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993 Mar-Apr; 87(2): 135-7.
194. Radhakrishnan S, al Nakib B, Sivanandan R, Menon NK. Hepatosplenic and small bowel calcification due to *Schistosoma mansoni* infection. *Dig Dis Sci*. 1988 Dec; 33(12):1637-40.
195. Strickland GT, Abdel-Wahab MF. Abdominal ultrasonography for assessing morbidity from schistosomiasis. 1. Community studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993 Mar-Apr; 87(2):132-4.
196. Riccardi N, Nosenzo F, Peraldo F, Sarocchi F, Taramasso L, Traverso P, et al. Increasing prevalence of genitourinary schistosomiasis in Europe in the Migrant Era: Neglected no more? *Plos Neglect Trop D*. 2017 Mar;11(3):e0005237.
197. Norman FF, Comeche B, Chamorro S, López-Vélez R. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of parasitic infectious diseases in migrants. *Expert Rev Anti-infe*. 2020 Feb;18(2):1–17.
198. Chernet A, Utzinger J, Sydow V, Probst-Hensch N, Paris DH, Labhardt ND, et al. Prevalence rates of six selected infectious diseases among African migrants and refugees: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol*. 2018 Apr;37(4):605–19.
199. Witzernath M, Bouchaud O, Kern P, Cunha JS da, Group TSI, Beltrame A, et al. Schistosomiasis in European Travelers and Migrants: Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Feb;97(2):567–74.
200. Salas-Coronas J, Vázquez-Villegas J, Lozano-Serrano AB, Soriano-Pérez MJ, Cabeza-Barrera I, Cabezas-Fernández MT, et al. Severe complications of imported schistosomiasis, Spain: A retrospective observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun;35:101508.
201. Cucchetto G, Buonfrate D, Marchese V, Rodari P, Ferrari A, Zanotti P, et al. High-dose or multi-day praziquantel for imported schistosomiasis? A systematic review. *J Travel Med*. 2019 Oct 14;26(7):taz050.

202. Zwang J, Olliaro PL. Clinical Efficacy and Tolerability of Praziquantel for Intestinal and Urinary Schistosomiasis—A Meta-analysis of Comparative and Non-comparative Clinical Trials. *Plos Negl Trop Dis*. 2014 Nov 20;8(11):e3286.
203. Agbata EN, Morton RL, Bisoffi Z, Bottieau E, Greenaway C, Biggs BA, et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 20;16(1):11.
204. Gautret P, Cramer JP, Field V, Caumes E, Jensenius M, Gkrania-Klotsas E, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010. *Eurosurveillance*. 2012 Jun 28;17(26):20205.
205. Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina JA, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M, et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):528–34.
206. Grobusch MP, Mühlberger N, Jelinek T, Bisoffi Z, Corachán M, Harms G, et al. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *J Travel Med*. 2003 May-Jun;10(3):164-169.
207. Ben-Chetrit E, Lachish T, Mørch K, Atias D, Maguire C, Schwartz E. Schistosomiasis in pregnant travelers: a case series. *J Travel Med*. 2015 Mar-Apr;22(2):94–8.
208. Rochat L, Bizzini A, Senn N, Bochud P, Genton B, Vallière S de. Acute Schistosomiasis: A Risk Underestimated by Travelers and a Diagnosis Frequently Missed by General Practitioners—A Cluster Analysis of 42 Travelers. *J Travel Med*. 2015 May-Jun;22(3):168–73.
209. Pavlin BI, Kozarsky P, Cetron MS. Acute pulmonary schistosomiasis in travelers: case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2012 Sep;10(5–6):209-19.
210. Norman F, Chamorro S, Comeche B, Pérez-Molina J, López-Vélez R. Update on the major imported helminth infections in travelers and migrants. *Future Microbiol*. 2020 Apr;15:437–44.
211. Pérez-Arellano JL, Górgolas-Hernández-Mora M, Salvador F, Carranza-Rodríguez C, Ramírez-Olivencia G, Martín-Echeverría E, et al. Executive summary of imported infectious diseases after returning from foreign travel: Consensus document of the Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enfermedades Infecciosas Y Microbiol Clin Engl Ed*. 2018;36(3):187–93.
212. Colley DG, Andros TS, Campbell CH Jr. Schistosomiasis is more prevalent than previously thought: what does it mean for public health goals, policies, strategies, guidelines and intervention programs? *Infect Dis Poverty*. 2017 Mar 22;6(1):63.
213. Gillardie ML, Babba O, Mahinc C, Duthel M, de Bengy C, Morineaud C, et al. Molecular approach to the epidemiology of urinary schistosomiasis in France. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 6; 15(7): e0009515

214. Ribera E, Crespo M, Falcó V, Curran A, Salvador F, Ocaña I, et al. Tropical Diseases Screening in Immigrant Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Jun;88(6):1196-202.
215. Secor WE, Colley DG, Nahlen BL, Ouma JH, Karanja DMS. Studies on Schistosomiasis in Western Kenya: I. Evidence for Immune-Facilitated Excretion of Schistosome Eggs from Patients with *Schistosoma mansoni* and Human Immunodeficiency Virus Coinfections. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 May;56(5):515-21.
216. Ng'ang'a ZW, Secor WE, Muok EMO, Simiyu EW, Ochola EA, Karanja DMS, et al. Association Between CD4+ T-Lymphocyte Counts and Fecal Excretion of *Schistosoma mansoni* Eggs in Patients Coinfected with *S. mansoni* and Human Immunodeficiency Virus Before and After Initiation of Antiretroviral Therapy. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Jul;89(1):42-5.
217. Mngara J, de Dood CJ, Hoekstra PT, Masikini PJ, Colombe S, Corstjens PLAM, et al. Decreased Sensitivity of *Schistosoma* sp. Egg Microscopy in Women and HIV-Infected Individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2018 Apr;98(4):1159-64.
218. Costain AH, MacDonald AS, Smits HH. Schistosome Egg Migration: Mechanisms, Pathogenesis and Host Immune Responses. *Front Immunol.* 2018 Dec;9:30
219. Schwartz C, Fallon PG. *Schistosoma* "Eggs-Itting" the Host: Granuloma Formation and Egg Excretion. *Front Immunol.* 2018 Oct ;9:2492.
220. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Versión 1.0. – Febrero 2022.
221. Pungpapong S, Krishna M, Abraham SC, Keaveny AP, Dickson RC, Nakhleh RE. Clinicopathologic findings and outcomes of liver transplantation using grafts from donors with unrecognized and unusual diseases. *Liver Transpl.* 2006 Feb;12(2):310-5.
222. Vincenzi R, Neto JS, Fonseca EA, Pugliese V, Leite KR, Benavides MR, et al. *Schistosoma mansoni* infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. *Liver Transpl.* 2011 Nov;17(11):1299-303.
223. Buchan CA, Kotton CN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Travel medicine, transplant tourism, and the solid organ transplant recipient-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13529
224. Malinis M, Boucher HW; AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13548.
225. Len O, Garzoni C, Lumbreras C, Molina I, Meije Y, Pahissa A, Grossi P; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Recommendations for screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation and to minimize transmission of donor-derived infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Sep;20 Suppl 7:10-8.

226. Len O, Los-Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, et al. Executive summary of the Consensus Document of the Transplant Infection Study Group (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the National Transplant Organization (ONT) on the Selection Criteria of Donors of Solid Organs in relation to Infectious Diseases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(8):379–389
227. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336.
228. Fabiani S, Fortunato S, Petrini M, Bruschi F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and parasitic diseases: A review of the literature of clinical cases and perspectives to screen and follow-up active and latent chronic infections. *Transpl Infect Dis*. 2017 Apr;19(2).
229. Sabah AA, Fletcher C, Webbe G, Doenhoff MJ. *Schistosoma mansoni*: chemotherapy of infections of different ages. *Exp Parasitol* 1986 Jun; 61(3):294–303.
230. Utzinger J, Keiser J, Shuhua X, Tanner M, Singer BH. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 May; 47(5): 1487–1495.
231. Grandiere-Perez L, Ansart S, Paris L, Faussart A, Jaureguiberry S, Grivois JP, et al. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travellers. *Am J Trop Med Hyg* 2006 May; 74(5): 814–818.
232. Coelho PM, Enk MJ, Katz N. Treatment of clinical schistosomiasis at the prepatent phase: an option? *Trends Parasitol* 2009 Jul; 25(7): 299–300.
233. Yong MK, Beckett CL, Leder K, Biggs BA, Torresi J, O'Brien DP. Long-term follow-up of schistosomiasis serology post-treatment in Australian travelers and immigrants. *J Travel Med*. 2010 Mar-Apr; 17(2):89–93
234. Doherty JF, Moody AH, Wright SG. Katayama fever: an acute manifestation of schistosomiasis. *BMJ* 1996 Oct 26; 313(7064): 1071–1072.
235. Roca C, Balanzó X, Gascón J, Fernández-Roure JL, Vinuesa T, Valls ME, et al. Comparative, clinico-epidemiologic study of *Schistosoma mansoni* infections in travellers and immigrants in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Mar; 21(3): 219–223.
236. Alonso D, Muñoz J, Gascón J, Valls ME, Corachán M. Failure of standard treatment with praziquantel in two returned travelers with *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 Feb; 74(2):342–344.

