

UNIVERSIDAD AUTONÓMA “JUAN MISAEL SARACHO”
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE BIOQUÍMICA

**“CONTROL DE LA TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE
TRYPANOSOMA CRUZI EN EL DEPARTAMENTO DE TARIJA
(BOLIVIA): ESTUDIO COHORTE SOBRE LA TRANSMISIÓN
TRANSPLACENTARIA EN EL MUNICIPIO DE CARAPARÍ
(Marzo de 2004 – Noviembre de 2005)”**

Por:

MARIO EDMUNDO ROMERO ARECO

Tesis presentada a consideración de la **UNIVERSIDAD AUTONÓMA “JUAN MISAEL SARACHO”** como requisito para optar el Grado académico de Licenciatura en Bioquímica

Octubre de 2006
TARIJA – BOLIVIA

UNIVERSIDAD AUTONOMA «JUAN MISAEL SARACHO»



TESIS

PROGRAMA DE: **BIOQUÍMICA**

..... **OCTUBRE** DE **2006**

TARIJA - BOLIVIA

VºBº



Dra. María Dolores Renjel Estrada

PROFESORA GUÍA



Dr. Laurent Brutus

PROFESOR GUÍA



Msc. Dra. Patricia Torri de Soruco

DECANO

FACULTAD DE CIENCIAS

DE LA SALUD



Msc. Lic. Miriam Vargas Vargas

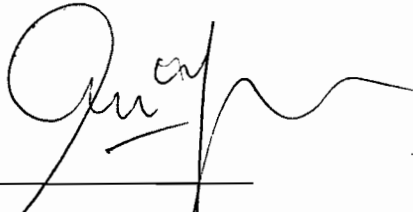
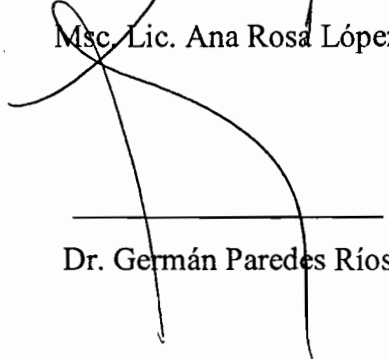
VICEDECANO

FACULTAD DE CIENCIAS

DE LA SALUD

APROBADA POR:

TRIBUNAL:


Msc. Lic. Ana Rosa López
Dr. Germán Paredes Ríos
Dr. Luis Paz Martínez

El Tribunal Calificador de la presente tesis, no se solidariza con la forma, términos, modos y expresiones vertidas en el trabajo, siendo las mismas únicamente responsabilidad del autor.

DEDICATORIAS:

Con amor y gratitud dedico este trabajo
a mi madre Eloida, hermanos y toda mi
familia.

AGRADECIMIENTOS:

Con gran placer y profunda satisfacción y gratitud, expreso mi reconocimiento por su enseñanza y colaboración a los doctores y amigos:

- Laurent Brutus, Dominique Schneider, Jorge Postigo investigadores del IRD por las enseñanzas impartidas.
- Claudia Bernal y José Santalla mi gratitud por el apoyo y colaboración incondicional que me ofrecieron.
- Dolores Renjel por la colaboración brindada.
- Marcos Areco por su amistad y apoyo en el trabajo de campo.

Debo un especial agradecimiento a las madres y niños de todas las comunidades del municipio de Caraparí, como al personal del hospital “Virgen de Guadalupe”, Centros de Salud y a la Honorable Alcaldía Municipal.

Al Institut de Recherche pour le Développement (IRD) por el apoyo

logístico y financiero para la ejecución de este trabajo.

A la Empresa TOTAL E&P Bolivie por el apoyo financiero sin el cual no hubiera sido posible realizarlo.

A mis docentes de la Carrera de Bioquímica de la Universidad Autónoma “Juan Misael Saracho”, por las enseñanzas impartidas en la formación de mi carrera profesional.

ESTE TRABAJO FUE PARTE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN **“SALUD DE LA MADRE Y DEL NIÑO EN MEDIO TROPICAL”** DEL INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT (IRD).

RESUMEN

La enfermedad de Chagas tiene como agente causal a un protozoo flagelado (*T. cruzi*) que es naturalmente transmitido por un insecto triatomino hematófago. En Bolivia cerca del 55% del territorio es considerado como área endémica.

La transmisión congénita de *T. cruzi* puede ocurrir cuando la mujer embarazada es portadora de la enfermedad de Chagas, siendo más frecuente durante la fase aguda como consecuencia de alta parasitemia. Los recién nacidos infectados varían desde niños prematuros con importante sintomatología hasta neonatos a término completamente asintomáticos. La eficacia del tratamiento es del 100%, si se administra antes del primer año de vida.

El objetivo principal del trabajo fue experimentar un sistema piloto de tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita en área rural, en un contexto de disminución de la transmisión vectorial en el municipio de Caraparí. Se realizó un estudio cohorte prospectivo, la exposición fue la seroreactividad de las madres a la enfermedad. Tuvo dos fases; una inicial para determinar la exposición y una de seguimiento para observar la ocurrencia de los casos de Chagas congénito. Se utilizó para el diagnóstico parasitológico la técnica del microhematocrito (micrométodo) y para el serológico el test Chagas STAT-PAK® y serología convencional (ELISA, HAI). La muestra de la madre se obtuvo en el 3^{er} trimestre de embarazo y del niño al nacimiento o días después en algunos casos. Fue considerado caso congénito todo recién nacido con resultado parasitológico positivo hasta el mes de vida.

Se incluyeron a 295 mujeres embarazadas que dieron a luz entre marzo de 2004 y noviembre de 2005. La seroprevalencia de la enfermedad en la mujer embarazada fue del 62,2% y el porcentaje de parasitemia detectable en ellas fue de 7,7%. Se observó como factores de riesgo de la enfermedad en la madre ser producto de parto domiciliario, el antecedente de transfusión sanguínea y de hijos muertos después de la 1^{ra} semana de vida ($p < 0,01$).

La sensibilidad y especificidad de la prueba de tamizaje Stat-Pak®, evaluadas por serología convencional, fueron de 98,4% y de 79,1% respectivamente.

Para el seguimiento se consideraron solo los partos ocurridos hasta octubre de 2005

con un total de 287 recién nacidos. La tasa de transmisión vertical fue del 7.9% y la incidencia de Chagas congénito del 5,1%. No hubo transmisión congénita en madres seronegativas ($p < 0,01$). Los niños con mayor riesgo de nacer infectados fueron aquellos de madres con parasitemia detectable ($p < 0,01$), con tendencia de que las madres más jóvenes transmitan con mayor frecuencia la enfermedad. En el control al 7^{mo} mes, la prevalencia de la enfermedad de Chagas en los niños fue del 3,3%, pero la infección pudo ser adquirida congénita o vectorialmente.

En cuanto al tratamiento, la cobertura fue del 100%, (casos congénitos y los con probable infección vectorial), haciéndose un seguimiento semanal a domicilio. La eficacia fue del 100%, presentando negativización parasitológica al 1^{er} mes. En el seguimiento al 8^{vo} mes, el 100% presentó parasitología y serología negativas. La tolerancia al medicamento fue del 100%, observándose una adherencia y observancia del tratamiento del 100%.

Palabras claves: Chagas congénito, STAT-PAK[®], *T. cruzi*, microhematocrito.

ÍNDICE

Dedicatorias

Agradecimientos

Resumen

INTRODUCCIÓN

	Página
A. ANTECEDENTES	3
A.1 Antecedentes del Chagas Congénito	3
B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
C. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	5
D. JUSTIFICACIÓN	6
E. OBJETIVOS	7
E.1 Objetivo general	7
E.2 Objetivos específicos	7
F. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	8
G. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	8
G.1 Definición operacional de caso congénito de Chagas	8
G.2 Operacionalización de variables	8
1 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	10
1.1 Etiología	10
1.1.1 Agente infeccioso	10
1.1.1.1 Taxonomía	11
1.1.1.2 Morfología de los diferentes estadios del parásito	12
1.1.1.2.1 Ciclo evolutivo	12
1.1.2 El vector (huésped intermediario)	15
1.1.2.1 Taxonomía de los triatominos	15
1.1.2.2 Criterios de identificación	16
1.1.2.3 Distribución geográfica	16
1.1.2.4 Biología y ecología de los triatominos	17
1.1.2.5 Relación vector-parásito	17

	Página
1.1.2.6 Condiciones de la vivienda	18
1.1.3 Huésped o reservorio	18
1.1.3.1 Reservorio silvestre	19
1.1.3.2 Reservorio doméstico	19
1.1.3.3 Importancia de las aves	19
1.2 Epidemiología	19
1.2.1 Situación Epidemiológica de la enfermedad de Chagas	19
1.2.2 Situación Epidemiológica en Bolivia	20
1.2.3 Situación Epidemiológica en el Departamento de Tarija	20
1.2.4 Situación Epidemiológica en la Provincia Gran Chaco	21
1.2.5 Situación Epidemiológica en el Municipio de Caraparí	22
1.3 Epidemiología del Chagas Congénito	23
1.4 Modalidades de transmisión	24
1.4.1 Transmisión por el insecto vector (vía vectorial)	25
1.4.2 Transmisión por transfusión de sangre	26
1.4.3 Transmisión por vía congénita	26
1.4.4 Otras formas de transmisión	27
1.5 Fases evolutivas y manifestaciones clínicas	28
1.5.1 Fase aguda	28
1.5.2 Fase crónica	29
1.5.2.1 Forma crónica indeterminada	29
1.5.2.2 Forma crónica sintomática	29
1.6 Anatomía patológica	31
1.6.1 Fase aguda	31
1.6.2 Fase crónica	31
1.7 Enfermedad de Chagas en el embarazo	32
1.8 Chagas congénito	33
1.8.1 Definición	33

	Página
1.8.2 Fisiopatogenia	34
1.8.3 Patología	35
1.8.4 Clínica en el recién nacido	36
1.9 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas.....	37
1.9.1 Diagnóstico parasitológico	37
1.9.1.1 Métodos parasitológicos directos poco utilizados actualmente	38
1.9.1.2 Técnica de concentración por Microhematocrito (MH) (método de elección)	40
1.9.1.3 Métodos parasitológicos indirectos	41
1.9.2 Diagnóstico serológico	42
1.9.2.1 Diagnóstico serológico en Chagas Congénito.....	44
1.9.3 Nuevos enfoques para el diagnóstico	45
1.9.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	45
1.9.4 Prueba de inmunocromatografía CHAGAS STAT-PAK®	46
1.9.5 Diagnóstico de las infecciones congénitas.....	46
1.10 Tratamiento.....	47
1.10.1 Medicamentos tripanocidas	48
1.10.2 La serología después del tratamiento.....	49
1.10.2.1 La eficacia del tratamiento del infectado congénito	50
1.10.2.2 La eficacia en el tratamiento durante la fase aguda.....	50
1.10.2.3 La eficacia en el tratamiento instituido en la fase crónica reciente	51
1.10.2.4 La eficacia en el tratamiento durante la fase crónica de larga duración.....	51
1.10.3 Tratamiento sintomático de las consecuencias del Chagas crónico tardío	52
1.10.4 Tratamiento de Chagas congénito	52
1.11 Criterios de curación	53
1.12 Control de la enfermedad	53

	Página
1.12.1 Lucha contra los vectores	53
1.12.2 Prevención de la transmisión transfusional.....	55
1.12.3 Prevención de la transmisión vertical.....	55
2.1 Tipo de estudio.....	56
2.2 Análisis de viabilidad y factibilidad.....	56
2.3 Población y lugar	57
2.4 Tamaño de muestra	57
2.5 Aspectos éticos.....	57
2.6 Área de estudio	58
2.6.1 Municipio de Caraparí	59
2.7 Protocolo de tamizaje	63
2.8 Medidas de frecuencia de la enfermedad e indicadores de eficacia de un programa de tamizaje	65
2.9 Procedimientos.....	69
2.9.1 Fase inicial	69
2.9.2 Fase de seguimiento	70
2.10 Métodos y técnicas de diagnóstico utilizados en el estudio	73
2.10.1 Técnica del microhematocrito (MH) (Técnica parasitológica adaptada de Woo, 1969-1970).....	73
2.10.2 Diagnóstico serológico	74
2.10.2.1 Prueba de ELISA.....	74
2.10.2.2 Prueba de HAI	75
2.10.2.3 Test de inmunocromatografía Chagas STAT-PAK®	76
3.1 Resultados.....	78
3.1.1 Descripción de la población.....	78
3.1.1.1 Antecedentes generales de la madre.....	78
3.1.1.1.1 Antecedentes obstétricos	78
3.1.1.2 Embarazo actual	80
3.1.2 Enfermedad de Chagas en las madres	81

3.1.3 Factores de riesgo y consecuencias asociados a la seroreactividad de las madres.....	84
3.1.3.1 Factores de riesgo	84
3.1.3.1.1 Características básicas asociadas a la seroreactividad de la madre.....	84
3.1.3.1.2 Antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna	88
3.1.3.2 Consecuencias de la enfermedad de Chagas durante el embarazo..	90
3.1.3.2.1 Embarazo actual.....	90
3.1.4 Características de los niños.....	92
3.1.4.1. Al nacimiento	92
3.1.4.2 Seguimiento.....	93
3.1.4.3 Enfermedad de Chagas congénito	96
3.1.4.4 Factores de riesgo asociados a la transmisión congénita.....	97
3.1.4.4.1 Características generales de la madre asociados a la transmisión congénita	97
3.1.4.4.2 Antecedentes obstétricos maternos asociados a la transmisión congénita	100
3.1.5 Consecuencias de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en los recién nacidos.....	101
3.1.6 Seguimiento de los niños	102
3.1.7 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto antes del mes de vida del recién nacido.....	103
3.1.8 Controles al séptimo mes de vida de los niños	105
3.1.9 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto después del primer mes de vida del niño	108
3.1.10 Seguimiento de los niños infectados	110
3.1.10.1 Seguimiento de los niños congénitamente infectados	110

	Página
3.1.10.2 Seguimiento de los niños con resultado positivo para la enfermedad de Chagas al séptimo mes de vida	112
3.2 Discusión	114
3.2.1 Descripción de la población	114
3.2.2 Objetivos de la investigación	115
3.2.2.1 Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada	115
3.2.2.2 Enfermedad de Chagas congénita	117
3.2.2.3 Prueba de Tamizaje (Chagas Stat-Pak [®] , Chembio, EEUU)	122
3.2.2.4 Enfermedad de Chagas congénito entre madres seropositivas y seronegativas	122
3.2.3 Aspectos relacionados con la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada	122
3.2.4 Factores de riesgo y consecuencias asociados a la seroreactividad de las madres	124
3.2.4.1 Antecedentes generales asociados a la seroreactividad de las madres	124
3.2.4.2 Antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna	125
3.2.5 Consecuencias de la enfermedad de Chagas durante el embarazo	126
3.2.5.1 Embarazo actual	126
3.2.6 Aspectos relacionados con la transmisión congénita	127
3.2.6.1 Características generales de la madre asociados a la transmisión congénita	127
3.2.6.2 Antecedentes obstétricos maternos asociados a la transmisión congénita	129
3.2.6.3 Consecuencias de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en los recién nacidos	129
3.2.7 Seguimiento de los niños no infectados hasta el primer mes de vida ..	130
3.2.7.1 Controles hasta el primer mes vida de los niños	130

	Página
3.2.7.2 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto antes del primer mes de vida del recién nacido.....	131
3.2.8 Controles al séptimo mes de vida.....	132
3.2.8.1 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto después del mes de vida del recién nacido.....	133
3.2.9 Seguimiento de los niños infectados	134
CONCLUSIONES	138
RECOMENDACIONES.....	141
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Ciclo evolutivo de <i>T. cruzi</i>	12
Figura 2. Tripomastigote.....	13
Figura 3. Amastigote.....	14
Figura 4. Epimastigote.....	14
Figura 5. Tipo del estudio.....	56
Figura 6. Mapa del Departamento de Tarija por Sección Municipal.....	58
Figura 7. Mapa del Municipio de Caraparí, distribuido por comunidades.....	60
Figura 8. Característica topográfica y cactus denominado Caraparí de donde toma su nombre el Municipio.....	61
Figura 9. Labriego en su medio de transporte característico (camino de herradura) del Municipio de Caraparí (2005).....	61
Figura 10a. Característica de la vivienda de las comunidades del Municipio de Caraparí (Timboy, 2005; 870 msnm).....	62
Figura 10b. Característica de la vivienda del pueblo de Municipio de Caraparí (2005; 823 msnm).....	62
Figura 11a. Equipo de HemoCue® material y muestra para determinar la tasa de hemoglobina.....	71
Figura 11b. Equipo de HemoCue® registrando la tasa de hemoglobina.....	71
Figura 12. Porta objetos con los capilares fijados a la plastilina (Técnica de Microhematocrito modificado).....	73
Figura 13. Búsqueda de los <i>T. cruzi</i> en los tubos capilares.....	73
Figura 14. Dispositivos de la prueba Chagas Stat-pak®, el derecho se muestra un resultado positivo y el izquierdo un resultado negativo.....	77
Figura 15. Indica la proporción de madres seropositivas y el número total de mujeres.....	83
Figura 16. Toma de muestra domiciliaria.....	93
Figura 17. Flujograma de los niños que completaron el seguimiento y abandonaron el programa durante el primer mes de vida.....	94

Página

Figura 18. Densidad óptica de las tasas de anticuerpos de: la madre, de los recién nacidos de madres seropositivas al nacimiento, al primer mes y a los 7 meses de vida.....	103
Figura 19. Flujograma de los niños que completaron el seguimiento y abandonaron el programa durante los 7 meses de vida.....	106
Figura 20. Cinética de la tasa de anticuerpos cuantificados antes, durante y después de otorgarse el tratamiento a los niños diagnosticados al nacimiento, al mes y a los 7 meses de vida.....	113

ÍNDICE DE ANEXOS

- Anexo N° 1. Mapa entomológico distribución de triatominae Departamento de Tarija-gestión 2000.
- Anexo N° 2. Evaluación entomológica (*T. infestans*) intra-domicilio (febrero/julio 2005).
- Anexo N° 3. Evaluación entomológica (*T. infestans*) peri-domicilio (febrero/julio 2005).
- Anexo N° 4. Índice Tripano-Triatomino (TT) Índice de infestación natural 2004.
- Anexo N° 5. Consolidado de infección natural de *Triatoma infestans* gestión 2005.
- Anexo N° 6. Hoja de información sobre el programa; Control de la transmisión congénita de *Tripanosoma cruzi* en el Departamento de Tarija. (Municipio de Caraparí).
- Anexo N° 7. Hoja de compromiso para la participación en el estudio sobre el control de la transmisión congénita de *Tripanosoma cruzi*.
- Anexo N° 8a y 8b. Hoja de historia clínica perinatal base modificada.
- Anexo N° 9. Publicación realizada.