237. Herwaldt BL, Tao LF, van Pelt W, Tsang VC, Bruce JL. Persistence of *Schistosoma haematobium* infection despite multiple courses of therapy with praziquantel. Clin Infect Dis 1995 Feb; 20(2):309–315
238. Helleberg M, Thybo S. High rate of failure in treatment of imported schistosomiasis. J Travel Med. 2010 Mar-Apr; 17(2):94–99.
239. Aerssens C, De Vos D, Pirnay JP, Yansouni C, Clerinx J, Van Gompel A, et al. Schistosomiasis in Belgian military personnel returning from the Democratic Republic of Congo. Mil Med 2011 Nov; 176(11):1341–1346
240. Harries AD, Speare R. Rectal snips in the diagnosis of hepatosplenic schistosomiasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988; 82(5):720.
241. De Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhaes A, Almeida de Jesus A, Pacheco de Almeida R, et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis *mansoni*. J Infect Dis. 2002 Jan 1; 185(1): 98–105
242. Corachan M. Schistosomiasis and international travel. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15; 35(4): 446–450.
243. Loutan L, Farinelli T, Robert CF. Acute schistosomiasis or Katayama syndrome: apropos of 2 mini-epidemics. Schweiz Med Wochenschr 1996 Aug 31; 126(35): 1482–1486.
244. Barbosa CS, Montenegro SM, Abath FG, Domingues AL. Specific situations related to acute schistosomiasis in Pernambuco, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96 (suppl): 169–172.
245. Farid Z, Mansour N, Kamal K, Girgis N, Woody J, Kamal M. The diagnosis and treatment of acute toxæmic schistosomiasis in children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81(6): 959.
246. Vazquez ML, Jung H, Sotelo J. Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. Neurology 1987 Sep; 37(9):1561–1562
247. Clerinx J, Bottieau E, Wichmann D, Tannich E, Van Esbroeck M. Acute schistosomiasis in a cluster of travelers from Rwanda: diagnostic contribution of schistosome DNA detection in serum compared to parasitology and serology. J Travel Med. 2011 Nov-Dec;18(6):367-72.
248. Logan S, Armstrong M, Moore E, Nebbia G, Jarvis J, Suvari M, et al. Acute schistosomiasis in travelers: 14 years' experience at the Hospital for Tropical Diseases, London. Am J Trop Med Hyg. 2013 Jun;88(6):1032-4.
249. Tosti ME, Marceca M, Eugeni E, D'Angelo F, Geraci S, Declich S, et al. Health assessment for migrants and asylum seekers upon arrival and while hosted in reception centres: Italian guidelines. Health Policy 2021 Mar; 125(3): 393-405.
250. Boggild AK, Libman M, Greenaway C, McCarthy AE; Committee to Advise on Tropical Medicine; Travel (CATMAT). CATMAT statement on disseminated

strongyloidiasis: Prevention, assessment and management guidelines. Can Commun Dis Rep. 2016 Jan 7;42(1):12-19.

251. Puthiyakunnon S, Boddu S, Li Y, Zhou X, Wang C, Li J, et al. Strongyloidiasis. An insight into its global prevalence and management. Plos Negl Trop Dis. 2014 Aug 14;8(8):e3018.
252. Liu R, Dong HF, Guo Y, Zhao QP, Jiang MS. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. Parasites & Vectors 2011 Oct 17; 4:201.
253. Xiao SH, Catto BA. In vitro and in vivo studies of the effect of artemether on *Schistosoma mansoni*. Antimicrob Agents Chemother 1989 Sep; 33(9):1557–62.
254. Lescano SZ, Chieffi PP, Canhassi RR, Boulos M, Neto VA. AntiSchistosomal activity of artemether in experimental Schistosomiasis *mansoni*. Rev Saude Publica 2004 Feb; 38(1):71–5.
255. Elmorshedy H, Tanner M, Bergquist RN, Sharaf S, Barakat R. Prophylactic effect of artemether on human schistosomiasis *mansoni* among Egyptian children: A randomized controlled trial. Acta Tropica. 2016 Jun;158:52-8.
256. N`Goran EK, Utzinger J, Gnaka HN, Yapi A, N`Guessan NA, Kigbafori SD, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of oral artemether for the prevention of patent *Schistosoma haematobium* infections. Am J Trop Med Hyg. 2003 Jan;68(1):24-32.
257. Pérez del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, Muro A. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. PLoS One. 2012; 7(9): e45867.
258. Hou XY, McManus DP, Gray DJ, Balen J, Luo XS, He YK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safety and efficacy of combined praziquantel and artemether treatment for acute schistosomiasis japonica in China. Bulletin of the World Health Organization. 2008 Oct;86(10):788–95.
259. Praticò L, Mariani B, Brunetti E, Maserati R, Bruno A, Novati S, et al. Failure of repeated treatment with praziquantel and arthemeter in four patients with acute schistosomiasis. J Travel Med. 2014 Mar-Apr; 21(2):133–6.
260. Enk MJ, Katz N, Zech Coelho PM. A case of *Schistosoma mansoni* infection treated during the prepatent period. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb; 5(2): 112–115.
261. García Goyco C, Nazario-López H, Ruiz-Tiben E, Vázquez G, Borges T, Nash TE. The efficacy of oxamniquine in acute schistosomiasis: a clinical analysis of 28 treated patients. Bol Asoc Med P R 1997 Apr-Jun; 89(4-6): 63–9.
262. World Health Orgnization. Library Cataloguing-in-Publication Data. Preventive chemotherapy in human helminthiasis: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers.

2006 May 26. Technical report. <https://apo.who.int/publications/i/item/9241547103> (accedido 16 septiembre 2021).

- 263.** CDC. Schistosomiasis Infection. Treatment. https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/health_professionals/index.html#tx (accedido 16 septiembre 2021).
- 264.** Ouldabdallahi M, Ousmane B, Ouldbezeid M, Mamadou D, Konaté L, Chitsulo L. Comparison of the efficacy and safety of praziquantel administered in single dose of 40 versus 60 mg/kg for treating urinary schistosomiasis in Mauritania. *Bull Soc Pathol Exot.* 2013 Aug; 106(3): 167-169.
- 265.** King CH, Muchiri EM, Mungai P, Ouma JH, Kadzo H, Magak P, Koech DK. Randomized comparison of low-dose versus standard-dose praziquantel therapy in treatment of urinary tract morbidity due to *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Jun; 66(6): 725-730.
- 266.** Sacko M, Magnussen P, Traoré M, Landouré A, Doucouré A, Reimert CM, et al. The effect of single dose versus two doses of praziquantel on *Schistosoma haematobium* infection and pathology among school-aged children in Mali. *Parasitology.* 2009 Nov; 136(13) 1851-1857.
- 267.** Guisse F, Polman K, Stelma FF, Mbaye A, Talla I, Niang M, et al. Therapeutic evaluation of two different dose regimens of praziquantel in a recent *Schistosoma mansoni* focus in Northern Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 May; 56(5): 511-514.
- 268.** Queiroz LC, Drummond SC, Matos ML, Paiva MB, Batista TS, Kansaon AZ, et al. Comparative randomised trial of high and conventional doses of praziquantel in the treatment of schistosomiasis *mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010 Jul; 105(4): 445-448.
- 269.** Tukahebwa EM, Vennervald BJ, Nuwaha F, Kabatereine NB, Magnussen P. Comparative efficacy of one versus two doses of praziquantel on cure rate of *Schistosoma mansoni* infection and re-infection in Mayuge District, Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 Jun; 107(6): 397-404.
- 270.** Munisi DZ, Buza J, Mpolya EA, Angelo T, Kinung'hi SM. The Efficacy of Single-Dose versus Double-Dose Praziquantel Treatments on *Schistosoma mansoni* Infections: Its Implication on Undernutrition and Anaemia among Primary Schoolchildren in Two On-Shore Communities, Northwestern Tanzania. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 7035025.
- 271.** Santos AT, Blas BL, Noseñas JS, Portillo GP, Ortega OM, Hayashi M, et al. Preliminary clinical trials with praziquantel in *Schistosoma japonicum* infections in the Philippines. *Bull World Health Organ.* 1979 May; 57(5): 793-799.
- 272.** Olliaro PL, Vaillant MT, Belizario VJ, Lwambo NJ, Ouldabdallahi M, Pieri OS, et al. A multicentre randomized controlled trial of the efficacy and safety of single-dose praziquantel at 40 mg/kg vs. 60 mg/kg for treating intestinal schistosomiasis in the Philippines, Mauritania, Tanzania and Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Jun; 5(6): e1165.