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla I. Variables como indicadores	8
Tabla II. Variables tomados en cuenta como factor de riesgo	9
Tabla III. Variables como consecuencia	9
Tabla IV. Clasificación de kinetoplastides propuesta por Honigber (1963) y Vickerman (1976)	11
Tabla V. Taxonomía propuesta por Rawlings N.D., Morton, F.R. & Barrett A.J. (2006).....	15
Tabla VI. Índice de transmisión vertical en el Hospital de Tarija	21
Tabla VII. Tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en países sud americanos	23
Tabla VIII. Prevalencia en mujeres embarazadas e incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en Bolivia.....	24
Tabla IX. Sensibilidad comparada de varios métodos de diagnóstico parasitológico de la enfermedad de Chagas	38
Tabla X. Algunas características de la población en estudio	78
Tabla XI. Antecedentes de gestación.....	79
Tabla XII. Antecedentes obstétricos en multigestantes	79
Tabla XIII. Terminación del embarazo en mujeres con antecedente de parto	79
Tabla XIV. Madres con antecedente de hijos fallecidos durante y después de la primera semana de vida	80
Tabla XV. Embarazo actual	80
Tabla XVI. Madres que acudieron al primer control prenatal según el trimestre de embarazo.....	81
Tabla XVII. Comparación de resultados por Stat-Pak® y por Serología convencional (ELISA – HAI)	82

Tabla XVIII. Parasitemia detectable en madres seropositivas por grupo etéreo.....	84
Tabla XIX. Lugar de nacimiento de la madre (Carapari, otro Municipio) relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	85
Tabla XX. Lugar de nacimiento de la madre (domicilio, servicio de salud) relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	85
Tabla XXI. Ubicación de la vivienda de la madre relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	86
Tabla XXII. Antecedente de rociado de vivienda de la madre, relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas.....	86
Tabla XXIII. Presencia de vinchucas en la vivienda reportado por la madre, relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	86
Tabla XXIV. Tiempo de residencia de la mujer embarazada en el Municipio relacionado al diagnóstico serológico	87
Tabla XXV. Seroprevalencia por grupo etéreo	87
Tabla XXVI. Antecedente de transfusión sanguínea en la madre relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas.....	88
Tabla XXVII. Antecedente de gestaciones previas de la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas.....	88
Tabla XXVIII. Antecedente de abortos en la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	89
Tabla XXIX. Antecedente de mortinatos en la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas	89
Tabla XXX. Antecedente de hijos muertos antes de la primera semana de vida relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de la madre	90
Tabla XXXI. Antecedente de hijos muertos después de la primera semana de vida relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de la madre	90

Tabla XXXII. Muerte intrauterina relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas.....	91
Tabla XXXIII. Bajo peso al nacer relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de las madres.....	91
Tabla XXXIV. Anemia del recién nacido relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en las madres	92
Tabla XXXV. Algunas características de los niños al nacimiento.....	93
Tabla XXXVI. Momento en que se realizó la toma de muestra del niño después del nacimiento.....	95
Tabla XXXVII. Seguimiento de los niños hasta el mes de vida	95
Tabla XXXVIII. Incidencia y tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas congénita.....	96
Tabla XXXIX. Sexo del recién nacido relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	97
Tabla XL. Serología de la madre y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas	98
Tabla XLI. Parasitemia detectable en las madres asociada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	98
Tabla XLII. Edad de la madre relacionada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	99
Tabla XLIII. Área de vivienda de las madres relacionada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas	99
Tabla XLIV. Presencia de vinchucas y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en madres con serología convencional positiva.....	100
Tabla XLV. Lugar del parto relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	100
Tabla XLVI. Número de gestas relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	101

Tabla XLVII. Anemia del recién nacido asociada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.....	101
Tabla XLVIII. Bajo peso del recién nacido relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas	102
Tabla XLIX. Micrométodo al nacimiento para la enfermedad de Chagas	102
Tabla L. Micrométodo al mes de vida para la enfermedad de Chagas.....	102
Tabla LI. Características y antecedentes de las madres que concluyeron el proyecto (A) y las madres que lo abandonaron antes del primer mes de vida del recién nacido (B).....	104
Tabla LII. Características del actual embarazo según los grupos de madres.....	105
Tabla LIII. Control parasitológico del niño por micrométodo al séptimo mes de vida	107
Tabla LIV. Control serológico del niño al séptimo mes de vida por serología convencional	107
Tabla LV. Características y antecedentes de las madres que concluyeron el proyecto (A) y las madres que lo abandonaron después del primer mes de vida del recién nacido (B)	109
Tabla LVI. Características del actual embarazo según los grupos de madres	109
Tabla LVII. Cobertura de tratamiento de Chagas congénito	110
Tabla LVIII. Eventos intratratamiento presentados por los niños bajo tratamiento	111
Tabla LIX. Control parasitológico y serológico pos-tratamiento al mes y octavo mes.....	112

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una enfermedad que tiene como agente causal a un protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* y que es naturalmente transmitido por un insecto triatomino hematófago. La enfermedad esta distribuida en todo Sud América y parte del nor-oeste de México. Se estima la existencia de 12 millones de personas infectadas solamente en áreas rurales, causando 23.000 a 43.000 muertes anualmente (OMS, 1991). El *T. cruzi* en su estadio de tripomastigote es caracterizado por la presencia de un flagelo y una simple mitocondria la cual esta situada en el kinetoplasto. Esta no es una población homogénea en cuya composición existe una mezcla de cepas, las cuales circulan tanto en área doméstica y selvática con ciclos que involucran a humanos, vectores y reservorios del parásito (Tibayrenc *et al.*, 1988).

Los mecanismos de transmisión del *T. cruzi*, agente causal de la enfermedad, son múltiples; en orden de frecuencia se presentan las siguientes vías: vectorial, transfusional, transplacentaria y por trasplante de órganos (Nilo *et al.*, 2000). Según López – Antuñano y colaboradores (2000), Brener realizó un trabajo en 1979 donde publicó que el *T. cruzi*, infecta a algunas células de mamíferos donde el parásito tiene alto pleomorfismo, exhibiendo distintas formas en su ciclo de vida (López - Antuñano *et al.* 2000). La enfermedad de Chagas congénita es consecuencia de la transmisión transplacentaria del *Trypanosoma cruzi*. La transmisión congénita del *T. cruzi* no es frecuente “porque debe existir un aumento en la permeabilidad placentaria junto con una parasitemia de la mujer gestante” (Nilo *et al.*, 2000):

Debido al control creciente de rutas de transmisión mediadas por vector, transfusión de sangre y trasplante de órganos, la transmisión vertical ha llegado a ser más pertinente en términos de salud, al ser el origen de niños infectados nacidos de madres con infección por *T. cruzi* (Freilij *et al.*, 1994).

A la fecha, la quimioterapia es poco satisfactoria en fase crónica. Sin embargo, en la fase aguda, la curación es generalmente posible utilizando diversas drogas disponibles (López - Antuñano, 1997).

La infección congénita con *T. cruzi* implica, dependiendo del área endémica, el 2-10% de niños nacidos del total de madres infectadas (Bittencourt, 2000). El diagnóstico de la infección por *T. cruzi* del recién nacido es esencial para la administración oportuna de drogas anti-parasitarias. Los métodos diagnósticos seguros, fáciles y rápidos, suficientemente sensibles para la obtención de resultados con una cantidad mínima de sangre, son necesarios (Russomando *et al.*, 1998).

La detección de *T. cruzi* más efectiva y rápida en el recién nacido es por medio de la técnica del microhematocrito; en sangre fresca (Freilij *et al.*, 1983). El diagnóstico serológico de rutina de infección por *T. cruzi* en niños nacidos de mujeres seroreactivas tiene un bajo valor predictivo debido a la presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* en el recién nacido que se debe a la transferencia pasiva de IgG de origen materno, que en el niño desaparecería normalmente entre 5 y 7 meses de edad (Moya *et al.*, 1989; Azogue & Darras, 1995).

Para acentuar la importancia de estas formas de transmisión se deberá mencionar insistentemente que la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas de Sudamérica tiene rangos de 2 a 51% en áreas urbanas y de 23 a 81% en áreas endémicas (OMS, 1991; Freilij *et al.*, 1994). Las madres infectadas aún sin sintomatología pueden transmitir la enfermedad a sus recién nacidos a través de la placenta (Bittencourt, 1992).

La transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi*, aunque poco frecuente, constituye el tercer mecanismo más importante de contraer la enfermedad. Hasta un 10% de los niños nacidos de madres infectadas pueden resultar afectados por el paso de parásitos a través de la placenta, sugiriendo que hasta 6000 nuevas infecciones ocurren cada año en Bolivia por este mecanismo de transmisión. La imposibilidad de emplear el tratamiento parasiticida en las mujeres infectadas embarazadas no permite evitar la aparición permanente de nuevos casos congénitos. Pero los niños que nacen infectados tienen una curación cercana al 100% si el tratamiento se establece en los primeros meses de vida. Todo esto genera la necesidad de implementar

sistemáticamente en áreas urbanas y rurales el estudio de todos los hijos nacidos de madre con esta endemia (Freilij *et al.*, 2002).

A. ANTECEDENTES

Esta enfermedad fue descubierta en 1909 por Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas en Minas Gerais. Carlos Chagas nació el 9 de julio de 1879 en el barrio del Buen Retiro de la ciudad de Oliveira, situada en el oeste del estado de Minas Gerais de la República de Brasil (Ministerio de Salud y Previsión Social, 2000).

La enfermedad de Chagas es endémica en gran parte del territorio americano donde, debido a la alta prevalencia y elevada morbilidad que produce entre las poblaciones rurales, marginales y de escasos recursos constituye un verdadero problema de salud y un desafío médico-sanitario (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

En Bolivia, la primera notificación de vinchucas infectadas por *T. cruzi* fue hecha en 1916 y los primeros casos humanos fueron diagnosticados en 1943.

Se considera al *Triatoma infestans*, originario de los valles andinos de Bolivia, como el mayor vector del *Trypanosoma cruzi* en los países del Cono Sur (Noireau, 1999).

A.1 Antecedentes del Chagas Congénito

El primer registro de infección chagásica congénita fue realizada por Carlos Chagas en 1911, quien observó dos recién nacidos con crisis convulsivas que fallecieron a los 5 y 8 días de vida y cuyas autopsias revelaron la presencia de *T. cruzi* (Freilij *et al.*, 1994).

La segunda notificación registrada fue después de 40 años que dio a conocer Carlos Chagas, fue por L. Dao en Venezuela (1949) que describió el hallazgo de *T. cruzi* en sangre periférica de un recién nacido de 2 días de vida (Freilij *et al.*, 1994).

Posteriormente se describieron los primeros casos en Argentina por Jörg y Romaña en 1953, en Chile por Howard y en Brasil por Bittencourt y Rezende en el año 1959 (Freilij *et al.*, 1994).

Todas estas descripciones se basaron en pacientes que presentaban importantes manifestaciones clínicas por lo que se presumió que la enfermedad de Chagas congénita producía importante morbimortalidad y fue recién en la década de los 70 en que se demostró que la mayoría de los recién nacidos con infección congénita son asintomáticos (Mansilla *et al.*, 1999).

Howard en 1976 y Moya en 1983 comunican la eficacia de diferentes agentes anti parasitarios y la relación directa que existe entre el inicio precoz del tratamiento y el éxito terapéutico (Freilij *et al.*, 1994).

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* ha ido aumentando en importancia a medida que la transmisión vectorial y transfusional han sido y son crecientemente controladas (Ministerio de salud y previsión social, La Paz, 2001). La transmisión vertical de *T. cruzi* no puede ser prevenida, porque las drogas actualmente disponibles para el tratamiento específico de las mujeres embarazadas infectadas por *T. cruzi*, el nifurtimox (Lampit[®], Bayer) y el benznidazol (Ragonil[®], Roche), son tóxicas, y además se desconocen sus efectos en la mujer embarazada. Es así que la transmisión vertical se plantea a futuro como una fuente continua de recién nacidos infectados aún cuando se haya eliminado completamente al vector y la transmisión transfusional.

Es posible entrever la magnitud potencial de la transmisión vertical de *T. cruzi* a través de la actual prevalencia de seropositividad a *T. cruzi* en mujeres embarazadas en diferentes regiones del país. Esta prevalencia en capitales de departamento varía muy ampliamente entre el 19,9% en Cochabamba (Torrico *et al.*, 2004), el 40,2% en Tarija (Vadú, 2000), y el 54% en Santa Cruz (Azogue *et al.*, 1991). En ciudades más pequeñas del departamento de Tarija, la prevalencia en mujeres embarazadas es también alta: 53,4% en Yacuiba, 54,2% en Villa Montes y 27,3% en Bermejo (donde el vector es presunto ausente) (Brutus *et al.*, 2002). La seroprevalencia se incrementa fuertemente en las edades por encima de los 30 años como reflejo de las favorables condiciones de transmisión del *T. cruzi* que había en el pasado.

A pesar de tan altas tasas de prevalencia maternal por *T. cruzi* sólo una pequeña proporción de los recién nacidos vivos de madres infectada contrae la infección. Las causas de Chagas congénito no se comprenden del todo, aunque diversos factores, incluyendo la edad de la madre, la fase de enfermedad, el rol protector de la placenta, los niveles de inmunidad, la intensidad de la transmisión vectorial, las cepas del parásito, se relacionan con este problema (Brabin, 1992). La probabilidad de transmisión vertical también ha sido extremadamente variable entre países y áreas geográficas por causas que se desconocen. Así, la tasa de infección congénita varía desde 5% en Cochabamba, 9% en Santa Cruz y hasta 16.5% en Tarija (Torrico *et al.*, 2004; Azogue *et al.*, 1991; Jijena *et al.*, 2003). Es interesante observar que a medida que transcurre el tiempo y se perfeccionan las técnicas de diagnóstico, aumenta el valor medio estimado para la probabilidad de transmisión. Debido a la heterogeneidad metodológica, es difícil comparar las estimaciones de distintos estudios y poder aseverar que existe una variación geográfica en la probabilidad de transmisión congénita, como a menudo se ha sugerido. Es necesario precisar que estas tasas de infección vertical han sido definidas en grandes ciudades y nunca en área rural del país por lo que se desconoce la prevalencia real del problema en la población Boliviana.

C. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La presente investigación pretende resolver los siguientes problemas:

- ¿La seropositividad de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada del Municipio de Caraparí en al gestión 2004 -2005 se constituye en un factor de riesgo de transmisión congénita?
- ¿Que valor diagnóstico tiene las pruebas de inmunocromatografía, en relación con las pruebas, convencionales empleadas para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas?

D. JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la infección congénita de Chagas, varía entre regiones geográficas, desde bebés asintomáticos hasta bebés prematuros con síntomas severos (bajo peso al nacer, meningoencefalitis, miocarditis, etc.) y alta tasa de mortalidad (Bittencourt, 1976). El Comité Latino-Americano de Perinatología de la Organización Panamericana de la Salud (CLAP-OPS) reportó en 2001 que Bolivia era el país con los mayores indicadores regionales de mortalidad perinatal (55 por 1000) e infantil (67 por 1000) (OPS/CLAP, 2001). Una estimación arrojó que un 50% de los bebés prematuros mueren a consecuencia de la infección por *T. cruzi* (OMS, 1991). Un tercio de la población de recién nacidos en Bolivia, esta en riesgo de contraer la enfermedad (OPS, 2005). Siendo la tasa de natalidad de 28,5 por mil, cada año nacen 105.500 niños en el área endémica. Considerando una tasa de seropositividad media en mujeres embarazadas, se estimó que habría 35.000 (33%) niños nacidos de madres infectadas por año. Con una tasa de Chagas congénito entre 7 y 10%, se estima que el número anual de recién nacidos infectados varía entre 2500 y 3500, es decir que entre 7 a 10 niños nacerían infectados cada día (OPS, 2005). La magnitud de transmisión congénita y la morbilidad y mortalidad asociada a ella, justificó con creces el esfuerzo necesario para detectar la infección por *T. cruzi* en la madre y su bebé en el Municipio de Caraparí.

En la mayoría de los países endémicos para la enfermedad de Chagas no existen datos de un tamizaje prenatal de la mujer embarazada ni un diagnóstico de los recién nacidos en cuanto a su infección por *T. cruzi*. En el Cono Sur, por ejemplo, además del esfuerzo pionero de la Argentina (Blanco *et al.*, 1999), sólo Chile cuenta con programas específicos de control de la transmisión congénita, aún en una etapa piloto (García *et al.*, 2001).

Desde el 2003, en Bolivia la enfermedad de Chagas esta incluida en las prestaciones del Seguro Universal Materno Infantil (SUMI) para la mujer embarazada y el niño hasta los cinco años de vida. Es una oportunidad histórica de desarrollar un plan de intervención de la transmisión transplacentaria de la enfermedad de Chagas en

Bolivia, además del existente Programa Nacional de Chagas congénito del Ministerio de Salud y Deportes.

Los resultados obtenidos de este proyecto serán un gran aporte para el Programa Nacional de Chagas y Chagas Congénito, y servirán para definir estrategias nacionales de tamizaje de los casos de Chagas congénito en el ámbito rural.

E. OBJETIVOS

E.1 Objetivo general

- Experimentar un sistema piloto de tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita (con tamizaje prenatal de la mujer embarazada, diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos con infección por *T. cruzi*) en un contexto de disminución de la transmisión vectorial en el Municipio de Caraparí (15 de Marzo 2004 – 30 de Noviembre 2005).

E.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada residente en el Municipio de Caraparí en la gestión 2004 – 2005.
- Determinar la tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Caraparí en la gestión 2004 – 2005.
- Evaluar el valor diagnóstico de la prueba de inmunocromatografía (Chagas Stat-Pak®, Chembio, EEUU) para el tamizaje prenatal en comparación con las técnicas estandarizadas de serología convencional.
- Comparar las frecuencias de la enfermedad de Chagas congénita entre el grupo expuesto (madres seroreactivas) y el grupo no expuesto (madres no seroreactivas) del Municipio de Caraparí en la gestión 2004 – 2005.

F. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

- La seropositividad para la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada del Municipio de Caraparí en la gestión 2004 -2005, está por encima del 50%, y es un factor de riesgo para la transmisión congénita de la enfermedad.
- Las pruebas de inmunocromatografía cuentan con una sensibilidad mayor a 97% y especificidad mayor a 95%, por lo que podría utilizarse como prueba de tamizaje óptima en zonas rurales

G. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

G.1 Definición operacional de caso congénito de Chagas

Ya que el presente trabajo fue realizado en área endémica de la enfermedad de Chagas, debido a la presencia del vector en el Municipio de Caraparí, se tomó los siguientes criterios para considerar un caso congénito de Chagas:

- Recién nacido con resultado parasitológico positivo
- Niño con resultado parasitológico positivo al mes de vida

Un niño con prueba parasitológica o serológica positiva al segundo control realizado a los siete o más meses de vida, no fue considerado como congénitamente infectado por la imposibilidad de descartar una infección de origen vectorial.

G.2 Operacionalización de variables

Tabla I. Variables como indicadores

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Instrumento de medición
Seroreactividad materna	Positividad a la prueba	Cualitativa Nominal	Positivo negativo	STAT-PAK ELISA HAI
Transmisión congénita	Positividad a la prueba parasitológica de 0 a 30 días	Cualitativa Nominal	Positivo negativo	Microhematocrito

Tabla II. Variables tomados en cuenta como factor de riesgo

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Instrumento de medición
Zona endémica	Antecedente de residencia o nacimiento en la zona	Cualitativa nominal	Si No	Encuesta hoja Clap modificada
Sexo del recién nacido	Características fenotípicas	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Evaluación clínica
Edad de la madre	Años de la madre	Cuantitativa continua	Años	Encuesta Hoja Clap modificada
Rociado	Previo rociado de su vivienda	Cualitativa nominal	Si No	Encuesta Hoja Clap modificada
Antecedentes obstétricos	Nº de gestas, partos y abortos previos	Discontinua numérica	Número	Encuesta hoja Clap modificada
Embarazo múltiple	Gestación de más de un producto	Cualitativa Nominal	Si No	Evaluación clínica

Tabla III. Variables como consecuencia

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala	Instrumento de medición
Bajo peso al nacer	Ponderación < 2500g	Cualitativa	Si/No	Balanza pediátrica digital
Talla del recién nacido	Estatura del recién nacido	Cuantitativa	Centímetros	Tallímetro pediátrico
Anemia del RN	Tasa de hemoglobina <13,5g/dl.	Cualitativa	Si/No	Dosificador de hemoglobina
Muerte intrauterina	Ausencia de signos vitales en el feto luego de las 20 semanas in útero	Cualitativa	Si/No	Evaluación clínica

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas es una enfermedad infecciosa parasitaria de mamíferos y de triatominos producida por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi*.

La Infección por *T. cruzi* afecta en grado variable el organismo humano por la invasión de los parásitos a células de diversos órganos y sistemas, especialmente el corazón y el tubo digestivo, conduciendo a menudo a lesiones limitantes disminuyendo el potencial y vitalidad del paciente llegando incluso a ser causa de muerte (Atías, 1999; Mansilla *et al.*, 1999).

La enfermedad de Chagas es exclusivamente americana porque en este continente se reúnen los tres eslabones necesario para su existencia, es decir, el agente causal, el insecto vector y el huésped susceptible, por lo que también es conocido con el nombre de Tripanosomiasis Americana (Arias, 2002).

La transmisión congénita del Chagas se produce cuando el parásito pasa de la madre al niño durante el embarazo. El niño al nacer se encuentra en una fase aguda, con una parasitemia detectable por métodos parasitológicos en la mayoría de los casos (Chagas congénito, estrategia de diagnóstico y control, 2004).

1.1 Etiología

1.1.1 Agente infeccioso

La enfermedad de Chagas es producida por el *Trypanosoma cruzi*, protozoario que tiene un ciclo evolutivo complejo, adoptando cuatro diferentes formas según el hábitat que ocupa durante las diferentes fases de su ciclo (López, 1990).

1.1.1.1 Taxonomía

La taxonomía es un sistema de clasificación basado en las relaciones naturales y en la asignación de un nombre apropiado sin el cual ningún organismo puede ser adecuadamente analizado o científicamente tratado.

El *Trypanosoma cruzi* se clasifica taxonómicamente de la siguiente manera (Tabla IV):

Tabla IV. Clasificación de kinetoplastides propuesta por Honigber (1963) y Vickerman (1976)

Reino	<u>Protista</u>			
Subreino	<u>Protozoo.</u>			
Familia				
	Apicomplexa	<u>Sarcomastigophora</u>	Microspora	Ciliophora
Subfamilia				
	Opalinata	<u>Mastigophora</u>	Sarcodina	
Clase				
	Phytomastigophorea	<u>Zoomastigophorea</u>		
Orden				
	<u>Kinetoplastida</u>			
Suborden				
	Bodonina	<u>Trypanosomatina</u>		
Familia				
	<u>Trypanosomatidae</u>			
Géneros				
	1. Leptomonas 2. Herpetomonas	<u>6. Trypanosoma</u>	9. Phytomonas	
	3. Crithidia 4. Blastocrithidia	7. Leishmania		
	5. Rhynchoidomonas	8. Endotrypanum		

6: El género *Trypanosoma* comprende parásitos que tienen ciclo de vida digenético en vertebrados e invertebrados

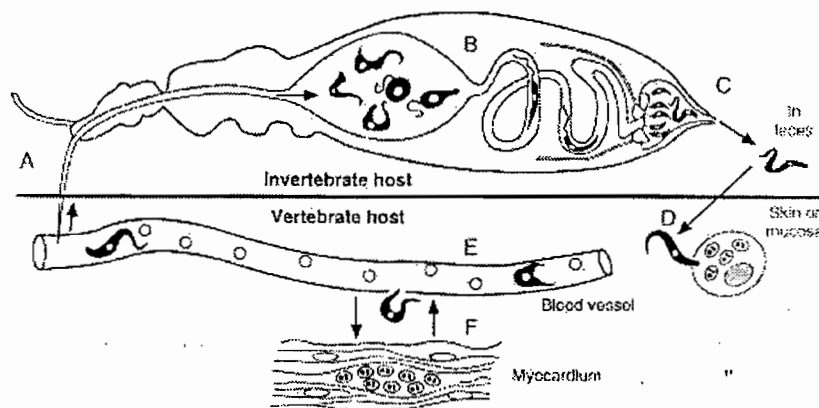
1.1.1.2 Morfología de los diferentes estadios del parásito

1.1.1.2.1 Ciclo evolutivo

El ciclo evolutivo del *Trypanosoma cruzi* experimenta una serie de cambios morfológicos, durante su desarrollo tanto en el huésped definitivo (mamíferos, algunos marsupiales y el hombre) como a nivel del huésped intermediario o vector, constituido por los triatominos (López, 1990).

El *T. cruzi* tiene un ciclo de vida digenético como *Leishmania*, en el que involucra alternativamente huéspedes vertebrados e invertebrados en los cuales se desarrolla su ciclo (Figura 1) (López, 1990).

Figura 1: Ciclo evolutivo de *T. cruzi*.



Los triatominos se infectan al ingerir sangre de mamíferos con tripomastigotes. (A) En el intestino medio del insecto, los parásitos se transforman a epimastigotes (B) y luego en el intestino posterior se desarrollan los tripomastigotes metacíclicos que se eliminan con las deyecciones del insecto (C) que atraviesan la piel por el sitio de la picadura o por las mucosas. Los tripomastigotes penetran a las células y se transforman en amastigotes, (D), que se multiplican y repletan la célula hasta romperla, saliendo a la circulación como tripomastigotes que invaden otros tejidos. (E&F). (Medical Microbiology, 1996)

Los triatominos se infectan al ingerir sangre de mamíferos que contienen tripomastigotes. En el intestino medio, los parásitos se multiplican por fisión binaria como epimastigotes y al cabo de quince a treinta días se desarrollan los tripomastigotes en el intestino posterior del insecto. Cuando el insecto infectado pica

al mamífero para alimentarse, emite deyecciones con tripomastigotes metacíclicos que atraviesan la piel por el sitio de la picadura o por las mucosas. Los tripomastigotes penetran a las células y se transforman en amastigotes, los cuales se multiplican por fisión binaria, repletan la célula hospedera que termina por estallar y liberar a la circulación tripomastigotes, diseminándose por todo el organismo y repiten muchas veces este ciclo. Finalmente, los tripomastigotes son ingeridos por los triatomas hematófagos (Atías, 1999).

Por lo tanto, en el huésped vertebrado constituido fundamentalmente por el hombre y los mamíferos el *T. cruzi* puede encontrarse bajo dos formas:

Tripomastigotes:

Son formas circulantes, extracelulares, presentes en la sangre del hombre y de los animales. Son de aspecto alargado formando una “C” ó una “S”, de 15 a 20 micrómetros de ancho, con un núcleo central, un kinetoplasto en el extremo posterior, de donde nace una delgada membrana ondulante que se extiende por todo el cuerpo para terminar en una prolongación por el extremo anterior del parásito como flagelo libre (Figura 2). Estas formas altamente móviles y que se encuentran en la circulación sanguínea, sobre todo en la infección aguda, no se multiplican (López, 1990; Atías, 1999).

Figura 2: Tripomastigote (Kt: kinetoplasto, N: núcleo)
(Rossi *et al.*, 2003)



Amastigotes:

En los tejidos de estos mismos huéspedes, se encuentran las formas inmóviles, sin membrana ondulante con flagelo no visible, ovoide o redonda con 4 a 6 micrómetros de diámetro, con un núcleo esférico y próximo al kinetoplasto (Figura 3). Estas formas de localización intracelular son encontradas en las células musculares, macrófagos, tejido nervioso, etc. Se multiplican por fisión binaria y por divisiones

sucesivas logran la invasión total y la posterior destrucción de la célula infectada que afectarán a nuevas células.

Figura 3: Amastigote (Kt: kinetoplasto, N: núcleo)

(Rossi *et al.*, 2003)



En el huésped invertebrado (Triatomínos) se puede observar tres formas importantes: Epimastigotes:

Ubicados en el intestino medio de los vectores, donde se multiplican por fisión binaria, presentan un cuerpo alargado de 10 a 15 micrómetros de largo y 1 a 2 micrómetros de ancho, a nivel del tercio medio del cuerpo se halla un núcleo y en el extremo anterior el kinetoplasto y el nacimiento de un flagelo de dirección anterior (Figura 4) (López, 1990).

Figura 4: Epimastigote (Kt: kinetoplasto, N: núcleo)

(Rossi *et al.*, 2003)



Esferomastigote:

De morfología similar al amastigote, excepto porque posee un flagelo libre y de mayor tamaño. Se le encuentra sólo en el lumen del tubo digestivo del vector (Triatomínos) (López, 1990; Arias, 2002).

Tripomastigote metacíclico:

Son formas alargadas, con membrana ondulante y flagelada. Se las define como forma infectante por la capacidad de atravesar la mucosa sana. La más expuesta es la mucosa palpebral. Estos son capaces de infectar a un nuevo huésped vertebrado y se encuentran en la ampolla rectal y en las heces del insecto, tiene las mismas características de los tripomastigotes circulantes del huésped vertebrado. Estas formas

pueden ser arrastradas involuntariamente con las manos al rascarse o refregar la zona de la picadura (Arias, 2002; López, 1990).

1.1.2 El vector (huésped intermediario)

Es un insecto hemíptero hematófago conocido comúnmente en Bolivia como vinchuca y en otros países como: uluchi, barbeiro, pito, chupón, chinche, hocicona (Arias, 2002; Noireau, 1999; Torrico *et al.*, 1999).

1.1.2.1 Taxonomía de los triatominos

Uno de los 29 órdenes de la clase Insecta es *Hemiptera*, compuesta por más de 23.000 especies distribuidas por todo el mundo (Noireau, 1999). En la tabla V se muestra la clasificación taxonómica de los triatominos.

Tabla V. Taxonomía propuesta por Rawlings N.D., Morton, F.R. & Barrett A.J. (2006)

Superreino	<i>Eukaryota</i>
Reino	<i>Animalia</i>
Subreino	<i>Metazoa</i>
Phylum	<i>Arthropoda</i>
Subphylum	<i>Hexapoda</i>
Superclase	<i>Hexapoda</i>
Clase	<i>Insecta</i>
Subclase	<i>Pterygota</i>
Superorden	<i>Exopterygota</i>
Orden	<i>Hemiptera</i>
Suborden	<i>Heteroptera</i>
Superfamilia	<i>Reduvioidea</i>
Familia	<i>Reduviidae</i>
Subfamilia	<i>Triatominae</i>
Género	<i>Triatoma</i>
Especie	<i>infestans</i>

1.1.2.2 Criterios de identificación

Los triatominos se diferencian de los demás hemípteros por poseer un rostro fino, corto y recto, para perforar la piel de los vertebrados (Noireau, 1999).

El tamaño de los adultos varía desde 5 hasta 45 mm. Las tres especies más importantes de *Triatominae* son *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma*. Se diferencian fácilmente unos de otros por la morfología general como ser el largo de la cabeza, posición y tamaño de las antenas, distribución de los colores, tamaño de los ojos, segmentos del rostro, etc. (Noireau, 1999).

1.1.2.3 Distribución geográfica

Se conocen más de 100 especies de triatominos capaces de albergar y transmitir el *T. cruzi* y evidentemente, las especies más importantes son aquellas que han logrado adaptarse y colonizar la vivienda humana convirtiéndose en domiciliarias (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).

Se considera que existen 6 especies, capaces de adaptarse y colonizar la casa del hombre con una significación epidemiológica en América del Sur: *T. infestans*, *T. brasiliensis*, *T. dimidiata*, *T. sordida*, *P. megistus* y *R. prolixus* (Noireau, 1999).

En Bolivia el *Triatoma infestans* constituye el vector más importante de la enfermedad de Chagas, esta especie, bien adaptada a convivir tanto al interior como al exterior de la vivienda humana es ampliamente conocida en los valles mesotérmicos del país (Torrico *et al.*, 1999).

En el Departamento de Tarija aproximadamente el 50% de las viviendas rurales están infestadas por el *Triatoma infestans* (Plan, 2006).

La segunda especie en importancia de triatominos descritos en Bolivia y con un valor vectorial limitado, corresponde a *Triatoma sordida*, que se encuentra también en la vivienda humana, su presencia ha sido reportada en la zona de los valles, pero con mayor frecuencia en las regiones de los llanos y el Chaco Boliviano (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).

1.1.2.4 Biología y ecología de los triatominos

- Ciclo de vida

Los triatominos tienen un ciclo de vida largo. La hembra adulta coloca aproximadamente entre 100 y 600 huevos en el curso de su vida adulta, estos miden de 2 a 3 mm, son inicialmente de color blanco y cambian a rosado cuando el embrión ha terminado su desarrollo (10 a 40 días). Una vez salida del huevo hasta llegar al estado adulto, la vinchuca pasa por cinco estadios ninfales en aproximadamente seis meses. Todos los estadios ninfales carecen de alas y al pasar de un estadio ninfal a otro la vinchuca pierde su cubierta quitinosa llamada exuvia. Una vinchuca adulta con alimento necesario vive un término medio de 3 a 12 meses (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).

- Comportamiento alimentario

Los triatominos tanto hembra como macho, de hábitos hematófagos y nocturnos en todos sus estadios ninfales y en adultos, producen una picadura generalmente indolora, poco irritante y con frecuencia defecan inmediatamente después de alimentarse. Durante el día se refugian en la profundidad de las grietas en busca de oscuridad (Arias, 2002; Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

Tienen dos mecanismos de dispersión: uno pasivo (transporte en ropa, equipaje) y otro activo terrestre y aéreo en los adultos alados (Noireau, 1999).

1.1.2.5 Relación vector-parásito

Los triatominos nacen libres de tripanosomas y por su característica hematófaga se infectan en cualquier momento de su desarrollo al succionar sangre infectada de mamíferos o del hombre (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999; Noireau, 1999).

Para ser un vector eficiente de *Trypanosoma cruzi*, una especie de *Triatominae* debe presentar las siguientes características (Noireau, 1999):

- Ser sensible a la infección: en *Rhodnius prolixus* se ha demostrado que la sensibilidad a la infección y su intensidad están bajo dependencia genética.
- Ser doméstica: la domesticación esta demostrada por la presencia en las casas, de triatomíneos adultos, ninfas, huevos y exuvias, significando el desarrollo completo del insecto dentro de la vivienda.
- Tener una tasa de reproducción alta que permite la formación de colonias grandes.
- Ser antropofílica, lo que significa que el insecto se alimenta preferentemente de huéspedes humanos.
- Presentar una tasa de infección por *Trypanosoma cruzi* alta y una tasa de metaciclologénesis alta (tasa de transformación de las formas epimastigotes a formas tripomastigotes metacíclicas) (Noireau, 1999).

1.1.2.6 Condiciones de la vivienda

En la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas humana, además de la presencia del agente infeccioso, del huésped susceptible y del vector, juegan un rol importante las condiciones de la vivienda humana, que permiten que el insecto vector pueda alojarse y cumplir su ciclo.

Está claramente demostrado que las viviendas precarias, construidas en base a cañahueca, maderá, adobe, paja, corteza de árboles y con presencia de corrales, gallineros, conejeras, etc. en el peridomicilio reúnen las condiciones ideales para que las vinchucas aniden en las grietas, huecos y escondrijos (Plan, 2006).

1.1.3 Huésped o reservorio

Originalmente esta enfermedad era estrictamente una zoonosis que involucraba a numerosos triatomíneos y mamíferos silvestres. En su hábitat natural el hombre y los animales domésticos estaban ausentes (Torrico *et al.*, 1999; Atías, 1999).

1.1.3.1 Reservorio silvestre

Más de 200 especies de animales salvajes como armadillos, comadrejas, monos, murciélagos, roedores, etc. fueron reportados como infectados con *Trypanosoma cruzi*, constituyendo de esta manera el reservorio silvestre (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

1.1.3.2 Reservorio doméstico

Ciertos animales como perros, gatos, conejos, cuices, constituyen los principales reservorios domésticos. Otros mamíferos de gran tamaño como los puercos, cabras, y el ganado vacuno entre otros, pueden participar como reservorio con menor frecuencia (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

1.1.3.3 Importancia de las aves

Tanto las aves de corral como las aves de vida libre y silvestre, si bien, participan en la ecología de la enfermedad de Chagas, participan fundamentalmente como fuente de alimento para un gran número de triatomíneos ya que son naturalmente refractarias a la infección por el *T. cruzi* (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).

También las aves participan activamente en el transporte pasivo de huevos o ninfas de triatomíneos (Noireau, 1999).

1.2 Epidemiología

1.2.1 Situación Epidemiológica de la enfermedad de Chagas

La infección humana por *Trypanosoma cruzi* constituye uno de los principales problemas de salud pública en muchos países del continente Americano, en especial los países latinoamericanos (Atías, 1999). Los vectores están ampliamente distribuidos, desde el sur de EE.UU. hasta Argentina cubriendo América Central y del Sur (Noireau, 1999).

Cabe destacar que la infección por *Trypanosoma cruzi*, o Tripanosomiasis Americana, es una parasitosis endémica en amplias regiones de América Central y del

Sur donde afectaría cerca de 18 millones de personas y donde 90 millones se encuentran en riesgo de adquirir la infección (Ministerio de Salud y Previsión Social, 2000).

1.2.2 Situación Epidemiológica en Bolivia

En Bolivia la enfermedad de Chagas abarca extensas áreas geográficas, entre ellas, los valles andinos y el Chaco son las más infestadas. El 55% del territorio es considerado como área endémica. Sólo las zonas altas, superiores a los 3.500 m.s.n.m., y los llanos tropicales con temperaturas muy altas y húmedas, serían una barrera natural (Noireau, 1999), aunque últimamente se pudo evidenciar que el *Triatoma infestans* se está adaptando a mayores alturas, habiéndose encontrado a 3950 m.s.n.m.. Otra especie importante es el *Triatoma sordida*, considerado como el segundo triatomino en importancia epidemiológica con mayor presencia en el oriente y en especial en el peridomicilio (corrales, gallineros, conejeras, etc.) (Ministerio de Salud y Previsión Social 2000).