273. Keittivuti B, Keittivuti A, O'Rourke T, D'Agnes T. Treatment of *Schistosoma mekongi* with praziquantel in Cambodian refugees in holding centres in Prachinburi Province, Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984; 78(4): 477-479.
274. Nash TE, Hofstetter M, Cheever AW, Ottesen EA. Treatment of *Schistosoma mekongi* with praziquantel: a double-blind study. *Am J Trop Med Hyg.* 1982 Sep; 31(5): 977-982.
275. Lovis L, Mak TK, Phongluxa K, Ayé Soukhathammavong P, Vonghachack Y, Keiser J, et al. Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mekongi* and *Opisthorchis viverrini*: a randomized, single-blinded dose-comparison trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(7): e1726.
276. Ruberanziza E, Wittmann U, Mbituyumuremyi A, Mutabazi A, Campbell CH, Colley DG, et al. Nationwide Remapping of *Schistosoma mansoni* Infection in Rwanda Using Circulating Cathodic Antigen Rapid Test: Taking Steps toward Elimination. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jan;103(1):315-324.
277. Hoekstra PT, Casacuberta-Partal M, van Lieshout L, Corstjens PLAM, Tsonaka R, Assaré RK, et al. Efficacy of single versus four repeated doses of praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in school-aged children from Côte d'Ivoire based on Kato-Katz and POC-CCA: An open-label, randomised controlled trial (RePST). *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Mar 20;14(3):e0008189.
278. Mnkugwe RH, Minzi O, Kinung'hi S, Kamuhabwa A, Aklillu E. Efficacy and safety of praziquantel and dihydroartemisinin piperaquine combination for treatment and control of intestinal schistosomiasis: A randomized, non-inferiority clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Sep;14(9):e0008619
279. Keiser J, Silué KD, Adiossan LK, N'Guessan NA, Monsan N, Utzinger J, et al. Praziquantel, mefloquine-praziquantel, and mefloquine-artesunate-praziquantel against *Schistosoma haematobium*: a randomized, exploratory, open-label trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Jul;8(7):e2975.
280. Olveda RM, Acosta LP, Tallo V, Baltazar PI, Lesiguez JL, Estanislao GG, et al. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):199-208.
281. Correa R de A, Moreira MV, Saraiva JM, Mancuzo EV, Silva LC, Lambertucci JR. Treatment of schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol.* 2011 Mar-Apr;37(2):272-6.
282. Nalugwa A, Nuwaha F, Tukahebwa EM, Olsen A. Single Versus Double Dose Praziquantel Comparison on Efficacy and *Schistosoma mansoni* Re-Infection in Preschool-Age Children in Uganda: A Randomized Controlled Trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 May 26; 9(5): e0003796.

283. Coulibaly JT, Panic G, Silué KD, Kovač J, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged and school-aged children infected with *Schistosoma mansoni*: a randomised controlled, parallel-group, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Glob Health*. 2017 Jul; 5(7): e688-e698.
284. Coulibaly JT, Panic G, Yapi RB, Kovač J, Barda B, N'Gbesso YK, et al. Efficacy and safety of ascending doses of praziquantel against *Schistosoma haematobium* infection in preschool-aged and school-aged children: a single-blind randomised controlled trial. *BMC Med*. 2018 Jun 1; 16(1): 81.
285. Adam I, Elwasila el T, Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004 Sep;98(9):540-3
286. Olveda RM, Acosta LP, Tallo V, Baltazar PI, Lesiguez JL, Estanislao GG, et al. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):199-208.
287. Adam I, Elwasila E, Homeida M. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis *mansoni* during pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol*. 2005 Jan;99(1):37-40.
288. Bustinduy AL, Kolamunnage-Dona R, Mirochnick MH, Capparelli EV, Tallo V, Acosta LP, et al. Population Pharmacokinetics of Praziquantel in Pregnant and Lactating Filipino Women Infected with *Schistosoma japonicum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug;64(9):e00566-20.
289. Vincenzi R, Neto JS, Fonseca EA, Pugliese V, Leite KR, Benavides MR, et al. *Schistosoma mansoni* infection in the liver graft: The impact on donor and recipient outcomes after transplantation. *Liver Transpl*. 2011 Nov;17(11):1299-303.
290. Pungpapong S, Krishna M, Abraham SC, Keaveny AP, Dickson RC, Nakhleh RE. Clinicopathologic findings and outcomes of liver transplantation using grafts from donors with unrecognized and unusual diseases. *Liver Transpl*. 2006 Feb;12(2):310-5.
291. Camargo LFA, Kamar N, Gotuzzo E, Wright AJ. Schistosomiasis and Strongyloidiasis Recommendations for Solid-Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation* 2018 Feb;102(2S Suppl 2):S27-S34
292. El Moghazy W, Kashkoush S, O'hali W, Abdallah K. Long-term outcome after liver transplantation for hepatic schistosomiasis: a single-center experience over 15 years. *Liver Transpl*. 2015 Jan;21(1):96-100.
293. Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroudy AE, Mostafa FE, Baz ME, Shokeir AA, et al. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Nov;16(11):2214-21.
294. Furch BD, Koethe JR, Kayamba V, Heimburger DC, Kelly P. Interactions of *Schistosoma* and HIV in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr;102(4):711-718.

295. Kallestrup P, Zinyama R, Gomo E, Butterworth AE, van Dam GJ, Gerstoft J, et al. Schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwe: efficacy of treatment of schistosomiasis in individuals with HIV coinfection. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15; 42(12): 1781–1789.
296. Bocanegra C, Pintar Z, Mendioroz J, Serres X, Gallego S, Nindia A, et al. Ultrasound evolution of pediatric urinary schistosomiasis after treatment with praziquantel in a highly endemic area. *Am J trop Med Hyg*. 2018 Oct; 99(4): 1011-1017.
297. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 9; 4(1):13.
298. Zaghloul MS, Zaghloul TM, Bishr MK, Baumann BC. Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020 Nov 30; 32(1): 44.
299. Pehrson BO, Bengtsson E, Diekmann HW, Groll E. Treatment with praziquantel in a patient with schistosomiasis and chronic renal failure. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1983; 77(5): 687-8.
300. El Tourabi H, el Amin AA, Shaheen M, Woda SA, Homeida M, Harron DW. Propranolol reduces mortality in patients with portal hypertension secondary to schistosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994 Oct; 88(5):493–500.
301. Sinkala E, Vinikoor M, Zyambo K, Besa E, Nsokolo B, Kelly P. Propranolol reduces portal vein diameter in *Schistosoma* liver with portal hypertension: a prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr; 102(4):832–7.
302. Kong D-R, Ma C, Wang M, Wang J-G, Chen C, Zhang L, et al. Effects of propranolol or propranolol plus isosorbide-5-mononitrate on variceal pressure in schistosomiasis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 14; 19(26):4228–33.
303. Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N, et al. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 25; 15(3): e0009191.
304. Cordeiro F. Variceal sclerosis in schistosomotic patients: a 5-year follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 1990 Sep-Oct; 36(5):475–8.
305. Da Silva Neto WB, Tredicci TM, Coelho FF, Makdissi FF, Herman P. Portal pressure decrease after esophagogastric devascularization and splenectomy in schistosomiasis: Long-term varices behavior, rebleeding rate, and role of endoscopic treatment. *Arq Gastroenterol*. 2018 Apr-Jun; 55(2):170–4.
306. Huang B-B, Zhang Q, Hu A-L, Wu L-H, Yu Q-Y, Zhang H. Influence of preventive surgery intervention on life quality of patients with advanced schistosomiasis. *Zhongguo xue xi chong bing fang zhi za zhi*. 2012 Oct; 24(5):562–6.
307. Saad PF, Razuk A, Telles GJP, Park JH, Esteves FP, Caffaro RA. Trashepatic left gastric vein embolization in the treatment of recurrent hemorrhaging in patients with schistosomiasis previously submitted to non-derivative surgery. *Arq Gastroenterol*. 2012 Dec; 49(4):238–244.

308. Colaneri RP, Coelho FF, de Cleve R, Perini MV, Herman P. Splenic artery ligation associated with endoscopic banding for schistosomal portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28; 20(44):16734–8.
309. Colaneri RP, Coelho FF, de Cleve R, Herman P. Laparoscopic treatment of presinusoidal schistosomal portal hypertension associated with postoperative endoscopic treatment: results of a new approach. *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 2017 Apr; 27(2):90–3.
310. Petroianu A, Resende V, Silva RGd. Late postoperative follow-up of patients undergoing subtotal splenectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005 Dec; 60(6):473–8.
311. Ede CJ, Nikolova D, Brand M. Surgical portosystemic shunts versus devascularisation procedures for prevention of variceal rebleeding in people with hepatosplenic schistosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8(8):CD011717.
312. Liu J, Zhou B, Chen D, Zhou C, Shi Q, Zheng C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with Schistosomiasis-induced liver fibrosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42(12):1760–70.
313. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2020 Feb 5; 29(155): 190089.
314. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonar hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011 Oct;5(5):675-81.
315. Gavilanes F, Fernandes CJ, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Sep; 22(5): 408-14.
316. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Alves JL Jr, Lopes Prada LF, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2018 Jun 14; 51(6): 1800307.
317. Rigaud P, Traclet J, Cottin V. Diagnostic étiologique de l'hypertension pulmonaire :une cause de diagnostic difficile [Etiological diagnosis of pulmonary hypertension: A cause of difficult diagnosis]. *Rev Mal Respir*. 2019 Mar; 36(3):350-354.
318. Moreno-Galdó A, Torrent-Vernetta A, de Mir Messa I, Rovira Amigo S, Gran Piña F, Gartner S, et al. Use of inhaled iloprost in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Apr; 50(4):370-9.
319. Butrous G. Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Schistosomiasis and pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Med*. 2014 Jul;9(Suppl 1):S38-41.
320. Cho TA. Helminthic Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1489-1511.

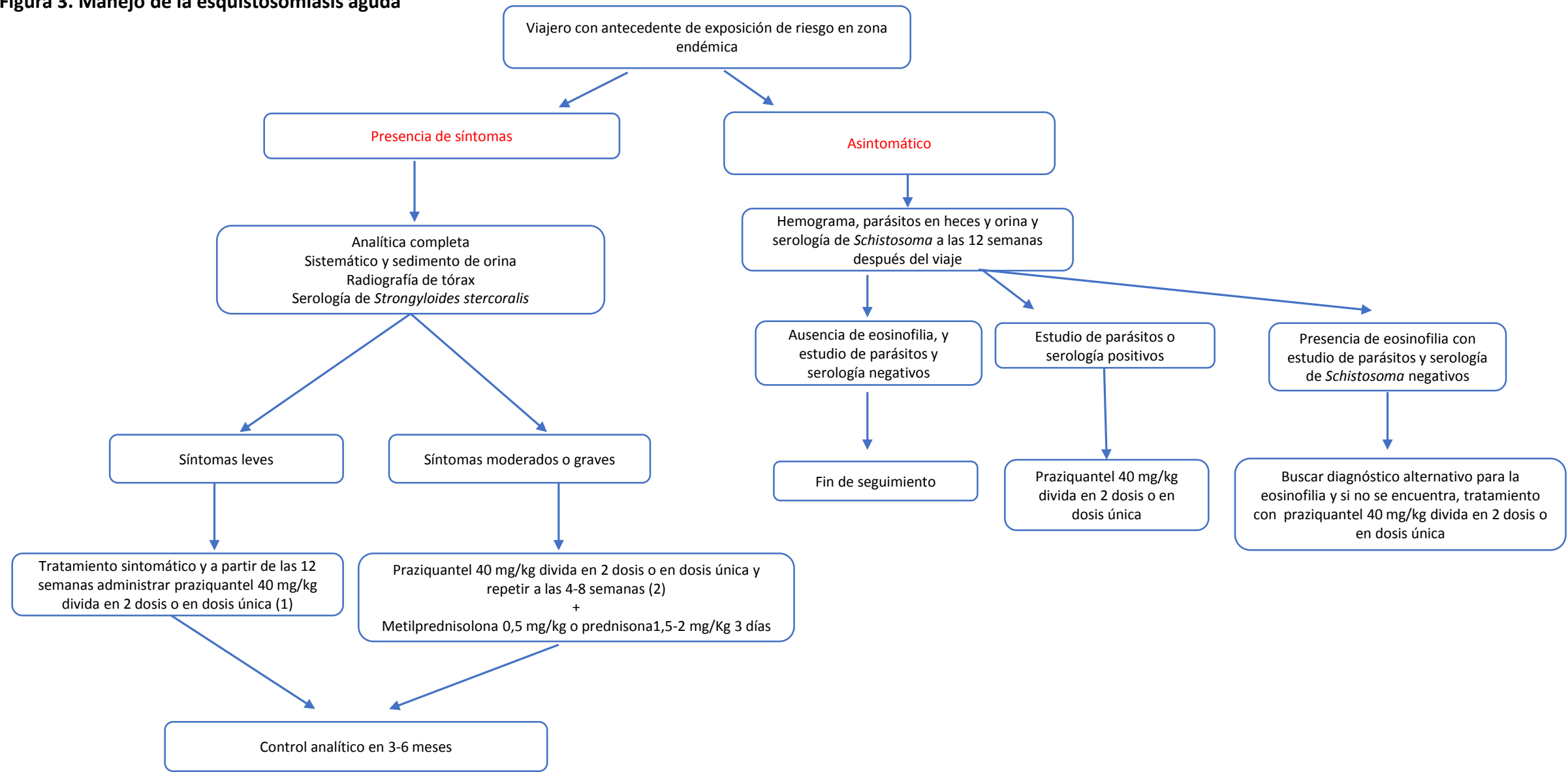
321. Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *J Clin Neurosci*. 2004 Apr;11(3):246-53.
322. Barros CR, Maia DC, dos Santos JB, Medeiros CC, de Araújo JG. Cutaneous ectopic schistosomiasis: diagnostic challenge. *An Bras Dermatol*. 2016 Jan-Feb; 91(1):109-10.
323. Santos Poderoso WL, Santana WB, Costa EF, Cipolotti R, Fakhouri R. Ectopic schistosomiasis: description of five cases involving skin, one ovarian case and one adrenal case. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Nov-Dec; 41(6):668-71.
324. Camprubí D, Requena-Mendez A, Rodriguez N, Valls ME, Garcia-Herrera A, Estrach T, et al. A 38-year-old woman with zosteriform skin lesions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 2. 11(11): e0005906. .
325. Magnussen P. Treatment and re-treatment strategies for schistosomiasis control in different epidemiological settings: a review of 10 years' experiences. *Acta Trop*. 2003 May;86(2-3):243-54.
326. Helleberg M, Thybo S. High Rate of Failure in Treatment of Imported schistosomiasis. *J Travel Med*. 2010 Mar-Apr;17(2):94-9.
327. Bierman WFW, Wetsteyn JCFM, Gool T. Presentation and Diagnosis of Imported Schistosomiasis: Relevance of Eosinophilia, Microscopy for Ova, and Serology. *J Travel Med*. 2005 Jan-Feb;12(1):9-13.
328. Duus LM, Christensen AV, Navntoft D, Tarp B, Nielsen HV, Petersen E. The *Schistosoma*-specific antibody response after treatment in non-immune travellers. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):285-90.
329. Pica-Mattoccia L, Cioli D. Sex- and stage-related sensitivity of *Schistosoma mansoni* to in vivo and in vitro praziquantel treatment. *Int J Parasitol*. 2004 Mar 29;34(4):527-33.
330. Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Dec;21(6):659-67.
331. Fallon PG, Hamilton JV, Doenhoff MJ. Efficacy of treatment of murine *Schistosoma mansoni* infections with praziquantel and oxamniquine correlates with infection intensity: role of host antibody. *Parasitology*. 1995 Jul;111(1):59-66.
332. Kabatereine NB, Kemijumbi J, Ouma JH, Sturrock RF, Butterworth AE, Madsen H, et al. Efficacy and side effects of praziquantel treatment in a highly endemic *Schistosoma mansoni* focus at Lake Albert, Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003 Sep-Oct;97(5):599-603.
333. Ferrari MLA, Coelho PMZ, Antunes CMF, Tavares CAP, da Cunha AS. Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2003; 81(3):190-196.
334. Siqueira LDP, Fontes DAF, Aguilera CSB, Timóteo TRR, Ângelos MA, Silva LCPBB, et al. Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. *Acta Trop*. 2017 Dec;176:179-187.

335. Sayed AA, Simeonov A, Thomas CJ, Inglese J, Austin CP, Williams DL. Identification of oxadiazoles as new drug leads for the control of schistosomiasis. *Nat Med*. 2008 Apr;14(4):407-12.
336. Guzman MA, Rugel AR, Tarpley RS, Alwan SN, Chevalier FD, Kovalskyy DP, et al. An iterative process produces oxamniquine derivatives that kill the major species of schistosomes infecting humans. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Aug 18;14(8):e0008517.
337. Araújo N, Kohn A, Katz N. Activity of the artemether in experimental schistosomiasis *mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86 Suppl 2:185-8.
338. Wikman-Jorgensen PE, Henríquez-Camacho CA, Serrano-Villar S, Pérez-Molina JA. The role of artesunate for the treatment of urinary schistosomiasis in schoolchildren: a systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. 2012 Nov;106(7):397-404.
339. Minzi OM, Mnkugwe RH, Ngaimisi E, Kinung'hi S, Hansson A, Pohanka A, et al. Effect of Dihydroartemisinin-Piperaquine on the Pharmacokinetics of Praziquantel for Treatment of *Schistosoma mansoni* Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 23;14(5):400.
340. Roucher C, Brosius I, Mbow M, Faye BT, De Hondt A, Smekens B, et al. Evaluation of Artesunate-mefloquine as a Novel Alternative Treatment for Schistosomiasis in African Children (SchistoSAM) :protocol of a proof-of-concept, open-label, two-arm, individually-randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2021 Jun 24;11(6):e047147.
341. Zech J, Gold D, Salaymeh N, Sasson NC, Rabinowitch I, Golenser J, et al. Oral Administration of Artemisone for the treatment of Schistosomiasis: Formulation Challenges and In Vivo Efficacy. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 3; 12(6): 509.
342. Langenberg MCC, Hoogerwerf MA, Koopman JPR, Janse JJ, Kos-van Oosterhoud J, et al. A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med*. 2020 Mar; 26(3): 326–332.
343. Hoekstra PT, van Esbroeck M, de Dood CJ, Corstjens PL, Cnops L, van Zeijl-van der Ham CJ, et al. Early diagnosis and follow-up of acute schistosomiasis in a cluster of infected Belgian travellers by detection of antibodies and circulating anodic antigen (CAA): A diagnostic evaluation study. *Travel Med Infect Dis*. 2021 May-Jun;41:102053,
344. Tamarozzi F, Ursini T, Hoekstra PT, Silva R, Costa C, Gobbi F, et al. Evaluation of microscopy, serology, circulating anodic antigen (CAA), and eosinophil counts for the follow-up of migrants with chronic schistosomiasis: a prospective cohort study. *Parasites Vectors*. 2021 Mar 9;14(1):149.
345. Doehring-Schwerdtfeger E, Abdel-Rahim IM, Kardorff R, Kaiser C, Franke D, Schlake J, et al. Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: reversibility of morbidity twenty-three months after treatment with praziquantel. *Am J Trop Med Hyg*. 1992 Apr;46(4):409-15.
346. Ruiz-Guevara R, de Noya BA, Valero SK, Lecuna P, Garassini M, Noya O. Clinical and ultrasound findings before and after praziquantel treatment among Venezuelan schistosomiasis patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Sep-Oct;40(5):505-11.
347. Homeida MA, el Tom I, Nash T, Bennett JL. Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*. 1991 Sep; 45(3):360-365.