Actualmente la infección por *T. cruzi* esta reconocida como uno de los mayores problemas de Salud Pública y de extrema gravedad en Bolivia, estimándose que cerca al 20% de la población estaría infectada y más de 3.5 millones de bolivianos en riesgo de contraer la infección (Noireau, 1999). La infección por el *Trypanosoma cruzi* en Bolivia, es considerada como una de las principales endemias transmitidas por vectores y que la dispersión del principal vector *Triatoma infestans* comúnmente conocido como vinchuca abarca seis de los nueve departamentos en poblaciones que se encuentran entre los 300 y 3500 m.s.n.m. (Ministerio de Salud y Previsión Social, 2000).

1.2.3 Situación Epidemiológica en el Departamento de Tarija

La enfermedad de Chagas esta distribuida en casi todo el territorio del departamento de Tarija debido a la presencia del vector *Triatoma infestans* y las condiciones climáticas favorables existentes para su desarrollo (anexo 1).

Según el SEDES de Tarija (Servicio Departamental de Salud) los resultados de la evaluación entomológica sobre el *T. infestans* en el departamento, muestran que el índice de infestación intradomicilio es de 9,6% y el índice de infestación peridomicilio de 4,7% correspondientes a los meses de febrero a julio del 2005 (anexos 2, 3). En la gestión 2004 el índice tripano-triatomino (TT) fue de 2,8% (anexo 4) y de 9.0% para la gestión 2005 (SEDES-Tarija, 2005) (anexo 5).

En trabajos y estudios realizados en el hospital regional San Juan de Dios de la ciudad de Tarija, de 2000 a 2002 se estableció una prevalencia del 40,6% para la infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres embarazadas donde la transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi* alcanzó una prevalencia del 10,7% en niños que nacieron de madres seropositivas (Tabla VI) (Jijena *et al.*, 2003).

Tabla VI. Índice de transmisión vertical en el Hospital de Tarija

Gestión	Número de partos HAI (+)	Recién nacidos Chagas(+)	Índice de transmisión vertical
2000	263	23	8,70%
2001	200	33	16,50%
2002	324	23	7%

En un estudio serológico efectuado en la localidad de San Lorenzo (Tarija) en 1996, sobre un total de 380 niños de entre 5 y 15 años estudiados, el 35,5% presentó serología positiva para la enfermedad de Chagas. La prevalencia en el grupo etáreo de 5 años fue de 47,1 % (Torrico *et al.*, 1999).

1.2.4 Situación Epidemiológica en la Provincia Gran Chaco

En la Provincia Gran Chaco según los informes de la evaluación entomológica sobre *T. infestans* (febrero a julio de 2005), el índice de infestación intradomicilio es de 25% y el índice de infestación del peridomicilio es de 7.8%. El índice de infección

natural tripano-triatomino para la gestión 2004 fue de 7,1% y de 20.4% para la gestión 2005 (SEDES – Tarija, 2004 - 2005) (anexos 2-5).

En cuanto a infecciones humanas se cuenta con estudios realizados en dos de las tres secciones en que esta dividida la provincia, Yacuiba que pertenece a la primera sección y Villamontes a la tercera sección; estos estudios se realizaron solamente en las capitales de cada sección, sin tomar en cuenta el área rural.

Es así que en un estudio preliminar realizado por un equipo de INLASA-IRD durante los meses de marzo y abril del año 2002; sobre la prevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada en el momento del parto, realizado en los hospitales de Yacuiba y Villa Montes, la seroprevalencia de la infección por *T. cruzi* fue de 53.4% y 54.2% respectivamente (Brutus *et al.*, 2002).

1.2.5 Situación Epidemiológica en el Municipio de Caraparí

La segunda sección de la provincia Gran Chaco, que comprende el Municipio de Caraparí, cuenta con 37 comunidades (INE, 2001). La mayoría son pequeñas y tienen un número reducido de familias. El desarrollo de nuevas comunidades alrededor de las empresas petroleras que operan en el Municipio ha dado lugar al origen de nuevos asentamientos que luego de un tiempo se transformaron en comunidades, donde en estos casos, el hacinamiento de viviendas construidas con condiciones desfavorables, favorecen ampliamente la transmisión vectorial.

El SEDES Tarija (Servicio Departamental de Salud) ha logrado el rociado de 11.014 casas en el distrito IV que incluye el Municipio de Caraparí, en las gestiones 2000 y 2001. La tasa de infestación por *Triatoma infestans* antes de las actividades de rociado de casas era de 87% en el Municipio, siendo la tasa de infestación de 3,0% posterior al rociado en todo el departamento (SEDES Tarija, 2002). El resultado general de la evaluación entomológica post-rociado del Municipio correspondiente a la gestión 2005 muestra que los indicadores de infestación intradomicilio fue de 21,2% y peridomicilio de 8,3% (SEDES Tarija, 2006). El índice de infección natural

tripano - triatomino en la gestión 2004 fue de 1,6% y de 6,8% para la gestión 2005 (SEDES Tarija, 2005) (anexos 2-5).

1.3 Epidemiología del Chagas Congénito

El índice de prevalencia de la infección chagásica en mujeres gestantes fue referido por numerosos autores, la misma generalmente varía de acuerdo a la región geográfica y a las condiciones socioeconómicas de los grupos estudiados (Freilij *et al.*, 1994).

La tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas tiene una gran variabilidad en países vecinos como se muestra en la tabla VII (Mollinedo *et al.*, 2005).

Tabla VII. Tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en países sud americanos

País	Tasa TV de la enfermedad de Chagas
Chile	2,1 a 28,2 %
Argentina	0,5 a 10,4 %
Uruguay	0,5 a 4,0 %
Paraguay	10%

TV: Transmisión vertical

La incidencia de casos congénitos (ICC) en toda la población de neonatos depende de la proporción de madres seropositivas en toda la población (Tabla VIII).

Tabla VIII. Prevalencia en mujeres embarazadas e incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en Bolivia

Año	Muestra	Prevalencia en madres	Métodos de diagnóstico (CC)	Tasa de TV (Madres +)	Incidencia CC (Madres + y -)
1991 ^(*)	760 (<2500g)	54%	Histopatología y Strout	18,5%	10,0%
1992-1994 ^(**)	1606	27,60%	Microhematocrito y Hemocultivo	4,9%	1,3%
1999 - 2001 ^(**)	3879	17,3%	Microhematocrito y Hemocultivo	5,9%	1,0%
2000-2002 ^(***)	5143	40,4%	Microhematocrito	10,7%	4,3%

(*): Azogue & Darras, 1991; (**): Torrico *et al.*, 2004; (***): Jijena *et al.*, 2003, TV: Transmisión vertical; CC: Chagas Congénito

Un estudio sobre la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en la ciudad de Santa Cruz-Bolivia (1988 a 1989) mostró una elevada frecuencia en una población sesgada. La proporción de recién nacidos con bajo peso al nacer (menor a 2500 g) congénitamente infectados fue del 18,5% tomando en cuenta solo a niños de madres con serología positiva (Azogue *et al.*, 1991).

La mayoría de las embarazadas infectadas no presentan síntomas o signos atribuibles a la infección por *T. cruzi*. La ausencia de manifestaciones clínicas y electrocardiográficas se deberían a que la edad de mayor fertilidad es inferior a los 30 años, mientras que la aparición de los trastornos clínicos de la enfermedad de Chagas se manifiestan después de los 40 años (Freilij *et al.*, 1994).

1.4 Modalidades de transmisión

En las zonas rurales de América Latina, la infección se transmite principalmente por vía vectorial, en cambio, en las ciudades generalmente libres de vectores, el flagelado es transmitido por transfusión de sangre entre otras. La transmisión por vía vertical se observa tanto en las zonas rurales como en las ciudades. Existen formas de transmisión menos frecuentes: por vía oral, por la leche materna, por accidente de laboratorio o transplante de órganos (Noireau, 1999).

La importancia de cada una de ellas varía de acuerdo al contexto urbano, rural, periurbano, socioeconómico y ocupacional en que se desarrollan las actividades de la población en riesgo (Torrico *et al.*, 1999).

1.4.1 Transmisión por el insecto vector (vía vectorial)

La transmisión vectorial se produce por la introducción de los tripomastigotes metacíclicos infectantes, presentes en las heces de las vinchucas y que ésta deposita sobre la piel y las mucosas del humano, o de los animales inmediatamente después de absorber la sangre (López – Antuñano, 1997).

El huésped humano se contamina cuando frota las heces contaminadas del insecto en la herida causada por la picadura, en la conjuntiva, en las mucosas o excoriaciones de la piel (López – Antuñano, 1997).

La tasa de transmisión de *T. cruzi* por los triatominos depende de varios factores inherentes al insecto vector. (Noireau, 1999). Entre ellos, los más importantes son:

- El grado de adaptación a la vivienda humana, su densidad poblacional, hábitos alimenticios (los que presentan un alto nivel de antropofilia son mejores vectores).
- Su longevidad y sensibilidad a la infección (grado de infección y metaciclogénesis).
- Su proceso de defecación.
- Factores relacionados a los huéspedes reservorios, entre ellos la susceptibilidad a la infección.
- La cepa de *T. cruzi*.
- La frecuencia de picaduras: algunos modelos matemáticos concluyeron que entre 1000 y 2500 contactos infecciosos serían necesarios para producir una infección en un individuo joven y sensible (Noireau, 1999).

En Bolivia, *T. infestans* es la única especie de *Triatominae* que desempeña un papel efectivo en la transmisión de *T. cruzi* al humano en áreas rurales de los valles andinos (Noireau, 1999).

1.4.2 Transmisión por transfusión de sangre

La infección ocurre cuando se ha transfundido sangre total, plasma, concentrado de hemáties u otros derivados de la sangre, ya que el *T. cruzi* (Noireau, 1999), mantiene su vitalidad a pesar de la temperatura de refrigeración, por el lapso de dos meses (Atías, 1999).

Está relacionada al grado de control de los bancos de sangre que aseguren un buen diagnóstico pretransfusional. Se considera que el porcentaje de donadores chagásicos oscila entre 0.5 y 2% en las importantes ciudades de América Latina, alcanzando más del 50% en regiones de mayor endemicidad. El riesgo calculado de que una persona contraiga la infección al recibir una única transfusión de sangre “chagásica” es de 12 a 20% incrementándose el riesgo con el número de transfusiones (Noireau, 1999).

En Bolivia, un estudio realizado en Santa Cruz y publicado por el Boletín Científico del CENETROP en 1993, mostró que el 62.1% de los donadores de sangre eran seropositivos. En la misma ciudad de Santa Cruz, otro estudio mostró que de 69 receptores con serología negativa, 40 personas recibieron sangre de donadores seropositivos de los cuales 18 personas (47%) presentaron parasitología positiva post-transfusional (Torrico *et al.*, 1999).

Según la Revista Médica del Colegio Médico de Tarija (2001), en un estudio realizado sobre la “seroprevalencia en donantes de sangre”, se muestra que alcanzó el 38% para la enfermedad de Chagas.

1.4.3 Transmisión por vía congénita

Existen pruebas cada vez más evidentes que confirman que la enfermedad de Chagas congénita está más difundida que lo que se creía anteriormente. La transmisión no se limita a las zonas rurales, sino que ocurre también en las ciudades donde, si bien no existen vectores de transmisión, ha habido una considerable corriente migratoria de

pobladores infectados provenientes de zonas rurales, que terminan urbanizando la enfermedad (Barbieri *et al.*, 2003; Lorca, 2001a).

La transmisión transplacentaria al feto en formación, se puede producir en cualquier etapa de la infección materna, en embarazos sucesivos, gemelares, y generalmente se producen fetopatías pero no abortos. Sin embargo, a pesar de que probablemente la infección transplacentaria del *Trypanosoma cruzi* presenta una frecuencia alta, hasta la fecha en los países endémicos se han implementado pocos sistemas de intervención sobre este mecanismo (Lorca, 2001a).

1.4.4 Otras formas de transmisión

En general carecen de importancia epidemiológica y resultan, más bien, formas casuales de transmisión (Noireau, 1999), entre ellas se citan:

- Accidente de laboratorio o prestación médica. Documentados en varios países y que ocurrieron a investigadores que manipulaban a los insectos vectores o a los mismos parásitos (Torrico *et al.*, 1999) ya sea a través de cultivos o por inoculación de sangre de animales o humanos infectados (Noireau, 1999).
- Transmisión por trasplante de órganos. Este mecanismo ciertamente va aumentando en importancia en la medida en que aumenta la capacidad técnica para realizar trasplantes y no se efectúa un control serológico sistemático a los donantes sobre esta enfermedad.
- La transmisión por la leche materna es muy improbable. Existen opiniones discrepantes a cerca de la posibilidad de esta forma de transmisión y si ella ocurre es ciertamente una forma excepcional (Medina-Lopes, 1988; Bittencourt, 2000).
- Contaminación oral, por alimentos contaminados por secreciones de insectos. Ocurre muy frecuentemente en el ciclo silvestre, que un mamífero se contamine por la ingestión de otros mamíferos menores parasitados por *T. cruzi* y también por la ingestión de triatominos infectados (Noireau, 1999). Se observó la aparición de un brote de enfermedad de Chagas en el estado de

Santa Catarina, sur de Brasil, en el cual numerosas personas estuvieron expuestas al beber zumo de caña contaminado por *Trypanosoma cruzi*. La peculiaridad del brote es la transmisión del agente por vía digestiva. En la preparación de la referida bebida, las vinchucas contenidas en las cañas, y/o las heces de las mismas, contaminaron el producto final consumido por numerosas personas (Medina *et al.*, 2005).

1.5 Fases evolutivas y manifestaciones clínicas

La descripción de las fases evolutivas consignan los casos de infección por el insecto vector. De forma típica, la infección humana por *T. cruzi* tiene un periodo de incubación de cuatro a diez días, generalmente asintomático. Luego la infección puede pasar a una fase aguda corta seguida de la fase crónica de larga duración (Noireau, 1999).

1.5.1 Fase aguda

Durante esta fase que dura de dos a cuatro meses los síntomas pueden ser muy leves y atípicos, razón por la cual la enfermedad con frecuencia no se detecta. En esta fase se estima que se diagnostica solo el 1 al 2% de todos los pacientes aunque por lo general el paciente presenta una parasitemia relativamente alta. La fase aguda puede presentarse a cualquier edad pero los casos reconocidos se detectan generalmente en niños menores de 10 años. A menudo existe una pequeña lesión llamada chagoma en el punto de entrada del parásito. Si esta a nivel de la conjuntiva del ojo puede producirse un edema ocular unilateral muy típico llamado signo de Romaña (Noireau, 1999).

Los síntomas incluyen fiebre que puede ser continua, recurrente, malestar, linfadenitis, hepatomegalia-esplenomegalia moderadas, edema generalizado, anorexia, diarrea y vómitos. Hasta el 30% de los casos agudos tienen anormalidades a nivel del corazón, electrocardiográficas y/o radiológicas, (Revista Argentina de Cardiología, 2002), con infiltrado linfocitario difuso en miocardio, edema intersticial evidente, fibras miocárdicas parasitadas con amastigotes, también puede

haber pericarditis con dilatación cardíaca, líquido pericárdico xantocrómico y lesión del músculo contráctil (Torrico *et al.*, 1999).

En niños menores de 2 años puede ocurrir una meningo-encefalitis cuya mortalidad puede llegar hasta un 50%, sin embargo, la tasa de mortalidad global durante la fase aguda alcanza un 5 a 10% (Noireau, 1999).

Un estudio realizado en Bolivia sobre 30 niños mostró que la fase aguda se manifiesta con las siguientes formas predominantes: sintomatología cardiovascular (54%), meningo-encefálica (11%), respiratoria (9%), forma edematosa (9%) y otros aspectos clínicos (17%) (Noireau, 1999).

1.5.2 Fase crónica

Existen dos formas de fases crónicas: crónica indeterminada y crónica sintomática. La forma indeterminada se desarrolla en un 70% de la población infectada. Se caracteriza por la ausencia de daños aparentes y ausencia de signos, permitiendo que el paciente desarrolle su vida sin consecuencias secundarias a la enfermedad de Chagas.

1.5.2.1 Forma crónica indeterminada

Esta fase comienza aproximadamente después de ocho a diez semanas de la fase aguda, haya habido o no manifestaciones clínicas y puede durar muchos años o ser indefinida. Se caracteriza por la ausencia de síntomas. La serología queda positiva y con baja parasitemia. El enfermo tiene plena capacidad para realizar actividades físicas y sus electrocardiogramas y radiografía de tórax son normales. Durante esta etapa, la mayoría de los pacientes no tiene conciencia de estar infectados con *T. cruzi*. Los pacientes en esta fase se constituyen en un importante reservorio de la infección y contribuyen a mantener el ciclo vital del parásito (Noireau, 1999).

1.5.2.2 Forma crónica sintomática

La presentación crónica sintomática aparece en forma habitual después de diez o más años de la primoinfección. Se caracteriza por el daño irreversible, debido a la penetración y multiplicación de los parásitos en las células de los órganos vitales

(Atías, 1999). Los síntomas crónicos en adultos son el resultado de arritmias y dilatación del corazón, esófago y colon (Barrett *et al.*, 2003). También se ha descrito el crecimiento anormal del hígado, intestino delgado, uréteres y vejiga (Revista Argentina de Cardiología, 2002).

a) Cardiopatía Chagásica Crónica

Se caracteriza por una reducida parasitemia, es detectada después de 10 a 20 años de la infección inicial (Barrett *et al.*, 2003). Se estima que alrededor del 30% de los infectados chagásicos sufren el compromiso cardiaco en la fase crónica de la enfermedad (Atías, 1999; Barrett *et al.*, 2003).

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de daño del miocardio, provocando arritmia e insuficiencia cardiaca. Los síntomas más frecuentes son: palpitaciones, mareos, síncope, disnea de esfuerzo, edema, y dolor precordial. El electrocardiograma detecta trastornos de ritmo y bloqueo de la conducción. La fibrilación ventricular es probablemente el mecanismo más frecuente de muerte súbita en pacientes chagásicos crónicos (Barrett *et al.*, 2003), los cuales ocasionalmente no presentan síntomas previos.

Los pacientes con daño severo del miocardio desarrollan enorme aumento de tamaño del músculo cardiaco, insuficiencia cardiaca y fenómenos de tromboembolismo (Atías, 1999; Barrett *et al.*, 2003).

b) Formas digestivas

Una porción no determinada de enfermos chagásicos desarrolla trastornos del tubo digestivo, pudiendo ser dañado a distintos niveles. Los tejidos más afectados son el esófago, con una dilatación progresiva (megaesófago) acompañada de disfagia, regurgitación, hipersalivación y dolor; el colon (megacolon) con perturbaciones peristálticas que se manifiestan por dolor abdominal, estreñimiento progresivo, meteorismo y fecalomas por retención de materia fecal durante mucho tiempo. (Atías, 1999; Barrett *et al.*, 2003).

c) Formas neurológicas

La neuropatía chagásica presenta una destrucción neuronal que afecta al sistema nervioso central, periférico y autónomo. Según la localización de las lesiones puede ser causa de parestesias, perturbación funcional del cerebelo, convulsiones y anormalidades psiquiátricas (Noireau, 1999).