348. Ohmae H, Tanaka M, Hayashi M, Matsuzaki Y, Kurosaki Y, Blas BL, et al. Improvement of ultrasonographic and serological changes in *Schistosoma japonicum*-infected patients after treatment with praziquantel. Am J Trop Med Hyg. 1992 Jan; 46(1): 99-104.
349. Cota GF, Pinto-Silva RA, Antunes CM, Lambertucci JR. Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis : evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxamniquine. Am J Trop Med Hyg. 2006 Jan; 74(1):103-107.
350. Berhe N, Myrvang B, Gundersen SG. Reversibility of Schistosomal periportal thickening/fibrosis after praziquantel therapy: a twenty-six month follow-up study in Ethiopia. Am J Trop Med Hyg. 2008 Feb;78(2):228-34.
351. Carlton EJ, Hsiang M, Zhang Y, Jonhson S, Hubbard A, Spear RC. The impact of *Schistosoma japonicum* infection and treatment on ultrasound-detectable morbidity: a five year cohort study in Southwest China. PLOS Negl Trop Dis. 2010 May 18; 4(5): e685.
352. Barda B, Coulibaly JT, Hatz C, Keiser J. Ultrasonographic evaluation of urinary tract morbidity in school-aged and preschool-aged children infected with *Schistosoma haematobium* and its evolution after praziquantel treatment: A randomized controlled trial. PLoSNegl Trop Dis. 2017 Feb 21;11(2):e0005400
353. Pinto-Silva RA, Queiroz LC, Azeredo LM, Silva LC, Lambertucci JR. Ultrasound in schistosomiasis *mansoni*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010 Jul; 105(4): 479-484.
354. Hashim A, Berzigotti A. Noninvasive Assessment of *Schistosoma*-Related Periportal Fibrosis. J Ultrasound Med. 2021 Nov;40(11):2273-2287.
355. Domingues AL, Medeiros TB, Lopes EP. Ultrasound versus biological markers in the evaluation of periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011 Nov;106(7):802-7.
356. Corstjens PL, Nyakundi RK, de Dood CJ, Kariuki TM, Ochola EA, Karanja DM, et al. Improved sensitivity of the urine CAA lateral-flow assay for diagnosing active *Schistosoma* infections by using larger sample volumes. Parasit Vectors. 2015 Apr 22;8:241.
357. Kildemoes AO, Vennervald BJ, Tukahebwa EM, Kabatereine NB, Magnussen P, de Dood CJ, et al. Rapid clearance of *Schistosoma mansoni* circulating cathodic antigen after treatment shown by urine strip tests in a Ugandan fishing community – Relevance for monitoring treatment efficacy and re-infection. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Nov 13;11(11):e0006054.
358. Guegan H, Fillaux J, Charpentier E, Robert-Gangneux F, Chauvin P, Guemas E, et al. Real-time PCR for diagnosis of imported schistosomiasis. PLoS Negl Trop Dis, 2019; 13(9): e0007711.
359. Herwaldt BL, Tao LF, van Pelt W, Tsang VC, Bruce JI. Persistence of *Schistosoma haematobium* infection despite multiple courses of therapy with praziquantel. Clin Infect Dis. 1995 Feb;20(2):309-15.
360. Soentjens P, Ruyffelaert M, Collée A, Haverals S, Van Gompel A, Bottieau E. Follow-up of treatment response in imported acute schistosomiasis. J Travel Med. 2014 Nov-Dec;21(6):433-4.

361. Verjee MA. Schistosomiasis: Still a Cause of Significant Morbidity and Mortality. *Res Rep Trop Med*. 2019 Dec 31;10:153-163.
362. Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Feb;102(2):107-16.
363. World Health Organization (WHO) Expert Committee. The control of schistosomiasis. WHO technical report series N 728. Geneva: WHO, 1985: 17-8.
364. Find a map | Global Atlas of Helminth Infections [Internet]. [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.thiswormyworld.org/maps/find-a-map>
365. Centers for Disease Control. Acute schistosomiasis in US travellers returning from Africa. *MMWR* 1990; 39: 141–142.
366. Braun L, Grimes JET, Templeton MR. The effectiveness of water treatment processes against schistosome cercariae : A systematic review. *Plos Negl Trop Dis*. 2018 Apr 2;12(4): e0006364.
367. Asch HL. Effect of selected chemical agents on longevity and infectivity of *Schistosoma mansoni* cercariae. *Exp Parasitol*. 1975 Oct; 38(2):208–16.
368. Schreiber FG, Schubert M. Experimental infection of the snail *Australorbis glabratus* with the trematode *Schistosoma mansoni* and the production of cercariae. *The Journal of parasitology*. 1949 Feb; 35(1):91– 100.
369. Caumes E, Felder-Moinet S, Couzigou C, Darras-Joly C, Latour P, Leger N. Failure of an ointment based on IR3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) to prevent an outbreak of cercarial dermatitis during swimming races across Lake Annecy, France. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003 Mar;97(2):157-63.
370. Jackson F, Doherty JF, Behrens RH. Schistosomiasis prophylaxis in vivo using N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003 Jul-Aug; 97(4): 449–450.
371. Brunette GW, Kozarsky P, Magill AJ, Shlim DR. CDC health information for international travel 2010. Elsevier Health Sciences; 2009.
372. Soonawala D, van Lieshout L, den Boer MA, Claas EC, Verweij JJ, Godkewitsch A, et al. Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using molecular diagnostics. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 May;90(5):835–839.
373. Molehin AJ, Rojo JU, Siddiqui SZ, Gray SA, Carter D, Siddiqui AA. Development of a Schistosomiasis Vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2016 May;15(5):619-27.
374. Molehin AJ. Schistosomiasis vaccine development: update on human clinical trials. *J Biomed Sci*. 2020 Jan 22;27(1):28.

Figura 3. Manejo de la esquistosomiasis aguda



(1) A partir de las 12 semanas se pueden solicitar los parásitos en heces y orina y la serología de *Schistosoma* para tratar de confirmar el diagnóstico