1.6 Anatomía patológica

1.6.1 Fase aguda

En el periodo agudo de la enfermedad, el proceso inflamatorio, la invasión del parásito y la respuesta local, generan importante lisis celular tanto del retículo endotelial como del tejido muscular cardíaco y esquelético, constituyéndose en la base de las manifestaciones agudas de la enfermedad de Chagas (Noireau, 1999; Torrico *et al.*, 1999).

Existe lesión directa por el *T. cruzi* (observada sobre todo en esta fase) por penetración y proliferación del parásito dentro de la célula blanco con efecto citopático directo produciendo una lisis celular intensa (Noireau, 1999; Torrico *et al.*, 1999).

1.6.2 Fase crónica

Los aspectos histopatológicos son muy diferentes a los observados en la fase aguda. Los parásitos son escasos (Noireau, 1999).

a) Cardiopatía crónica

A nivel cardíaco, la lesión fundamental es la miocardiopatía chagásica crónica, se observa hipertrofia del miocardio y dilatación del corazón, además de áreas de fibrosis (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).

Se admite, en la patogenia de la cardiopatía crónica, un mecanismo multifactorial (Noireau, 1999; Torrico *et al.*, 1999):

- Pérdida del control autónomo del corazón por la destrucción selectiva de las neuronas parasimpáticas.

- Destrucción directa del tejido por *T. cruzi* (parasitismo de los tejidos).
- Reacciones inmunes anti-corazón por mediación celular y/o humoral (Noireau, 1999).

b) Visceropatía chagásica

Aunque las alteraciones pueden afectar cualquier porción del tubo digestivo, son predominantes en el esófago y colon. La dilatación de los segmentos digestivos es debida a una degeneración de las neuronas de los plexos mioentéricos (Noireau, 1999).

1.7 Enfermedad de Chagas en el embarazo

La transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* puede ocurrir cuando la mujer embarazada es portadora de la enfermedad de Chagas, siendo más frecuente durante la fase aguda como consecuencia de alta parasitemia.

La prevalencia de la enfermedad en gestantes varía considerablemente de una región a otra, oscilando entre un 2,7% (Santiago de Chile) hasta un 52% (Chaco-Argentina) (Arias, 2002).

En zona de endemia, las fases agudas se encuentran frecuentemente durante la infancia, por lo tanto estas formas son raras en la mujer en edad fértil. La fase crónica no parece complicarse durante el embarazo, aunque los estudios que han sido realizados sobre este tema son escasos. La parasitemia periférica parece aumentar durante el embarazo y particularmente a lo largo del tercer trimestre. En la gravidez ocurre una modificación de la inmunidad mediada por células, las gestantes se tornan más susceptibles a la reactivación de la enfermedad y de otras infecciones. Se desconoce los efectos de este incremento de parásitos sobre el curso de la enfermedad de Chagas y sobre la incidencia de los casos de Chagas congénito (Szarfman *et al.*, 1975; Storni & Bolsi 1979; Menezes, 1992).

1.8 Chagas congénito

1.8.1 Definición

Consenso de los criterios para considerar un caso congénito de la enfermedad de Chagas (Carlier & Torrico, 2003):

- a) Recién nacido de madre con serología positiva para *T. cruzi*
- b) Parásitos identificados al nacimiento
- c) Parásitos ó anticuerpos específicos no maternos, detectados después del nacimiento descartando posible transmisión por vía transfusional y vectorial (como ser niños que viven en áreas geográficas con transmisión vectorial).

Se desconocen los factores que condicionan la infección transplacentaria, pero según el trabajo de Streiger (1976 – 1991) se corrobora que la mujer embarazada infectada con *T. cruzi* no transmite indefectiblemente la infección a toda su descendencia. El diagnóstico de infección chagásica en la embarazada es requisito previo para la sospecha de infección potencial del feto o del recién nacido. Es indispensable su seguimiento hasta descartar la infección o confirmarla, tarea que atañe especialmente al equipo de salud materno – infantil. (Streiger *et al.*, 1995).

En algunos países del cono sur la transmisión vertical ha tomado importancia en salud pública frente a la transmisión vectorial, particularmente en regiones donde se logró un aceptable nivel de control de la infestación domiciliaria por vectores y el control de la sangre a transfundir (Zaidenberg, 1999). El número de casos de infección congénita en relación al número de madres chagásicas en algunas ciudades del cono Sur, tiene amplia variación: 1% en Brasil, de 2 a 12% en Argentina, Bolivia, Chile y Paraguay, variaciones que probablemente se deben a los diferentes métodos usados para la detección de casos congénitos y/o a las posibles diferentes características de la infección parasitaria, diferencias inmunológicas, estado genético y nutricional de la madre sin dejar de lado la situación epidemiológica específica de cada ciudad o país (Carlier & Torrico, 2003).

En 1972, Bittencourt consideraba que la enfermedad de Chagas era una causa de aborto en el segundo trimestre del embarazo que incrementaba el riesgo de prematuridad (Bittencourt *et al.*, 1972; Bittencourt & Barbosa, 1972a). Esto fue posteriormente rebatido por diversos estudios de Votta en 1982 y de la misma Bittencourt en 1984 que no encontraron diferencias entre las tasas de aborto y prematuridad en madres infectadas y no infectadas por *T. cruzi* (Freilij *et al.*, 1994).

1.8.2 Fisiopatogenia

Son pocos los casos de infección materna aguda durante el embarazo, que han sido publicados por Medina López en 1983 y Assini en 1970 (Freilij, 1994).

Para que se produzca una infección transplacentaria debe existir parasitemia en la madre. El *T. cruzi* en el huésped produce una infección persistente, por lo cual este parásito pueda hallarse en la sangre periférica tanto en la fase aguda como en la fase crónica, pero más frecuentemente en la primera. Una madre gestante con parasitemia circulante puede transmitir la infección a uno o más de sus embarazos en cualquiera de estas dos fases, sin embargo, debido a que en la fase aguda la parasitemia es intensa el riesgo de transmisión es mayor. (Freilij *et al.*, 1994).

La gestación modifica o deprime la respuesta inmunológica frente a la infección por *T. cruzi*, permitiendo un aumento de la replicación del *T. cruzi* con lógica reactivación de la enfermedad de Chagas (Storni & Bolsi, 1979; Menezes, 1992).

El *T. cruzi* alcanza al producto de la concepción por vía sanguínea luego de su pasaje por mecanismo activo a través de la placenta. En las células de Hofbauer (célula cromófila grande de las vellosidades coriónicas probablemente relacionadas con el retículo endotelial) el tripomastigote se transforma en amastigote, que se multiplica hasta ser liberado nuevamente como tripomastigote. Estas formas atraviesan el trofoblasto produciendo la infección del embrión o feto. La misma puede ocurrir aún antes del 4^{to} mes de gestación cuando el epitelio trofoblástico presenta mayor desarrollo (Freilij *et al.*, 1994).

Según Freilij *et al.*, (1994), Bittencourt realizó un trabajo en 1984 donde se comprobó una relación directa entre el compromiso inflamatorio de la placenta y el grado de afectación del recién nacido, aunque como hecho llamativo en el trabajo realizado por Rassi en 1958, se hallaron placentas parasitadas sin infección en los neonatos (Freilij *et al.*, 1994).

1.8.3 Patología

El estudio de la anatomía patológica de la infección congénita comprende la pesquisa de alteraciones a nivel de la placenta y del producto de la gestación (Freilij *et al.*, 1994).

En los trabajos realizados por Votta en 1982, el parasitismo placentario no necesariamente tendría una estricta correlación con la infección fetal, dado que se observaron casos de enfermedad de Chagas congénita sin el hallazgo histológico del *T. cruzi* en la placenta y a la inversa como demostró Howard en 1962, puede existir anidación placentaria sin infección fetal (Freilij *et al.*, 1994).

La histopatología placentaria en los casos de infección congénita de Chagas mostró focos de inflamación coriónica y edema de cordón. Otras observaciones no evidenciaron lesiones a nivel de las vellosidades o intervallosidades, sugiriendo que la transferencia materno - fetal del parásito ocurre por una ruta coriónica (Carlier & Torrico, 2003).

Las lesiones patológicas fetales, fueron evidenciadas en los casos severos con fallecimiento en tiempos variables luego del nacimiento y por el estudio de los mortinatos y abortos en los trabajos realizados por Bittencourt en 1975 (Bittencourt, 1976).

El hígado frecuentemente presenta amplias áreas de necrosis; el compromiso cardíaco se manifiesta con edema y destrucción fibrilar. A nivel del sistema nervioso central se ha observado infiltrado mononuclear. En el tracto digestivo se producen focos inflamatorios a nivel del músculo liso con la consecuente presencia de mega vísceras secundaria a la destrucción neuronal. Presencia de granulomas subepidérmicos con

intensa vasculitis, además de, intensa inflamación y necrosis con importante parasitismo del músculo esquelético (Freilij *et al.*, 1994).

1.8.4 Clínica en el recién nacido

El cuadro clínico de los recién nacidos con enfermedad de Chagas congénito puede clasificarse en asintomático y sintomático, dividiéndose estos últimos en precoces y tardíos dependiendo de la aparición de signos y síntomas antes o después de los 30 días de edad (Freilij *et al.*, 1994).

Más de un 50% de los recién nacidos chagásicos son asintomáticos, aún con parasitemia elevada (Chagas congénito, estrategias de diagnóstico y control, 2004).

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente. Desde niños prematuros con importante sintomatología y elevada mortalidad hasta neonatos a término completamente asintomáticos (Bittencourt, 1976; Freilij *et al.*, 2002). Esta variabilidad fue estudiada por Moya en 1983 y Storino en 1986, involucrando áreas endémicas y no endémicas contemplando la diferencia de cepas de parásitos, estado nutricional e inmunológico de la madre y otras situaciones que estarían ligadas a los mecanismos de transmisión en el momento de la gestación (Freilij *et al.*, 1994).

Los niños pueden presentar compromiso inespecífico del estado general, hipotonía muscular, fiebre, y frecuentemente hepatoesplenomegalia. En casos aislados se observan cuadros de insuficiencia cardíaca y más rara vez de meningoencefalitis con crisis convulsivas. Pehrson en 1982 y Moya en 1984 describieron calcificaciones cerebrales en el 30% de los infectados y el nacimiento de niños con signos de daño temprano como la microcefalia (Freilij *et al.*, 1994).

Según Freilij *et al.* (1994), estudios de Saleme en 1971 en Tucumán detectaron una alta incidencia de niños prematuros con cuadro clínico caracterizado por hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis, anemia, hiperbilirrubinemia, infecciones asociadas y elevada mortalidad.

En la Maternidad Germán Urquidi de Cochabamba, de 23 casos de Chagas congénito el 47,8% presentaron hepatomegalia, 47,8% bajo peso y un 20,1% fueron asintomáticos (Torríco *et al.*, 1999).

En los trabajos realizados por Marchese en 1982 y Moya en 1983, en la mayoría de los niños con enfermedad de Chagas congénito el electrocardiograma y la radiografía de tórax no mostraron alteraciones (Freilij *et al.*, 1994).

1.9 Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

El diagnóstico debe fundamentarse en antecedentes epidemiológicos y clínicos. Entre los primeros, es importante conocer la procedencia del paciente, tanto actual como del pasado, puesto que las manifestaciones de la etapa crónica tardan años en aparecer. El diagnóstico de la infección por *T. cruzi* o enfermedad de Chagas tiene características especiales, de acuerdo a la fase en la que se encuentra la enfermedad.

En principio, se considera que en la fase aguda el diagnóstico se basa en la demostración de la presencia del parásito en sangre. En esta fase los exámenes son casi siempre positivos. El parásito puede demostrarse de diferentes maneras, incluyendo el examen microscópico de sangre, el cultivo del parásito o mediante PCR. Durante la fase crónica de la enfermedad la cantidad de parásitos es muy baja e incluso ausente. Por lo tanto, la detección de anticuerpos circulantes ha sido el método más utilizado para su diagnóstico. Existen muchas técnicas para determinar la presencia de anticuerpos en suero (Atías, 1999; Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

1.9.1 Diagnóstico parasitológico

Son técnicas que ponen en evidencia al parásito circulante en sangre periférica. Esta detección es relativamente fácil en la fase aguda de la enfermedad, en la cual la parasitemia es elevada, pero se hace difícil y a veces imposible, en la fase crónica, donde la bajísima parasitemia contrasta con la presencia de altos niveles de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* (Torríco *et al.*, 1999).

En la tabla IX se muestra la sensibilidad de diferentes pruebas laboratoriales parasitológicas en el diagnóstico tanto de la fase aguda como crónica de la infección (Torrico *et al.*, 1999):

Tabla IX. Sensibilidad comparada de varios métodos de diagnóstico parasitológico de la enfermedad de Chagas

MÉTODOS	SENSIBILIDAD	
	Fase aguda	Fase crónica
DIRECTOS		
Extendido	<60 %	<10 %
Gota Gruesa	<70 %	<10 %
Examen a fresco	80 – 90 %	<10 %
Strout	90 – 100 %	<10 %
Micrométodo	90 – 100 %	<10 %
INDIRECTOS		
Xenodiagnóstico	95 – 100 %	20 – 50 %
Hemocultivo	95 – 100 %	40 – 50 %

1.9.1.1 Métodos parasitológicos directos poco utilizados actualmente

Estos métodos muy utilizados en el pasado para realizar el diagnóstico parasitológico en general, actualmente tienen poca utilidad para el diagnóstico de Chagas.

- Examen de gota fresca

Consiste en reconocer el parásito en una gota de sangre, obtenida por punción del pulpejo del dedo o de sangre venosa (con anticoagulante). Esta gota es colocada entre porta y cubreobjetos y es observada al microscopio, donde por el aspecto característico de los tripomastigotes y su movimiento es identificado. Esta identificación es más sencilla si se trata de un paciente con alta parasitemia,

debiéndose hacer una observación metódica antes de informar la negatividad. La sensibilidad de este método alcanza al 92% cuando el operador emplea 45 minutos de lectura en el microscopio (Freilij *et al.*, 1983; Moya *et al.*, 1989).

- Gota gruesa

Se deposita una gota de sangre del pulpejo del dedo sobre un portaobjetos. Se procede a la desfibrinización con la ayuda de otro portaobjetos rotándolo hasta cubrir una superficie del tamaño de 1,5 cm. Se deja secar a temperatura ambiente por 12 horas aproximadamente. Temperaturas muy calientes puede producir la fijación de los eritrocitos y afectar la correcta deshemoglobinización.

Se procede a la lisis de los glóbulos rojos con ayuda de agua hipotónica a pH de 7.3, quedando solamente los parásitos y los glóbulos blancos que pueden ser observados al microscopio. Si es demasiado gruesa, la película se puede desprender del portaobjetos.

Permite encontrar los parásitos con mayor rapidez aún si ellos son poco numerosos en la sangre. La gota gruesa es una técnica de diagnóstico parasitológico que solamente debe ser utilizada cuando se sospecha una enfermedad de Chagas en fase aguda y aún en esta situación se ha descrito una sensibilidad de 47 a 50%, por lo que se recomienda en estos casos realizar exámenes repetidos durante varios días (Mercado *et al.*, 1999; Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999).

Tanto la gota fresca y la gota gruesa actualmente son poco utilizadas y están limitadas solamente a la fase aguda de la enfermedad o en períodos de parasitemia alta.

- Método de concentración de Strout, propuesta por Strout (1962)

Según Flores *et al* (1966) es un método de concentración basado en el principio que cuando la sangre se coagula, los tripanosomas presentes en la misma salen del coágulo y quedan móviles en el suero luego del centrifugado a 10.000 rpm por 3 minutos para separar los glóbulos rojos. Para efectuar el macro-método se utiliza el suero sanguíneo obtenido de la retracción espontánea del coágulo de aproximadamente 5 mL de sangre sin coagulante. El sedimento obtenido por

centrifugación del suero, es observado entre un porta y cubreobjetos para la búsqueda del parásito. Este método frente a los otros de concentración y los anteriores es de fácil preparación y de mayor sensibilidad, estimada en un 95% para los casos agudos, sin embargo, no es una técnica recomendada para el diagnóstico parasitológico en el caso de Chagas crónico (Mercado *et al.*, 1999; Revista Argentina de Cardiología, 2002).

1.9.1.2 Técnica de concentración por Microhematocrito (MH) (método de elección)

Actualmente la técnica de concentración por microhematocrito o micrométodo, es el método de elección para el diagnóstico parasitológico directo de la enfermedad de Chagas congénita.

El microhematocrito (MH) tiene varias ventajas: utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,3 mL), necesita poco tiempo para su realización (30 minutos) y posee alta sensibilidad. Por todo esto se considera que es la técnica de elección para el estudio de todo recién nacido hijo de madre infectada. Es el procedimiento sugerido por los organismos de Salud Pública. Un inconveniente de esta técnica es que es operador dependiente, se reporta una sensibilidad alrededor del 93% en el periodo perinatal (Freilij *et al.*, 1983, 1995).

Es una técnica de concentración de parásitos, basada en la estratificación de las células sanguíneas de acuerdo a su densidad por acción de la fuerza centrífuga (Chagas congénito, estrategias de diagnóstico y control, 2004).

Esta técnica modificada ha sido utilizada en el diagnóstico de Chagas congénito, y comparadas con otras técnicas parasitológicas (hemocultivo y PCR). En un estudio llevado a cabo en el Hospital Materno-Infantil “Germán Urquidi” de la ciudad de Cochabamba (Virreira *et al.*, 2003), mostró una sensibilidad y especificidad del 95% y 100% respectivamente. Esta técnica fue validada por expertos internacionales en el 1^{er} Coloquio Internacional de Chagas Congénito llevado a cabo en Cochabamba en Diciembre de 2001. (Chagas congénito, estrategias de diagnóstico y control, 2004).

1.9.1.3 Métodos parasitológicos indirectos

Entre estos métodos indirectos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas los más utilizados son:

- Xenodiagnóstico

Este método consiste en la reproducción en condiciones de laboratorio del ciclo natural del parásito en triatomíneos probadamente negativos a los que se alimenta con la sangre del paciente. Se utiliza cuatro cajas y en el caso de los niños pequeños y lactantes, el número se reduce a 2 o menos. Cada caja contiene 10 ninfas de tercer estadio, obtenidas de criaderos de laboratorio, alimentadas sólo con sangre de ave y con ayuno previo de dos semanas antes de su aplicación. Las zonas recomendadas para colocar las cajas en el paciente son las del antebrazo y la pantorrilla. El tiempo de alimentación de los insectos durante el procedimiento debe ser aproximadamente 30 minutos. En algunas ocasiones pueden ocurrir reacciones alérgicas a la picadura. Las cajas retiradas deben ser guardadas en condiciones de crianza del insecto. La lectura se realiza entre los 30 y 60 días por observación del contenido intestinal de las heces entre porta y cubreobjetos al microscopio. Este material se obtiene generalmente por compresión del abdomen del insecto.

Las limitaciones de este método son de orden práctico, pues se requiere de una costosa infraestructura para la crianza de los insectos, y de horas-hombre de estudio para los preparados (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999; Revista Argentina de Cardiología, 2002).