(2) Contraindicación de administrar el praziquantel en monoterapia

Figura 4. Manejo general de la esquistosomiasis

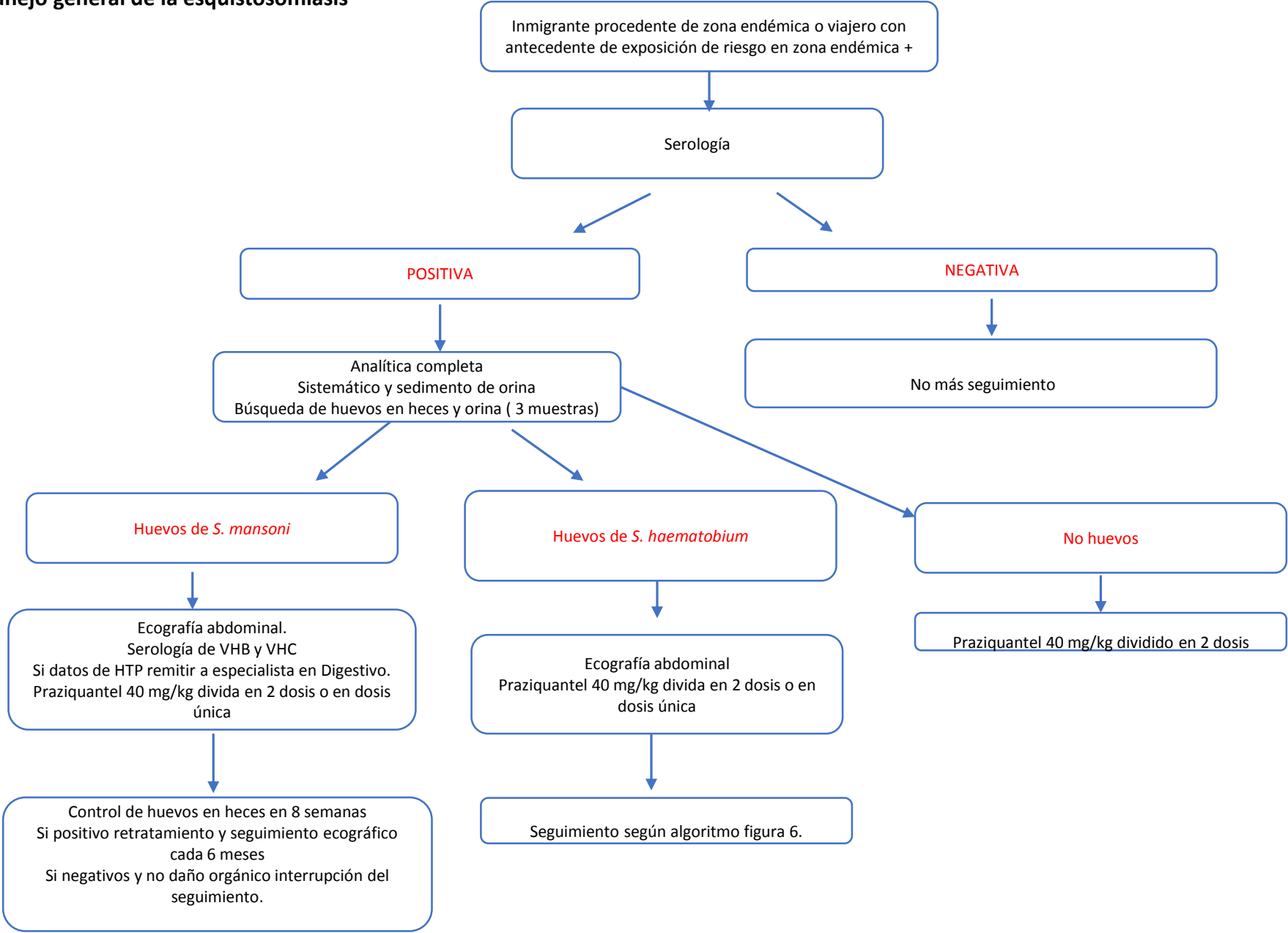


Figura 5. Manejo general de la esquistosomiasis urogenital

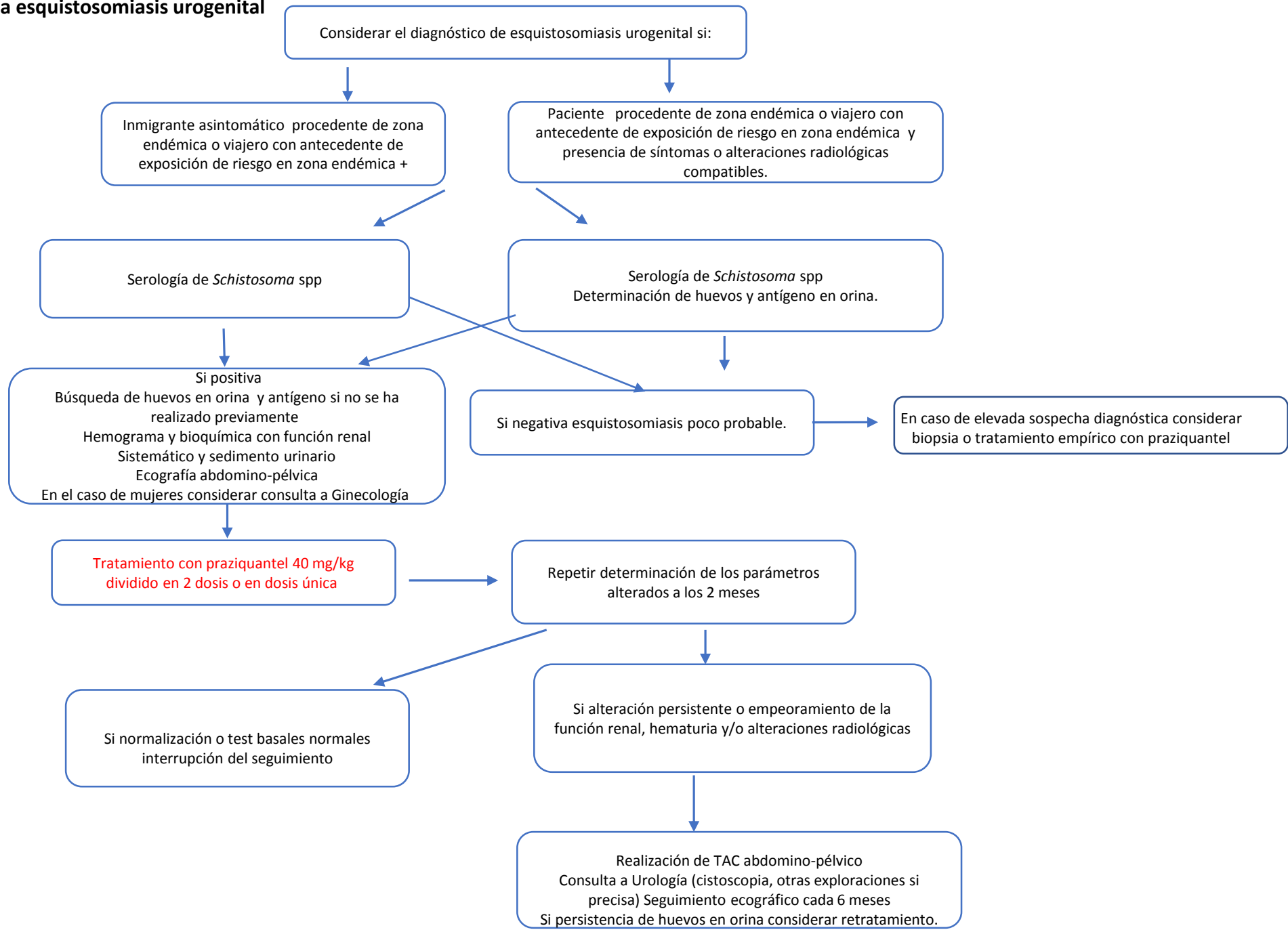


Figura 6. Manejo general de la neuroesquistosomiasis

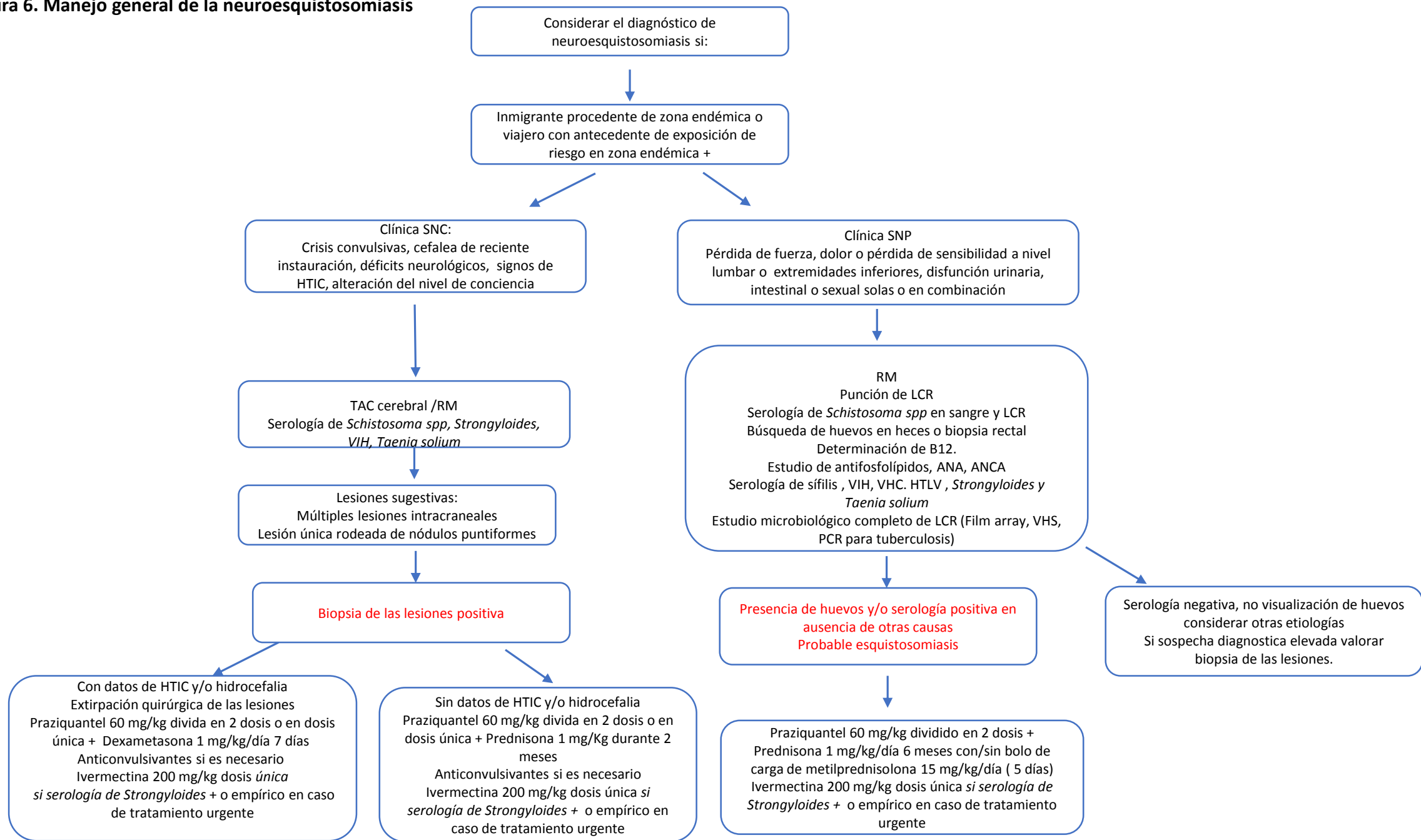


Tabla 1. Características de las distintas especies de *Schistosoma*.