- Hemocultivo

Este método fue desarrollado teniendo en cuenta los resultados del crecimiento de formas del *T. cruzi* en medios diferentes de cultivo. Generalmente se recomienda utilizar un medio de cultivo elaborado a base de infusión de cerebro e hígado de vaca y sangre desfibrinada de carnero. Para su realización se agrega a los tubos preparados con el medio indicado, 1 mL de sangre del paciente extraída con anticoagulante.

Para sembrar estos tubos también puede utilizarse el sedimento de 5 mL de sangre centrifugada a 5.000 rpm durante 15 minutos. Se preparan de 10 a 20 tubos por paciente. Los hemocultivos luego de sembrados son incubados a 28 - 30°C (temperatura óptima para su desarrollo) con agitación cada 24 horas. La lectura se realiza entre los 10 y 60 días de sembrada la muestra, por toma del material recolectado de la superficie de los cultivos. En cada lectura se analizan todos los tubos preparados. En caso de negatividad a los 60 días, se puede recolectar todos los sobrenadantes de los tubos y hacer una concentración para definir como negativa la muestra.

En cuanto a la sensibilidad de este método comparándola con la obtenida con el xenodiagnóstico, los estudios tanto en humanos como en animales, natural y experimentalmente infectados, demuestran resultados disímiles. Mientras investigadores como Minter-Goedbloed (1993) sostienen una sensibilidad similar, otros autores (como Neal y Jörg) inclinan la balanza de la superioridad a favor de uno u otro método (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999; Revista Argentina de cardiología, 2002; Atías, 1999).

1.9.2 Diagnóstico serológico

Para el diagnóstico laboratorial de la infección chagásica en fase crónica se debe realizar al menos dos pruebas serológicas normatizadas (búsqueda de IgG), siendo necesario utilizar al menos una de mayor sensibilidad como ELISA o IFI (OMS, 1991). Para considerar un diagnóstico serológico convencional (indicativo de infección) al menos dos técnicas diferentes (ELISA, IFI o HAI) deben resultar reactivas, que no se invalide por la ausencia de parásitos en sangre, por los métodos usuales. El ELISA generalmente utiliza extractos del epimastigote de *T. cruzi* como antígeno y actualmente se desarrollaron antígenos recombinantes (Umezawa, 2001).

La búsqueda y el uso de antígenos recombinantes en pruebas rápidas (inmunocromatografía) podrían ayudar al diagnóstico rápido en áreas rurales (Luquetti *et al.*, 2003).

-Test de inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Esta técnica consiste en hacer reaccionar los anticuerpos, presentes en los sueros de pacientes infectados por Chagas, con un antígeno figurado constituido por una suspensión de epimastigotes de *T. cruzi* y que han sido fijados con formol y depositados sobre un portaobjeto. Posteriormente se revelan los complejos antígeno-anticuerpo formados, mediante un suero antigammaglobulina humana, marcado con un colorante como el isotiocianato de fluoroceína. Finalmente, se visualiza la reacción por excitación del fluorocromo mediante un rayo excitador y la observación de este fenómeno con la ayuda del microscopio de inmunofluorescencia.

La Inmunofluorescencia Indirecta constituye una de las pruebas más sensibles y específicas en el diagnóstico serológico de Chagas. Se puede utilizar tanto para la detección precoz de IgM de la fase aguda y Chagas congénito como de IgG específicas en etapa indeterminada y crónica (Manual de diagnóstico de laboratorio, 1999; Revista Argentina de cardiología, 2002)

-Ensayo Inmunoenzimático (ELISA)

Esta técnica de diagnóstico se basa en la adsorción pasiva del antígeno soluble del *T. cruzi* en un soporte o fase sólida constituido por los pozos de las placas de microtitulación (placas ELISA). Este antígeno es puesto en contacto con los anticuerpos presentes en el suero de los enfermos, en dilución apropiada y los complejos antígeno-anticuerpo formados son detectados mediante un suero antigammaglobulina humana marcado con una enzima (conjugado). La presencia de ésta es revelada, aún en concentraciones mínimas, gracias a un sustrato específico para la enzima y una sustancia cromógena que es normalmente incolora pero que en contacto con la sustancia producida por la reacción enzimática tiene la capacidad de colorearse. La intensidad del color es directamente proporcional a la cantidad de conjugado ligado al complejo antígeno-anticuerpo y en consecuencia a la concentración de anticuerpos presentes en la muestra.

-Hemaglutinación indirecta (HAI)

Técnica de diagnóstico indirecto que se basa en la detección de anticuerpos aglutinantes específicos anti - *T. cruzi* presentes en los sueros de enfermos. Para ello el antígeno soluble de *T. cruzi* es fijado a la superficie de glóbulos rojos que previamente han sido tratados por un agente químico que asegura una unión irreversible y estable entre las proteínas antigénicas y la superficie de los glóbulos rojos que se comportan como simples partículas inertes capaces de absorber antígeno parasitario. De esta manera, se aglutinan cuando son puestos en presencia de diferentes diluciones de los sueros estudiados que contienen anticuerpos específicos anti - *T. cruzi*.

En los sueros de muchas personas no parasitadas se encuentran globulinas capaces de aglutinar inespecíficamente partículas antigénicas de diferente origen, incluyendo hematíes sensibilizados o no. Estas inmunoglobulinas a las que pertenecen entre otras, los anticuerpos inespecíficos o heterófilos, la proteína C reactiva, etc., están presentes con títulos bajos en una proporción significativa de la población, pudiendo aumentar durante el embarazo y numerosos procesos infecciosos o inflamatorios.

1.9.2.1 Diagnóstico serológico en Chagas Congénito

El diagnóstico de la infección congénita también se puede hacer en forma indirecta a través del serodiagnóstico (Blanco *et al.*, 2000). El estudio serológico habitual en los primeros meses de vida, detecta anticuerpos de clase IgG, lo que no permite distinguir si son producidos por el niño o son de la madre seroreactiva, transmitidos a través de la placenta (Freilij & Biancardi, 2002). En el bebé no infectado, estos anticuerpos normalmente desaparecen entre los 5 y 7 meses de edad (Moya *et al.*, 1989). En caso de persistencia de títulos altos de IgG después de los 6 meses de edad, implicaría una infección congénita. La detección de anticuerpos IgM en el bebé antes de los 6 meses de vida, no necesariamente significa la presencia de infección congénita y la falta de estos anticuerpos no excluye la posibilidad de que el niño se halle cursando una infección. Por lo tanto, el uso de estos anticuerpos no resulta conveniente para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita (Azogue & Darras, 1995). La

búsqueda y el uso de antígenos recombinantes (como el SAPA; familia de las trans-sialidasas), útil en fase aguda y congénita podría ayudar al diagnóstico serológico en el futuro (da Silveira *et al.*, 2001).

1.9.3 Nuevos enfoques para el diagnóstico

1.9.3.1 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Según Mita (2001) Degrave y colaboradores (1994) publicaron que la asequibilidad de DNA polimerasas purificadas y de oligonucleótidos de DNA sintetizados químicamente ha hecho posible clonar rápidamente secuencias determinadas de DNA *in vitro*, sin necesidad de utilizar ninguna célula viva. La técnica, denominada reacción en cadena de la polimerasa (PCR, de Polymerase Chain Reaction) permite amplificar más de mil millones de veces un DNA obtenido a partir de una región seleccionada de un genoma, siempre y cuando previamente se conozca al menos una parte de su secuencia de nucleótidos. Aunque el número de parásitos circulantes en la sangre de personas con la enfermedad Chagásica crónica es extremadamente bajo, pueden ser detectados por los ensayos basados en PCR, a causa de las secuencias utilizadas como molde de amplificación, que son altamente repetitivas ya sea en el DNA nuclear ó kinetoplastídico (Mita, 2001).

El uso de la PCR aparenta tener ventajas sobre las técnicas de diagnóstico de rutina y elevada sensibilidad (Kirchhoff *et al.*, 1996), pero también es necesario considerar su factibilidad desde un punto de vista operacional y de costo-efectividad en las áreas endémicas afectadas. Esta técnica ha sido utilizada en Chile (García *et al.*, 2001) y en el Paraguay (Russomando *et al.*, 1998) donde las tasas de Chagas congénito alcanzan un 21% y un 10% respectivamente.

Según los ensayos realizados en pacientes que cursan la terapia antichagásica, la PCR puede ser una herramienta muy exitosa en la evaluación y seguimiento del tratamiento, así como un criterio confiable para el control de cura (Britto *et al.*, 1999; Flores, 1999).

1.9.4 Prueba de inmunocromatografía CHAGAS STAT-PAK®

El CHAGAS STAT-PAK de Chembio® es una prueba inmunocromatográfica de tamizaje para la detección de anticuerpos a *T. cruzi*. El método emplea una combinación única de antígenos (Proteína A), conjugada a partículas coloreadas, y antígenos específicos los cuales están ligados en la membrana de la fase sólida.

La muestra es aplicada en el pocillo del dispositivo. A medida que la muestra fluye lateralmente a través de la membrana, la proteína asociada al conjugado coloreado se unirá a la inmunoglobulina en la muestra. Si la muestra contiene anticuerpos anti *T. cruzi*, el complejo se unirá al antígeno en la fase sólida en el área test. Esta prueba también proporciona un control interno de antígeno IgG. La muestra continúa migrando a lo largo de la membrana y produce una línea rosa púrpura en la zona control, demostrando que el reactivo está funcionando apropiadamente.

Es una prueba rápida de dos pasos para la detección de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*. El resultado muestra un alto grado de sensibilidad (98,5%) y especificidad (96,0%), tal como se demostró en un trabajo de evaluación de esta prueba publicada en 2003, donde se utilizó suero como muestra (Luquetti *et al.*, 2003). Otros estudios donde también se utilizó suero, realizados en Centroamérica muestran una sensibilidad de 99,6% y una especificidad de 99,9%. (Ponce *et al.*, 2005).

1.9.5 Diagnóstico de las infecciones congénitas

Lo más importante para establecer el diagnóstico del Chagas congénito es identificar su existencia, porque sólo si se piensa en esta entidad se llegará al diagnóstico en los niños infectados asintomáticos (Freilij *et al.*, 1994, 2002).

El diagnóstico de la infección congénita (fase aguda) aumenta la probabilidad de curación cuanto más temprano se administra el tratamiento (Moya *et al.*, 1985). Como en toda enfermedad infecciosa, el diagnóstico de certeza está dado por la demostración del agente infectante. En esta patología, el agente causal presenta un movimiento característico y un tamaño que permite su visualización con microscopio

óptico. Además, durante el periodo perinatal la infección congénita se caracteriza por presentar una alta parasitemia por lo que el diagnóstico de la infección congénita debe basarse en la búsqueda del *T. cruzi* por medio de técnicas parasitológicas directas (Freilij *et al.*, 1994, 2002).

La detección directa de *T. cruzi* en el recién nacido se logra más frecuentemente por la técnica del microhematocrito que por el examen de la sangre en fresco. Otros métodos que también revelan la presencia del parásito son el hemocultivo y el xenodiagnóstico, pero ambos requieren más infraestructura y los resultados estarían disponibles recién a los 30 ó 60 días de la obtención de la muestra (Freilij *et al.*, 1983, 1995).

El examen histopatológico de la placenta es más costoso y demanda más tiempo que los otros métodos directos, y sus resultados también se obtienen luego que el bebé y su madre han dejado la maternidad.

Debido a que los niños recién nacidos presentan IgG materna que perdura hasta más o menos 6 meses de vida, no es recomendable el uso del diagnóstico mediante técnicas serológicas en recién nacidos menores de 6 meses (Chagas congénito, estrategias de diagnóstico y control, 2004; Freilij *et al.*, 1994, 2002; Azogue & Darras, 1995).

1.10 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Chagas comprende dos aspectos principales:

- El tratamiento tripanocida que tiene por objeto suprimir la infección por *T. cruzi* a través de agentes capaces de destruir al parásito en el huésped.
- El tratamiento sintomático de las diferentes formas clínicas como consecuencia de la enfermedad de Chagas (Noireau, 1999).

Estos fármacos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Tripanocidas eficaces in vitro y en el modelo murino, de uso clínico aceptado (Nifurtimox, Benznidazol).

- Tripanocidas eficaces in vitro y en el modelo murino, de uso clínico discutible (azoles, anfotericina B, allopurinol, allopurinol ribosidos, primaquina).

El grupo de los azoles constituyen un conjunto de fármacos caracterizados por poseer un anillo heterocíclico nitrogenado (imidazol; triazol, etc.) en su estructura. Son fungistáticos, frecuentemente utilizados para el tratamiento de candidiasis y otras micosis. En numerosas investigaciones en Argentina, Brasil, Chile y otros países han llevado a aceptar el uso de los nitrocompuestos en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, con importantes reservas sobre su uso en la forma crónica. La proporción de efectos adversos causados por el Nifurtimox y Benznidazol imponen la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que los reemplacen. (Stoppani, 1999).

1.10.1 Medicamentos tripanocidas

Nifurtimox (Lampit® de Bayer), es un nitrofurano, se administra en dosis de 8 – 10 mg/kg/día durante 60 – 90 días. En niños es de 8 a 15 mg/kg/día durante el mismo periodo de tiempo (OPS, 1998; Stoppani, 1999). La dosis diaria es conveniente dividirla en tres fracciones administradas después del desayuno, almuerzo y cena (Schenone *et al.*, 2003; Filho *et al.*, 1996).

Según Freilij *et al.*, 1994, en los trabajos realizados por Woward (1976) se recomendó una dosis de 25 mg/kg/día durante 3 meses agregando fenobarbital para prevenir posibles efectos neurológicos.

Los posibles efectos secundarios del tratamiento con nifurtimox son comúnmente manifestaciones asociadas al aparato digestivo tales como trastornos gastrointestinales, alergias, epigastralgias, hiporexia, náuseas, vómitos y pérdida de peso (Filho *et al.*, 1996).

Benznidazol (Rochagan®) o (Radanil®) de Roche; es un 5'-nitroimidazol.

En la actualidad es el único medicamento disponible en el mercado boliviano. La dosis recomendada es de 5 a 7 mg/kg/día por 30 días a 60 días (OPS, 1998).

Nombre del producto:	Rochagan [®] o Radanil [®]
Nombre genérico:	Benznidazol
Composición: Ingrediente activo:	N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida

Se administra a dosis de 5 mg/kg/día durante 60 días en adultos. En niños la dosis es de 5 – 10 mg/kg/día durante 60 días. En escolares y adolescentes con peso de hasta 40 kg se recomienda una dosis de 7,5 mg/kg/día (OPS, 1998; de Andrade *et al.*, 1996). La dosis diaria debe ser administrada en dos o tres tomas, con intervalos de 8 o 12 horas (de Andrade *et al.*, 1996; Rosa *et al.*, 2001).

En caso de transmisión congénita la dosis es de 10 mg/kg/día. En recién nacidos de pretérmino o de bajo peso, el tratamiento se inicia con la mitad de la dosis, administrando la dosis total al cabo de 72 horas, en ausencia de alteraciones hematológicas (OPS, 1998).

En común el nifurtimox y el benznidazol pueden provocar alteraciones hematológicas por hipersensibilidad: leucopenia y plaquetopenia a veces agranulocitosis y púrpura. Otro efecto en común puede ser la dermatopatía por hipersensibilidad que es de intensidad variable y se presenta en el 30% de los casos, principalmente con el benznidazol, se observa alrededor del noveno día después de iniciado el tratamiento. Cuando la dermatopatía se torna intensa, es necesario suspender su administración y poner a consideración médica su reinicio. Otro efecto adverso es la polineuropatía que es dependiente de la dosis. Ambos medicamentos son mejor tolerados en los niños y en particular en la fase aguda (Arias, 2002; Rosa *et al.*, 2001; Filho *et al.*, 1996; Lorca, 2001b).

1.10.2 La serología después del tratamiento

Para efectos de evaluación del tratamiento en la infección por *T. cruzi*, caben 4 entidades claramente definidas en cuanto a la respuesta terapéutica y a la consiguiente evaluación de la eficacia (Luquetti *et al.*, 2002):

1.10.2.1 La eficacia del tratamiento del infectado congénito

La eficacia del tratamiento es prácticamente del 100%, tanto con benznidazol como con nifurtimox, si la infección es tratada antes del año de vida. Un seguimiento serológico cada 6 meses con evidencia de negativización serológica en dos controles siguientes después de terminado el tratamiento se considera éxito terapéutico (Luquetti *et al.*, 2002).

En la experiencia de Freilij y Biancardi con el empleo de nifurtimox y benznidazol para el tratamiento, se verificó la curación del 98% de los niños que iniciaron el tratamiento antes de los 3 años de edad y del 100% de los que lo iniciaron durante el primer mes de vida (Freilij & Biancardi, 2002).

La monitorización terapéutica realizada en el trabajo de Schijman y colaboradores se basó en la división de los niños con Chagas congénito tratados con nifurtimox o benznidazol en tres grupos. Se observó una curación del 100% en el primer grupo constituido por niños menores de 3 meses, del 66,7% en el segundo grupo de niños de 7 a 20 meses de vida y del 12,5% en el tercer grupo de niños mayores de 3 años de edad. El seguimiento, después del tratamiento, fue realizado durante 2 años en el primer grupo y durante 3 años en el segundo y tercer grupo (Schijman *et al.*, 2003).

En el trabajo de Moya y colaboradores, se observó negativización parasitológica y serológica en el 91,3% de los casos congénitos, evidenciándose además una eficacia terapéutica del 98% cuando el tratamiento se instituyó antes de los 16 meses de edad. En este trabajo, el seguimiento después del tratamiento, fue realizado anualmente entre 1 y 12 años (promedio 5,6 años), realizándose un promedio de 4 controles por paciente (Moya *et al.*, 1985).

1.10.2.2 La eficacia en el tratamiento durante la fase aguda

La eficacia del tratamiento en la fase aguda, es siempre mayor al 60%, pero no del 100%. Por razones no bien conocidas, atribuidas a cepas, existen en diferentes países, reportes de resistencia a las drogas utilizadas. Por lo general, se obtiene negativización serológica entre uno y 5 años después del tratamiento, no tanto

relacionada a la edad del paciente, sino más bien, al tiempo transcurrido entre el inicio de la infección y el tratamiento. En los pacientes que iniciaron su tratamiento al final de la fase aguda se ha observado que los anticuerpos demoran más tiempo en desaparecer (Luquetti *et al.*, 2002).

1.10.2.3 La eficacia en el tratamiento instituido en la fase crónica reciente

En la práctica se reduce a niños, por lo general antes de la pubertad (12 o menos años). Hay casos esporádicos de adultos con fase aguda reconocida menos de 10 años antes, y que, a los efectos, tienen un comportamiento similar. Este grupo de infectados se comporta en forma similar a los agudos en cuanto a la eficacia, o sea, que en alrededor del 60% de ellos se obtiene negativización serológica. La diferencia es que para obtenerla se demora entre 5 y 10 años (Luquetti *et al.*, 2002).