Características	<i>S. mansoni</i>	<i>S. haematobium</i>	<i>S. intercalatum</i>	<i>S. japonicum</i>	<i>S. mekongi</i>
Distribución geográfica	Eliminar, es res África incluida Madagascar Egipto, Sudán, Brasil, Venezuela y Surinam. Bajo riesgo en República Dominicana, Guadalupe, Martinica y Santa Lucia.	África, Egipto, Oriente Medio, Córcega, * Almería*	Zonas forestales de África Central y del Oeste especialmente República Democrática del Congo	China, Indonesia, Filipinas	Zonas de Camboya y República Democrática de Laos
Características morfológicas	140 × 66 µm Límites: 115-180 x 45- 73) µm Alargado con una espina lateral prominente cerca del extremo posterior. Extremo anterior afilado y ligeramente curvado.	143x60 µm Límites: 112-170µm x 40-70 µm Alargado con extremo anterior redondeado y espina terminal en el extremo posterior.	175x60 µm Límites:140-240µm x 50-85 µm Alargado con extremo anterior afilado y espina terminal. A veces "en forma de huso".	90 x70µm Límites: 68-100 µm x 45-80 µm Forma oval. A menudo se observa una pequeña espina lateral o un pequeño gancho	69 µm x 56 µm Límites: 51-73 µm x 39-66 µm. Esférico. Pequeña espina lateral, no siempre visible
Manifestaciones clínicas	Esquistosomiasis intestinal Afectación hepatoesplénica. Mielitis HT pulmonar	Esquistosomiasis urinaria y genital Asociación con carcinoma vesical	Afectación intestinal. Pólipos intestinales	Enfermedad hepatoesplénica con hipertensión portal Afectación de SNC	Esquistosomiasis intestinal
Tratamiento	Praziquantel 40 mg/kg dividido en 2 dosis en un día	Praziquantel 40 mg/kg dividido en 2 dosis en un día	Praziquantel 40 mg/kg dividido en 2 dosis en un día	Praziquantel 60 mg/kg dividido en 2 dosis en un día	Praziquantel 60 mg/kg dividido en 2 dosis en un día

* Formas híbridas con *S. bovis*.; HTP: hipertensión portal o pulmonar. SNC: sistema nervioso central.

Tabla 2. Principales estudios de prevalencia.

Estudio	Tipo de estudio	Años Población	Técnica utilizada	Resultados
Población general				
Beltrame A et al 2017 ⁷	Retrospectivo	2014-2016 373 inmigrantes subsaharianos	Serología Microscopia óptica	Serología 103/373 (27.6%). Microscopía 65/373 (17.4%),
Serré Delcor N et al, 2016 ⁸	Retrospectivo	2009-2012 180 inmigrantes subsaharianos	Microscopia óptica	Prevalencia 6,7% 19 casos (16 MO, 3 serología)
Bocanegra C et al, 2014 ⁹	Retrospectivo	2007-2010 927 pacientes	Serología	Total: 13.7% (37/270) Subsaharianos: 13.8% (36/260) América Central y del Sur: 11% (1/9)
Salas Coronas et al, 2018 ¹⁰	Retrospectivo	2004-2017 523 inmigrantes, estancia < 12 meses África subsahariana: 488	Microscopia óptica Serología	Serología: 139/432 (32.2%) Microscopia óptica: 60 (12.3%)
Archana Asundi et al 2019 ¹¹	Metaanálisis	88 estudios	Serología Microscopia óptica	Prevalencia global: 18.4% Microscopía óptica: 0.9% África subsahariana: 24.1.-%
Menores no acompañados				
Belhassen-García M et al 2017 ¹²	Retrospectivo	2007-2011 373 < 18 años África subsahariana: 250	Serología Microscopia óptica	Serología: 18,5% (42/228) MO: 5/9 (55.5) (<i>S. haematobium</i>) Hematuria se asoció al diagnóstico de esquistosomiasis. (9/11 pacientes p = 0.003)
Williams B et al, 2020 ¹³	Retrospectivo	2016- 2018 252 < 18 años	Serología Microscopia óptica	Prevalencia global: 16% (27/163)
Pacientes con infección por el VIH				
Salvador F et al, 2013 ¹⁴	Prospectivo	2010–2011; 190 pacientes VIH + 141 (74.2%) Latinoamérica, 41 (21.6%) Subsaharianos 8 (4.2%) África del Norte	Serología	Prevalencia global: 18.9% (11/58) África subsahariana: 22% (9/41)
McLellan J et al, 2020 ¹⁵	Prospectivo	2015-2018 253 HIV+	Serología	Prevalencia global: 19.9 % (47/236)
Viajeros				
Gautret P et al, 2012 ¹⁶	Retrospectivo	2008-2010; 7.480 viajeros		112 casos de esquistosomiasis. 2%.

Tabla 3. Fases clínicas de la esquistosomiasis y clínica asociada

Fase clínica	Síntomas
Inmediata	Erupción maculopapular aguda pruriginosa en las 24 horas tras la exposición a las cercarias autolimitada en 24-48 horas
Aguda	Fiebre, astenia, mialgias, tos, diarrea, dolor abdominal difuso, exantema diseminado, hepatoesplenomegalia. Eosinofilia en sangre. Infiltrados parcheados en radiografía de tórax.
Crónica	Afectación genitourinaria con hematuria, IRA , infertilidad y mayor riesgo de cáncer vesical Afectación digestiva: diarrea, dolor abdominal, pólipos Afectación hepatoesplénica con hipertensión portal y pulmonar con ascitis, varices esofágicas, hemorragia digestiva Afectación de SNC: lesiones ocupantes de espacio, deterioro del nivel de conciencia, convulsiones Afectación medular: pérdida de sensibilidad y fuerza en extremidades inferiores, disfunción intestinal, urinaria y sexual.

IRA: Iª renal aguda.

Tabla 4. Esquema práctico de la clasificación de Niamey de las alteraciones radiológicas de la esquistosomiasis urogenital ⁸³.

Alteraciones	Puntuación
Vejiga urinaria	
Forma	
Normal	0
Redondeada	1
Pared vesical	
Irregularidades de la pared	
Ausentes	0
Focales	1
Multifocales	2
Adelgazamiento de la pared < 5 mm	
Ausentes	0
Focales	1
Multifocales	2
Masas (>10 mm)	
Ausentes	0
Única	2
Múltiples	Número de masas+2
Pseudopólipos	
Ausente	0
Única	2
Múltiple	Número de pseudopólipos+2
Score vejiga urinaria	
0-1	Esquistosomiasis improbable
= 2	Probable esquistosomiasis
≥ 3	Muy probable esquistosomiasis
Uréteres	
Uréter derecho	
No visualizado	0
Dilatado/visualización del tercio proximal o distal	3
Visualización de todo el trayecto/ Dilatación grave	4
Uréter izquierdo	
No visualizado	0
Dilatado/visualización del tercio proximal o distal	3
Visualización de todo el trayecto/ Dilatación grave	4
Pelvis renal	
Derecha	
No dilatado	0

Moderadamente dilatada con parénquima conservado	6
Hidronefrosis con compresión del parénquima	8
Izquierda	
No dilatado	0
Moderadamente dilatada con parénquima conservado	6
Hidronefrosis con compresión del parénquima	8

Tabla 5. Criterios diagnósticos de probable mielopatía por *Schistosoma spp*^{147,150}

Criterios diagnósticos de probable mielopatía por <i>Schistosoma spp</i>^{147,150}	
Manifestaciones clínicas de mieloradiculopatía	Manifestaciones de enfermedad medular a nivel de columna torácica baja, lumbosaca, o cauda equina : pérdida de fuerza, dolor o pérdida de sensibilidad a nivel lumbar o en extremidades inferiores, disfunción urinaria, intestinal o sexual solas o en combinación sin otra causa clínica que lo justifique
Evidencia de exposición a <i>Schistosoma spp</i>	Visualización de huevos en heces o en biopsia rectal Y/O Serología positiva para <i>Schistosoma spp</i> en suero o LCR
Evidencia de lesión inflamatoria de la médula espinal	Presencia en LCR de : pleocitosis a expensas de linfocitos, hiperproteinorraquia, eosinofilia, glucosa normal, aumento de γ -globulinas Ausencia de infección bacteriana o fúngica justificante del cuadro Serología positiva de <i>Schistosoma spp</i> en LCR Y Alteraciones radiológicas : signos de mielopatía o radiculomielopatía inflamatoria en la resonancia magnética
Exclusión de otras enfermedades	Trauma medular, radioterapia, tumores, déficit de vitamina B12, síndrome antifosfolípido, diabetes, vasculitis, tuberculosis, siringomelia, neurocisticercosis, poliradiculoneuritis, mielitis por VIH, VHC, HTLV o VHS, sífilis, abscesos medulares, hernia lumbar

Tabla 6. Principales estudios sobre el tratamiento médico de la infección por *S. mansoni*.

Referencia bibliográfica	Especie de Schistosoma	Número, tipo de pacientes y país	Tipo de estudio	Dosis de praziquantel	Tasa de curación	Conclusiones
Guisse et al 1997 ²⁶⁸	<i>S. mansoni</i>	N=130, Niños, Senegal	Randomizado	40mg/Kg dosis única 60mg/Kg dosis única	34% 44%	No diferencias significativas entre ambas dosis.
Queiroz et al 2010 ²⁶⁹	<i>S. mansoni</i>	N=288, Brasil	Randomizado	50mg/Kg dosis única 80mg/Kg dosis única	83.9% 89.7%	No diferencias significativas entre ambas dosis. Más efectos adversos en el grupo de más dosis.
Tukahebwa et al 2013 ²⁷⁰	<i>S. mansoni</i>	N=395, Uganda	Randomizado	40mg/Kg dosis única 40mg/Kg dos dosis separadas 2 semanas	47.9% 69.7%	Una segunda dosis dada dos semanas después de la primer mejora las tasas de curación y la intensidad de la infección
Hoekstra et al 2020 ²⁷⁸	<i>S. mansoni</i>	N= 153 Niños Costa de marfil	Abierto, randomizado, controlado	40mg/Kg dosis única 40mg/Kg a las 2,4,y 6 semanas de la inicial	42% 86%	Mayor tasa de curación en el grupo de dosis repetidas sin aumento de efectos adversos.
Olliaro et al 2011 ²⁷³	<i>S. mansoni</i> y <i>S. japonicum</i>	N=856, Niños 10-19 años Filipinas, Brasil, Mauritania y Tanzania	Randomizado	40mg/Kg dosis única 60mg/Kg dosis única	91.7% 92.8%	No diferencias significativas entre ambas dosis en ninguna de las dos especies
Munisi et al 2017 ²⁷¹	<i>S. mansoni</i>	N=431, Niños Tanzania	Randomizado	40mg/Kg dosis única 40mg/Kg dos dosis separadas 2 semanas	68.6% 93.1%	Mayor eficacia de la dosis repetida que de la dosis única
Mnkugwe RH et al, 2020 ²⁷⁹	<i>S. mansoni</i>	N=639 Niños Tanzania	Abierto, randomizado, no inferioridad	40mg/Kg dosis única 40mg/Kg dosis única + Dihidroartemisinina-piperquina ajustada por Kg de peso	63.9% 81.9%	Mayor tasa de curación tratamiento combinado

Tabla 7. Principales estudios sobre el tratamiento médico de la infección por otros esquistosomas.

Referencia bibliográfica	Especie de Schistosoma	Número , tipo de pacientes y país	Tipo de estudio	Dosis de praziquantel	Tasa de curación	
Ouldabdallahi et al 2013 ²⁶⁵	<i>S. haematobium</i>	N=151, niños Mauritania	Randomizado	40mg/Kg dosis única 60mg/Kg dosis única	64% 67%	No diferencias significativas entre ambas dosis
King et al 2002 ²⁶⁶	<i>S. haematobium</i>	N=291,entre 4-23 años Kenia	Randomizado	20mg/Kg dosis única 40mg/Kg dosis única	50% 70%	Mayor reducción de la prevalencia de infección y la hematuria con la dosis de 40mg/kg
Sacko et al 2009 ²⁶⁷	<i>S. haematobium</i>	N=603, Mali Niños	Randomizado	40mg/Kg dosis única 40mg/Kg dos dosis separadas 2 semanas	37.3-56.8% 46-58.1%	No diferencias en la tasa de curación si en la reducción de la hematuria
Keiser J et al 2014 ²⁸⁰	<i>S. haematobium</i>	N=61 Niños Costa de Marfil	Randomizado	Praziquantel (40 mg/kg Mefloquina (25 mg/kg) + praziquantel (40 mg/kg); (mefloquina-artesunato (100 mg artesunato +250 mg mefloquina)) + praziquantel (40 mg/kg)	33% 26% 29%	No diferencia de eficacia entre las tres ramas Más efectos adversos en la triple terapia
Santos et al 1979 ²⁷²	<i>S. japonicum</i>	N=124, Filipinas Adultos	Randomizado Doble ciego	50mg/Kg dosis única 60mg/Kg dosis única	70.7% 80%	Mayor tasa de curación con 60 mg/kg
Olveda R et al 2016 ²⁸¹	<i>S. japonicum</i>	N=370 Embarazadas Filipinas	Randomizado	60mg/Kg dosis única Placebo	83.7%	Más curación con praziquantel No impacto sobre bajo peso al nacimiento. No diferencias en aborto, muerte fetal o anomalías congénitas
Keittivuti et al 1984 ²⁷⁴	<i>S. mekongi</i>	N=84, Tailandia Adultos	Descriptivo	60mg/Kg dosis única	97.5%	Elevada tasa de curación
Nash et al 1982 ²⁷⁵	<i>S. mekongi</i>	N=11, Laos Adultos	Doble ciego	60mg/Kg dosis única Placebo	91%	Mayor tasa de curación con tratamiento
Lovis et al 2012 ²⁷⁶	<i>S. mekongi</i>	N=93, Laos Niños	Randomizado Doble ciego	40mg/Kg dosis única 75mg/Kg dosis única	75% 80%	No diferencias en la tasa de curación

Tabla 8. Vacunas en Desarrollo.

Vacuna en estudio	Especies	Fase clínica	Eficacia en humanos y/o modelos animales	Sponsor
Recombinant Sh28GST/Alhydrogel® (Bilharvax)	<i>Schistosoma haematobium</i>	Fases 1, 2 & 3 completadas	No protección en humanos. No efecto sobre la carga de gusanos en monos pero reducción del 50% en la presencia de huevos en tejidos y del 77% en la excreción de huevos	University Hospital, Lille & Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
Recombinant Sm14/GLA-SE	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fases 1 & 2a completadas. Fase 2b iniciada	67% y 93% de reducción de gusanos en ratones y conejos inmunizados, respectivamente.	Oswald Cruz Foundation
Recombinant Sm-TSP-2/Alhydrogel®	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fase 1a completada. Fase 1b iniciada	Los ratones inmunizados redujeron en un 57 y un 64% la carga de gusanos y de huevos en el hígado, respectivamente	Baylor College of Medicine
Recombinant Sm-p80/GLA-SE	<i>Schistosoma mansoni</i>	Fase 1 iniciada	Reducción del 93% de los gusanos hembra adultos en los babuinos inmunizados. Reducción del 90% de la carga de huevos en los tejidos y del 81% de la tasa de eclosión de huevos.	Texas Tech University Health Sciences Center

ANEXO I. NÍVELES DE EVIDENCIA.

Clasificación de las recomendaciones en el documento de consenso basadas en la fuerza y la calidad de la evidencia analizada:

Fuerza de la recomendación

Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.

Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso.

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación.

Calidad de la recomendación

I: Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado.

II: Evidencia procedente de al menos un ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de un centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos/as basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

Figura 1. Ciclo biológico de *Schistosoma spp* (Tomado de CDC en <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>)

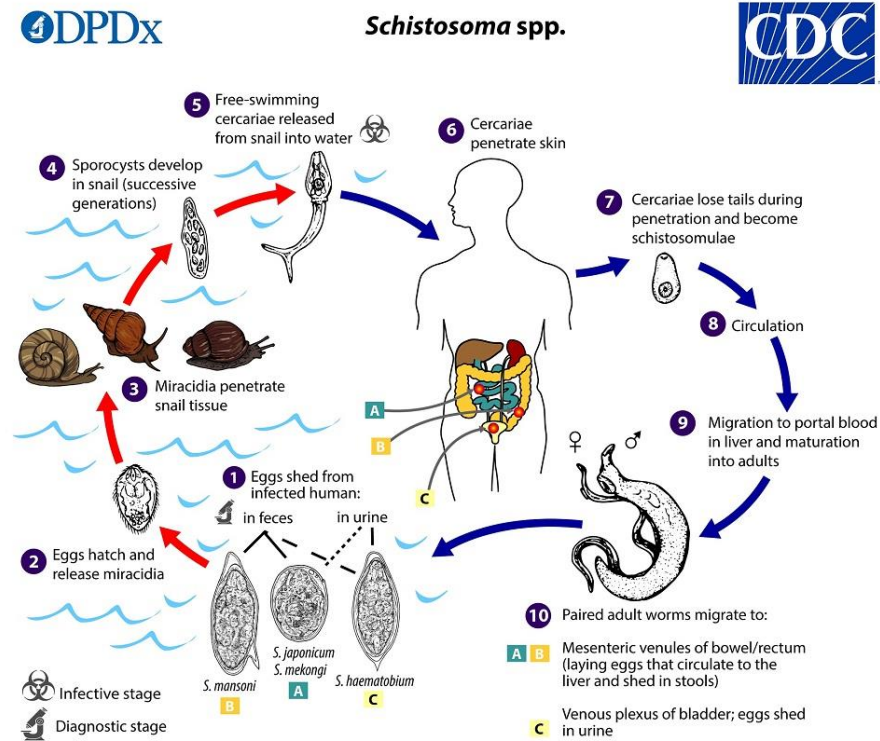


Figura 2. Imágenes de las principales especies de *Schistosoma spp* (Cortesía de la Dra. Elena Sulleiro): a) Huevo de *Schistosoma haematobium*
b) Huevo de *Schistosoma intercalatum* c) Huevo de *Schistosoma mansoni*.



a



b



c