1.10.2.4 La eficacia en el tratamiento durante la fase crónica de larga duración

Son adultos que han manifestado el deseo o han convenido en ser medicados con las drogas tripanocidas existentes. Debemos de tener en cuenta que la infección en ellos tiene en general más de 20-30 años de evolución, en ocasiones más de 40-50 años desde que la gran mayoría se infecta durante la niñez, por lo general antes de los 10 años. El comportamiento de la respuesta inmune humoral es más lento, posiblemente por la larga convivencia con el parásito (Luquetti *et al.*, 2002).

En suma, para comprobar la cura, que significa la negativización serológica, es necesario esperar por plazos variables, que dependen en particular del tiempo en que el infectado estuvo en contacto con el parásito: en la fase aguda, hasta 5 años, en la fase crónica reciente un plazo un poco mayor (5-10 años), y, en los crónicos, con convivencia de más de 20 años, un tiempo adicional, similar. Así, que los investigadores publicaban en la época, de que en la fase crónica el tratamiento no conseguía negativizar la serología, era cierto para el tiempo de observación, relativamente corto en términos de la historia natural de la infección chagásica. Pero, al final, fue solamente una cuestión de seguimiento si observamos el paciente por el

tiempo necesario, podremos observar la negativización de la serología (Luquetti *et al.*, 2002).

1.10.3 Tratamiento sintomático de las consecuencias del Chagas crónico tardío

La cardiopatía y la patología gastrointestinal son tratadas únicamente de manera sintomática. El tratamiento sintomático en pacientes con complicaciones crónicas requiere atención especializada, en muchos casos se recurre a la implantación de marcapasos en caso de lesiones cardíacas graves.

En la esofagopatía chagásica se propone básicamente procedimientos paliativos con el objeto de facilitar el vaciamiento esofágico y la disminución de los fenómenos de reflujo y esofagitis. En caso de megacolon, el tratamiento más recomendado es quirúrgico (Noireau, 1999; Revista Argentina de cardiología, 2002).

1.10.4 Tratamiento de Chagas congénito

El tratamiento precoz de los casos congénitos de *T. cruzi* con benznidazol alcanza un alto porcentaje de cura parasitológica y serológica, y además es bien tolerado en este grupo etéreo (Moya *et al.*, 1985). Por lo cual, es imprescindible detectar al caso congénito tempranamente. Es importante además, seguir las normas de tratamiento, basadas en protocolos de tratamiento debidamente comprobados (OPS, 1998).

En el Instituto de Maternidad Percy Boland de la ciudad de Santa Cruz en dos periodos de tiempo diferentes, se realizó el seguimiento de tratamiento de recién nacidos infectados congénitamente con Chagas, uno de los grupo de niños fue tratados con Nifurtimox y el otro grupo con Benznidazol. En ambos grupos tratados, la negativización parasitológica evaluada por microhematócrito y xenodiagnóstico fue del 100% al final del tratamiento. La serología se mantuvo negativa en controles realizados al año y a los dos años de finalizado el tratamiento, indicando la curación definitiva (Azogue, 1999).

El medicamento mejor tolerado fue el Benznidazol, comparado con el Nifurtimox; además, tuvo la ventaja de utilizarse menor dosis, menor tiempo, que evita la pérdida de casos y la discontinuidad por intolerancia al tratamiento (Azogue, 1999).

Es importante considerar que el tratamiento del Chagas congénito es ante todo una obligación médica con el fin a la vez de evitar la enfermedad y la muerte, además de cortar la cadena epidemiológica (Chagas congénito, estrategias de diagnóstico y control, 2004; Freilij *et al.*, 1994).

1.11 Criterios de curación

Es la negativización serológica comprobada por serología convencional en dos controles consecutivos post tratamiento y se observó que esta negativización serológica se encuentra en directa relación con la edad a la que inicia el tratamiento. En niños mayores de alrededor de un año de edad con Chagas congénito puede evidenciarse la seroconversión negativa recién más allá de los 9 a 12 meses post tratamiento o incluso en mayor tiempo (Freilij *et al.*, 2002; Luquetti *et al.*, 2002).

1.12 Control de la enfermedad

Hasta el momento no hay posibilidad de prevenir la enfermedad mediante programas de vacunación. Erradicar completamente la enfermedad es muy difícil, ya que ésta persiste en la naturaleza como una zoonosis. Sin embargo, si es posible controlar el grado de infección humana mediante la eliminación del ciclo doméstico de *T. cruzi*.

De acuerdo a la práctica con el perfil epidemiológico de la enfermedad de Chagas, la profilaxis debe perseguir la eliminación del insecto vector como medida fundamental, ya que el riesgo de infección humana está directamente en relación con la densidad de triatominos en la vivienda (Noireau, 1999).

El uso de pesticidas, piretroides y redes impregnadas podrían ser efectivos para prevenir las picaduras. Los programas de control químico del vector se han aplicado exitosamente en varios países latinoamericanos (Moncayo, 1999).

1.12.1 Lucha contra los vectores

En la práctica, la lucha contra el vector plantea pocos problemas técnicos, sin embargo, se considera actualmente que tres medios son efectivos tratándose de eficacia operativa contra las poblaciones domésticas de *triatominae* (Noireau, 1999):

a) Aplicación de insecticidas químicos en el intra y peridomiciliario

La aplicación de insecticidas se viene realizando desde hace más de 40 años, esta lucha química contra las vinchucas ha demostrado ser eficaz, disminuyendo el número de vectores y por ende el riesgo de transmisión de la infección (Moncayo, 1999; OPS, 1998).

b) Mejoramiento y construcción de viviendas higiénicas

Es una medida fundamental que consiste en el mejoramiento de las viviendas precarias por sustitución con mejores materiales que conserven las características climáticas de las casas tradicionales y sean compatibles con la capacidad técnica de los habitantes y sus aspiraciones sociales y culturales (Noireau, 1999; Plan, 2006).

Es por esta razón, que al hablar de mejoramiento de vivienda, no solo debemos enfocar el problema de Chagas, sino los múltiples beneficios de este accionar que ciertamente elevará el nivel de vida de toda la comunidad, mejorando globalmente los indicadores de salud (Plan, 2006).

c) Educación sanitaria y participación comunitaria

Es importante señalar que la educación sanitaria por si sola no tiene efecto sobre la transmisión de la enfermedad de Chagas, es más, si no va acompañada de medidas de control, puede ser contraproducente al crear falsas expectativas, frustración y finalmente desconfianza (Plan, 2006).

La prevención definitiva de la transmisión vectorial reside, en las áreas endémicas, en la mejora concreta de las condiciones de vida y en la promoción socio-económica y cultural de las poblaciones expuestas. Las comunidades deben participar activamente en el trabajo profiláctico durante la fase de vigilancia y mejoramiento de viviendas (Noireau, 1999; Plan, 2006).

1.12.2 Prevención de la transmisión transfusional

Esta medida que asume actualmente una gran importancia, está relacionada con la urbanización de la enfermedad de Chagas. La prevención de la transmisión de Chagas a partir de donadores se efectúa de dos maneras:

- La selección y exclusión de los donadores seropositivos chagásicos mediante dos técnicas serológicas sensibles deben ser realizadas rutinariamente (Torrico *et al.*, 1999; Noireau, 1999).
- Otra alternativa en regiones donde no existe posibilidad de diagnóstico serológico, es el tratamiento inmediato de toda sangre sospechosa con violeta de genciana (1/4000) dejando actuar por lo menos 24 horas antes de su uso, fundamentalmente aplicable a zonas de alta endemia donde existe escasez de sangre (Zuna *et al.*, 1985).

1.12.3 Prevención de la transmisión vertical

Se debe someter a una prueba serológica la sangre de la mujer embarazada expuesta a riesgo de infección. Puesto que no existen medidas para prevenir durante el embarazo la infección congénita, los niños deben ser observados durante un año después del nacimiento. La serología positiva a partir del sexto mes en zona sin transmisión vectorial confirmaría el diagnóstico y llevaría al tratamiento (OPS, 1998).

En la Argentina se elaboró normativas de salud pública, actualmente válidas para todos los países, para la prevención del Chagas congénito que comprenden esencialmente 3 tipos de medidas:

- a) La identificación de madres chagásicas mediante pruebas serológicas.
- b) La búsqueda del *T. cruzi* en la sangre del cordón o del neonato mediante gota fresca o la técnica de Micro Strout o microhematocrito.
- c) El análisis serológico del recién nacido a los 6 meses y al año de edad en ausencia de riesgo de transmisión vectorial (Basombrio *et al.*, 1999).

CAPÍTULO II

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

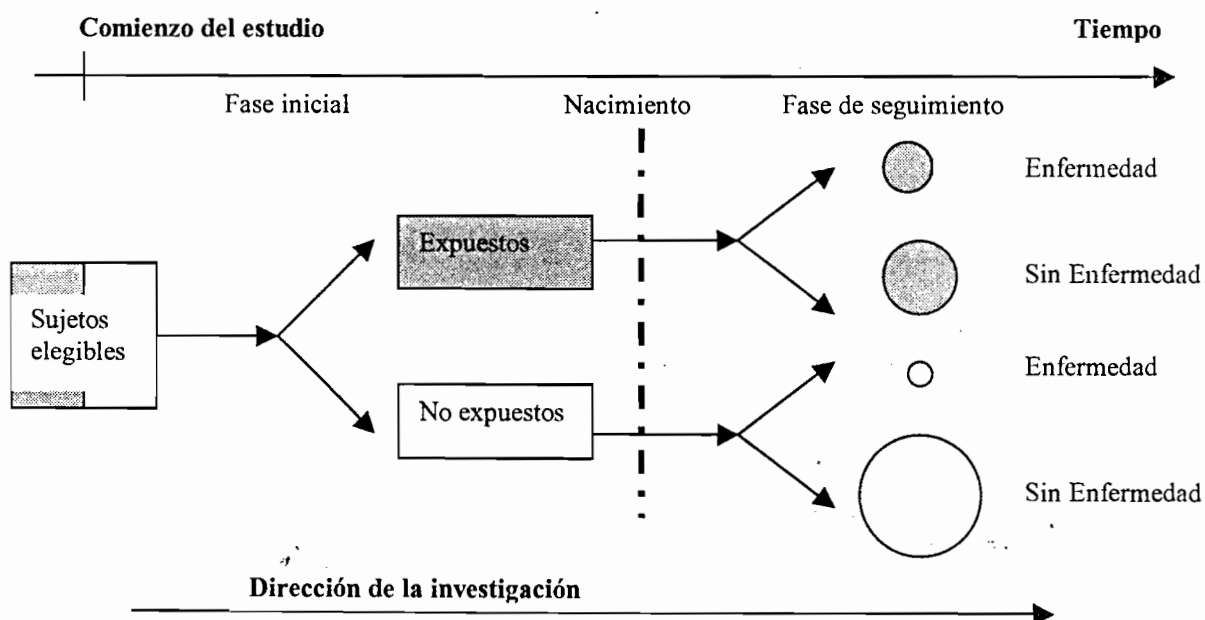
CAPÍTULO II

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio cohorte prospectivo (expuestos – no expuestos) (figura 5). La exposición fue la seroreactividad a la enfermedad de Chagas de las madres incluidas en el estudio. La enfermedad fue definida como los casos de Chagas congénito observados durante el periodo de tiempo del estudio. Este estudio tuvo dos fases; una inicial para determinar la exposición y una de seguimiento para observar la ocurrencia de los casos de Chagas congénito.

Figura 5: Tipo del estudio



2.2 Análisis de viabilidad y factibilidad

Los centros de salud seleccionados dispusieron del personal adecuado (enfermeras, técnicos de laboratorio, médicos). El equipo INLASA/IRD proporcionó a los recursos humanos del hospital de Caraparí, centros y puestos de Salud de todo el Municipio la capacitación necesaria de las técnicas utilizadas en este protocolo.

Se han efectuado, según las necesidades del protocolo, la implementación de equipos (balanzas y tallímetros pediátricos, heladeras y congeladores, material de laboratorio para diagnóstico de la enfermedad de Chagas) en los centros de salud para los estudios respectivos. También se ha proporcionado dos motocicletas para el recorrido en el trabajo de campo.

2.3 Población y lugar

El área de estudio comprende todo el Municipio de Caraparí, y se tomó como universo a todas las mujeres embarazadas y los recién nacidos del Municipio durante 21 meses (Marzo 2004 – Noviembre 2005). Con el proyecto se han beneficiado los centros y puestos de salud del Municipio y las mujeres embarazadas y los niños recién nacidos de cada comunidad incluida.

2.4 Tamaño de muestra

Las encuestas incluyeron a las mujeres embarazadas del Municipio de Caraparí que firmaron el consentimiento y dieron a luz desde Marzo del año 2004 hasta Noviembre del año 2005, fueron incluidas 295 mujeres embarazadas en el estudio.

2.5 Aspectos éticos

A las pacientes con criterios de inclusión se les ha solicitado su consentimiento firmado; en el caso de mujeres embarazadas menores de edad, los padres o tutores fueron quienes otorgaron dicho consentimiento. Se explicó en detalle a las pacientes voluntarias, los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos y obligaciones como voluntaria. En caso de que estuviesen de acuerdo, se les solicitó firmar el consentimiento (modelo en anexo 7). En el caso de personas iletradas, se pidió su consentimiento mediante la impresión de su huella digital. A todos los sujetos o pacientes se les entregó una copia del consentimiento. Toda la información ha sido recabada en forma confidencial, en la medida de lo legalmente posible.

Las pacientes que optaron por no participar en el estudio, no fueron tomadas en cuenta para el trabajo de investigación, sin embargo, gozaron de toda la atención que brinda el centro de salud según las normas establecidas por el Ministerio de Salud.

Área de estudio

Departamento de Tarija ubicado al sur de Bolivia, limita al norte con el Departamento de Chuquisaca, al sur con la República Argentina, al este con la República del Paraguay y al oeste con los Departamentos de Chuquisaca y Potosí. Geográficamente se encuentra entre los paralelos 20°50 y 22°50 de latitud sur y los meridianos 62°15 y 65°20 de longitud oeste. Tiene una extensión territorial de 37.623 km² que representa el 3,4% del territorio nacional. Políticamente está organizada en provincias y administrativamente cuenta con una Prefectura y 11 Gobiernos Municipales (Figura 6). De acuerdo al censo poblacional realizado en 2001, la población de Tarija alcanzó a 382.441 habitantes. El Departamento se divide en tres zonas fisiográficas: la Cordillera Oriental, el Subandino y la Llanura Chaco-ano que comprende el 37% del territorio departamental y a la cual pertenece el municipio de Caraparí.

Figura 6: Mapa del Departamento de Tarija por sección Municipal



6.1 Municipio de Caraparí

El Municipio de Caraparí cuenta con una población aproximada según el INE para la estimación 2004 de 11.221 habitantes, que como comunidad, fue fundada el 20 de agosto de 1658 por un padre jesuita Pedro Lozano.

Como la segunda sección de la provincia Gran Chaco del Departamento de Tarija, el municipio de Caraparí se encuentra situado al suroeste de esta Provincia a 760 m.s.n.m., a 36 Km de Yacuiba y a 232 Km de la capital del Departamento de Tarija (Peña, 2003).

Limita:

- Al norte con el Municipio de Villamontes y la Provincia O'Connor.
- Al sur con el Municipio de Bermejo y la República Argentina
- Al oeste con el Municipio de Entre Ríos
- Al este con el Municipio de Yacuiba y el Municipio de Villamontes

La extensión del Municipio de Caraparí es de 3274,4 Km². Su población se encuentra distribuida en 37 comunidades con 68 localidades según el censo 2001 (INE 2001).

Por razones de investigación se dividió a la población en dos áreas, urbana y rural. El área urbana representada por la capital del Municipio y el área rural con 75 comunidades identificadas por el encuestador (Figura 7).

Este Municipio se caracteriza por presentar una topografía bastante irregular (Figura 8), especialmente al norte, sur y oeste que tienen poca extensión de llanuras con pendientes suaves y moderadas, cubiertas de bosques y matorrales (Figura 9) de árboles caducifolios y perennifolios (ver figura 8), reduciendo significativamente el área cultivable a un total de 2,5% de la superficie (Peña, 2003).

Figura 7: Mapa del Municipio de Caraparí, distribuido por comunidades (Fuente propia)

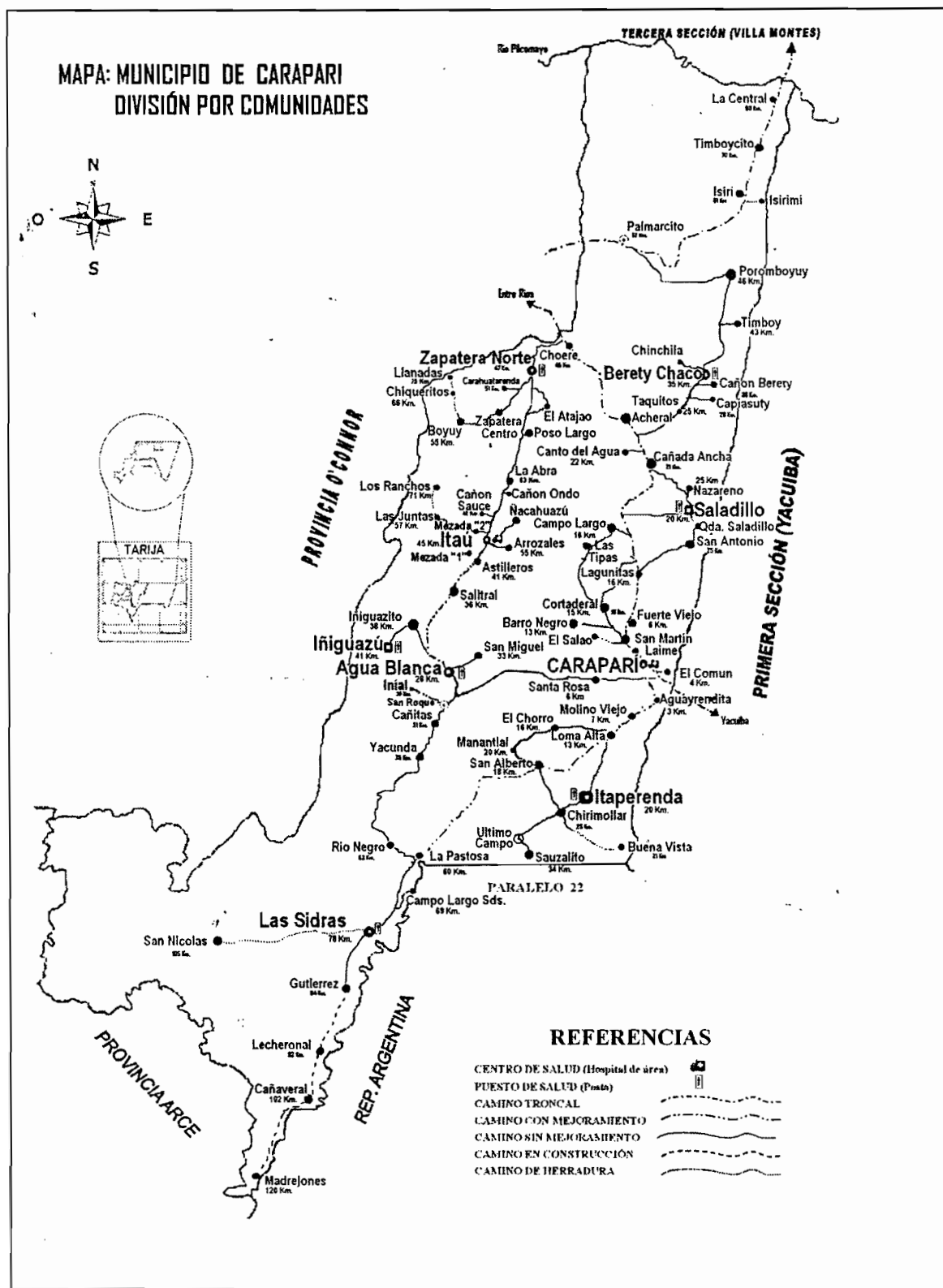


Figura 8: Característica topográfica y cactus denominado Caraparí de donde toma su nombre el Municipio (Zapatera 2005)

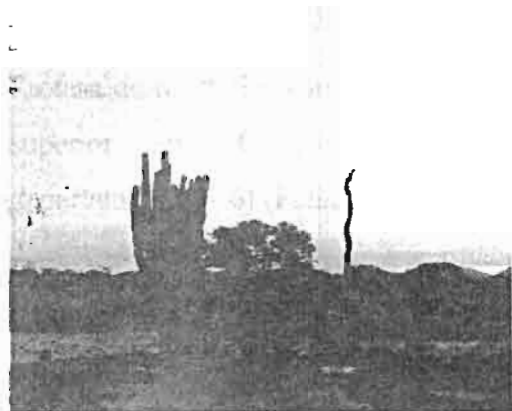
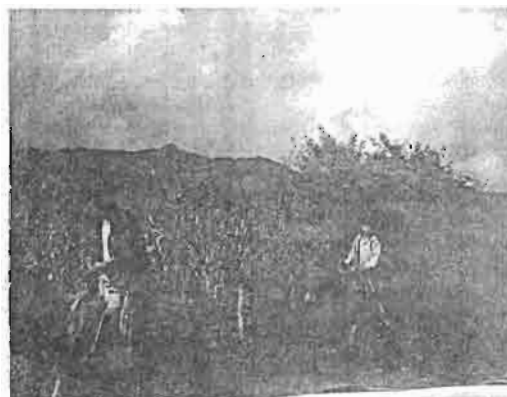


Figura 9: Labriego en su medio de transporte característico (camino de herradura) del Municipio de Caraparí (2005)



El clima es muy variable por la topografía existente, de calido árido a cálido semiárido, con precipitaciones de 350 a 1200 milímetros cúbicos, siendo la temperatura media anual de 20,7 °C con máximas medias que fluctúan entre 25,4 y 29,8 °C y mínimas medias entre 14,4 y 15,4 °C. En verano la temperatura puede llegar a 40 °C (Peña, 2003).

Socio-económicamente, el Municipio se caracteriza principalmente por las actividades agrícolas mediana y pequeña, actividades ganaderas, comercio informal, transporte y la venta de mano de obra a las empresas petroleras de la zona entre otros. En este territorio se encuentra una de las más grandes reservas de gas natural del país. Existe inmigración considerable de habitantes del interior del país que se trasladan en búsqueda de una fuente de trabajo (Peña, 2003).

Según estadísticas de INE existe un promedio de 5,77 integrantes por familia, la densidad poblacional es de 3,4 habitantes por Km², siendo que la densidad poblacional del departamento de Tarija es de 8,2. La población con mayor número de habitantes es la capital del Municipio que cuenta con 1.122 habitantes, que equivale a un 10% de la población.

La tasa global de natalidad en el Municipio es inferior a la que presenta el país, el departamento y la provincia: en Bolivia es del 33,48%, en Tarija 33,46%, y en el Municipio de Caraparí del 25%. (Tasa de natalidad x 1000) (Peña, 2003).

La tasa de mortalidad infantil (menores de un año por 1000 niños nacidos vivos) es superior en Caraparí (9.5%) en relación al país (9%) y al departamento (4%) (Peña, 2003).

En relación al saneamiento básico solo el 28% de las familias tienen acceso a la distribución de agua por cañería, el 5% de las familias del Municipio cuentan con alcantarillado, el 4% disponen de pozos ciegos, el 16 % cuentan con letrinas (Peña, 2003).

Un 80% de las viviendas están construidas muy precariamente, en base a cañahueca, adobe, madera, palos, y otros (Figura 10a y 10b). La cría de animales domésticos, aves de corral, ganado vacuno y otros, sin corrales adecuados son muy frecuentes en la mayoría de las viviendas. Por lo que se constituye en una zona apta para la supervivencia de la vinchuca.

Figura 10a: Característica de la vivienda de las comunidades del Municipio de Caraparí (Timboy, 2005; 870 msnm)



Figura 10b: Característica de la vivienda del pueblo de Municipio de Caraparí (2005; 823 msnm)



En cuanto al sistema de salud del Municipio, está conformada por el hospital de Caraparí (de primer nivel de atención), dos centros: Itaú y Agua Blanca y 6 postas

(Figura 9), que dependen del hospital, distribuidas en dos áreas de salud conformados de la siguiente manera:

- Área de CARAPARÍ

- . Puesto de salud de Saladillo
- . Puesto de salud de Sidras
- . Puesto de salud de Itaperenda
- . Puesto de salud de Berety Chaco

- Área de ITAU

- . Puesto de salud de Zapatera Norte
- . Puesto de salud de Iñiguazu
- . Centro de salud de Agua Blanca

El hospital de Caraparí y el Centro de salud de Itau cuentan con médicos generales, odontología y servicios de enfermería.

Los seis puestos de salud y el Centro de salud de Agua Blanca están a cargo de un auxiliar en enfermería.

2.7 Protocolo de tamizaje

Según (Goffinet, 2001) se requiere varias condiciones para desarrollar un método de tamizaje:

- La patología estudiada debe constituir un problema de salud pública. La transmisión vertical de la enfermedad de Chagas se plantea a futuro como una fuente continua de recién nacidos infectados aún cuando se haya eliminado completamente al vector y la transmisión transfusional. La magnitud de la transmisión congénita, la morbilidad y la mortalidad asociada a ella, justifican con creces el esfuerzo necesario para detectar la infección por *T. cruzi* en las madres y sus bebés.

- Se debe disponer de un examen fiable para definir esta patología. El diagnóstico serológico (dos pruebas distintas) de la enfermedad de Chagas en adultos (fases indeterminada o crónica) constituye actualmente el criterio de referencia para esta enfermedad. A nivel del Chagas congénito, el microhematocrito sigue siendo la técnica de elección para lograr un diagnóstico parasitológico rápido (Freilij *et al.*, 2002).
- Se debe conocer la prevalencia de esta enfermedad en la población. Se conoce la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas en varias ciudades de Bolivia (33%) y también la tasa de Chagas congénito (5 a 10%) en algunas de ellas. Se desconoce la magnitud de este problema en zonas rurales de Bolivia aunque se supone que debe superar los niveles alcanzados en el ámbito urbano (OPS, 2005).
- Se necesita una evaluación técnica de la prueba de tamizaje utilizada y su valor diagnóstico debe ser aceptable. La técnica de inmunocromatografía Chagas Stat-Pak® con antígenos recombinantes parece presentar buena sensibilidad y especificidad (Luquetti *et al.*, 2003; Ponce *et al.*, 2005) además de ser de fácil uso en estructuras de salud periféricas pero debe ser evaluada (reproducibilidad, sensibilidad y especificidad) en comparación con las técnicas convencionales (HAI y ELISA tituladas).
- Deben existir métodos de intervención (prevención o tratamiento) eficaces para resolver este problema de salud pública y la aplicación de estos métodos debe mejorar el pronóstico de cada caso. El tratamiento precoz de los casos congénitos de *T. cruzi* con nifurtimox o benznidazol alcanza un alto porcentaje de cura parasitológica y serológica, y además es bien tolerado en este grupo etáreo.
- Los métodos de tamizaje y el tratamiento de los casos deben ser aceptados por las comunidades además de ser realizables por el sistema de salud local. Las comunidades bolivianas conocen la enfermedad de Chagas y temen su impacto en la salud de las madres y de sus bebés, por lo cual la

aceptación de un método de tamizaje no traumático debería ser buena. El uso de las técnicas convencionales de diagnóstico son poco factibles en las maternidades públicas que atienden las áreas afectadas, normalmente con pocas infraestructuras diagnósticas y sobrecargadas de trabajo. El desarrollo de una técnica simple para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas permitirá a cada posta o puesto de salud la ejecución de estas pruebas.

- Se deben evaluar las ventajas y los inconvenientes de este método de tamizaje. La aplicación de este método de tamizaje debería disminuir la morbilidad y la mortalidad debidas a la enfermedad de Chagas congénita. El tratamiento precoz de los casos congénitos conlleva más alta cura parasitológica y menos efectos colaterales. El diagnóstico de la ausencia de enfermedad de Chagas se acompaña de una disminución del estrés en las madres y sus bebés.

.8 Medidas de frecuencia de la enfermedad e indicadores de eficacia de un programa de tamizaje

La prevalencia (P): indica el número de casos existentes en una población. De manera específica, la prevalencia (P) es la proporción de una población que tiene la enfermedad que interesa en un periodo particular. Este valor se calcula dividiendo el número de individuos afectados existentes o casos (C), entre el número de personas en una población (N):

$$P = \frac{C}{N}$$

En el caso que nos interesa, el número de personas (N) será el universo de las mujeres embarazadas de las zonas escogidas durante un año. Los casos (C) serán las mujeres seroreactivas para la enfermedad de Chagas. De la misma manera, la prevalencia de la enfermedad de Chagas congénita será el número de casos (C) de Chagas congénito diagnosticados durante el periodo de seguimiento dividido entre el número de niños nacidos (N) en este periodo.

La tasa de incidencia (TI): refleja la ocurrencia de casos nuevos de la enfermedad. Esta tasa mide la rapidez con la cual se desarrolla una enfermedad recientemente diagnosticada. Para calcular la tasa de incidencia, se observa a una población, se cuenta el número de casos nuevos de la enfermedad en ella (A) y se mide el tiempo neto, llamado persona-tiempo (PT), que tardan los individuos en la población en riesgo para contraer la enfermedad, es decir, para que la enfermedad sea observada. Un sujeto en riesgo de enfermedad seguido por un año contribuye con una persona-año de observación. La tasa de incidencia se calcula de la manera siguiente:

$$TI = \frac{A}{PT}$$

La sensibilidad (Se): de una prueba se describe como el porcentaje de personas con la enfermedad de interés que tienen resultados positivos en la prueba (Otero *et al.*, 2001).

Se calcula de la siguiente forma:

$$Se = \frac{\text{positivos} \cdot \text{verdaderos}}{\text{positivos} \cdot \text{verdaderos} + \text{negativos} \cdot \text{falsos}} \times 100$$

La especificidad (Sp): se define como el porcentaje de personas sin la enfermedad de interés que tienen resultados negativos en esa prueba (Otero *et al.*, 2001). Se calcula de la siguiente forma:

$$Sp = \frac{\text{negativos} \cdot \text{verdaderos}}{\text{negativos} \cdot \text{verdaderos} + \text{positivos} \cdot \text{falsos}} \times 100$$

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten, por lo tanto, valorar la validez de una prueba diagnóstica. Sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica (Altman & Bland, 1994).

En pruebas de tamizaje y diagnóstico, la probabilidad que una persona con una prueba positiva sea un verdadero positivo (es decir, tiene la enfermedad), o que una persona con una prueba negativa no tiene la enfermedad de verdad, se conoce como

valores predictivos positivos y negativos. Los valores predictivos de una prueba determinada no son una característica o una propiedad intrínseca de la prueba, ya que dependen de la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia de la enfermedad en la población que está siendo evaluada (qué tan común es la enfermedad en la población a la que pertenece el paciente). Los valores predictivos, también se conocen como probabilidades post-prueba y, la prevalencia de la enfermedad, como probabilidad pre-prueba (Otero *et al.*, 2001).

Valor predictivo positivo de una prueba (VPP): es la probabilidad (o proporción) de padecer realmente la enfermedad, si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Donde *VP* son los verdaderos positivos y *FP* los falsos positivos.

Valor predictivo negativo de una prueba (VPN): es la probabilidad (o proporción) de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Donde *VN* son los verdaderos negativos y *FN* los falsos negativos.

Para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas se utilizará las pruebas de hemaglutinación (HAI Chagas, Poly Chaco, Argentina) y de ELISA (Chagatest, Wiener, Argentina) en forma cuantitativa con el fin de aumentar la especificidad y la sensibilidad. Si ambas pruebas son reactivas se considerará la paciente como infectada. De igual manera si ambas son no reactivas se la considerará no infectada. En el caso en que haya disparidad entre ambas pruebas

será necesario realizar una tercera reacción confirmatoria (ELISA recombinante) para definir el estado de infectada o no de dicha persona. Se realizará también una búsqueda parasitológica por medio de la técnica del microhematocrito. Aunque es de esperar, que la mayoría de las pacientes se encuentren en fase crónica reciente o tardía, nos interesa evaluar una posible reactivación de la parasitemia durante el embarazo.

Para el diagnóstico parasitológico de *Trypanosoma cruzi* en la sangre periférica de la madre o del cordón umbilical se usará la técnica del microhematocrito (micrométodo) (Freili *et al.*, 1983). Se tomará sangre en cuatro capilares de microhematocrito heparinizados. El extremo inferior se tapará con plastilina y se centrifugará a 12000 rpm durante cinco minutos. Se examinará al microscopio óptico (100X) la interfase entre el plasma y la capa leucocitaria. La observación se mejora si se coloca una gota de agua entre el cubre, el capilar y el portaobjeto. El parásito será fácilmente reconocido por su movimiento flagelar característico. Se considerará un caso congénito a todo niño que presente examen parasitológico positivo.

Durante la fase de seguimiento se evaluará metódicamente a todos los niños cuyo primer diagnóstico parasitológico dentro del primer mes de vida resulte negativo. La evaluación será parasitológica (micrométodo) y serológica (HAI y ELISA titulados) a los 7 meses de edad. Nos interesa observar y seguir la curva serológica de los recién nacidos con examen parasitológico negativo al nacer con la intención de observar el aumento o disminución de los títulos anti IgG con el tiempo, ya que a partir del 7^{mo} mes de vida los anticuerpos presentes en la sangre del niño son propios, por lo que la observación de un incremento en los títulos anti IgG nos estaría hablando de una infección por *T. cruzi* propia. Por lo tanto este incremento en los títulos anti IgG nos indica que no necesariamente se trate de un caso congénito, ya que el Municipio es una zona con transmisión vectorial activa. Las curvas serológicas que se obtenga para cada niño que llegue con parasitología negativa al 7^{mo} mes de seguimiento o control ayudarán para tomar decisiones al respecto.

2.9 Procedimientos

2.9.1 Fase inicial

Durante esta fase se definieron la población diana del sistema de tamizaje o sea las mujeres con riesgo de transmitir la enfermedad de Chagas a sus niños.

El Municipio cuenta con un total de 1990 mujeres en edad fértil. Se realizó un censo de mujeres embarazadas, proponiéndoles ser parte del estudio.

Las unidades han sido formadas por todas las mujeres embarazadas (con más de 28 semanas de embarazo) que residen en las áreas rurales del Municipio de Caraparí.

Se realizó una explicación en forma precisa de los objetivos y los procedimientos del estudio a cada mujer embarazada (anexo 6), antes de ser incluida en el estudio, ya que primeramente debían firmar un formulario de consentimiento (anexo 7), aceptando el protocolo de toma de muestras de sangre en ellas y sus bebés de manera totalmente voluntaria. Después de haber firmado el consentimiento, se procedió para cada mujer, el llenado de una ficha (formulario de encuesta) “historia clínica perinatal base modificada” (anexo 8a y 8b).

Las mujeres embarazadas fueron localizadas gracias a la colaboración de los puestos y centros de salud de cada área. Mensualmente se realizó un seguimiento a cada comunidad para identificar y sensibilizar a las mujeres embarazadas.

Se determinó de manera transversal la exposición mediante la realización de pruebas serológicas para la búsqueda de anticuerpos IgG dirigidos contra el parásito *T. cruzi*. La clasificación en los grupos expuestos o no expuestos se realizó mediante las pruebas convencionales (HAI y ELISA tituladas). Siendo la enfermedad de Chagas, crónica, la exposición no cambia con el tiempo. Se realizó la búsqueda del parásito en sangre periférica mediante la técnica del microhematocrito.

Las mujeres embarazadas que acudieron a los centros de salud de Itaú o Caraparí para el control prenatal, se beneficiaron de una toma de muestra de sangre periférica, realizada por el personal del centro en un microtainer® (600 µL) conteniendo heparina y gel separador. Las mujeres que no realizaron control prenatal, fueron

visitadas a su domicilio para realizar la toma de muestra. Una vez colectadas en el día, las muestras fueron llevadas al centro de salud más cercano (Itaú ó Caraparí), donde se realizaron dos pruebas diagnósticas: la búsqueda del parásito en la sangre periférica mediante la técnica del microhematocrito y a título de evaluación la inmunocromatografía (Chagas Stat-Pak[®], Chembio, EEUU). Las muestras fueron centrifugadas y almacenadas en un congelador (-20 °C) hasta su posterior procesamiento por HAI y ELISA titulada (Chagatest[®], Wiener, Argentina) en INLASA/IRD (La Paz).

Los resultados de serología materna permitieron conformar dos grupos de recién nacidos de madres expuestas con serología reactiva y no expuestas con serología no reactiva.

Durante el estudio, los sujetos expuestos y no expuestos pertenecieron a la misma población general por lo que no existieron sesgos de selección. Además, la información acerca del factor de riesgo (exposición) se determina antes de la observación del estado patológico. Aún existieron posibles errores de medición en cuanto a la exposición. Una serología negativa no necesariamente significa la ausencia de la enfermedad, como en el caso de fases agudas o de depresión de anticuerpos, siendo esta situación poco frecuente.

2.9.2 Fase de seguimiento

Esta fase fue realizada de manera idéntica para los dos grupos expuestos y no expuestos. Se realizó para cada recién nacido, cuyas madres hayan aceptado ser parte del estudio durante la fase inicial, exámenes sistemáticos antes del primer mes y a los siete meses de vida. Se incluyeron todos los partos con nacidos vivos, ocurridos en la zona de estudio. La fase de seguimiento duró aproximadamente 20 meses. Para cada recién nacido el periodo de seguimiento fue de 7 meses.

Se estimó un número de 300 nacimientos. En el caso de los partos en el servicio, el personal de salud realizó la toma de sangre del cordón umbilical al momento del alumbramiento. Se colectó la sangre en un tubo microtainer[®] (600 µL) conteniendo

heparina y gel separador. Se procesaron dentro de las 24 horas 4 tubos de microhematocrito para la búsqueda directa de *T. cruzi*, almacenándose el resto hasta su procesamiento por dos pruebas serológicas (HAI, ELISA) en el laboratorio de Parasitología INLASA/IRD en La Paz.

Se midió la tasa de hemoglobina (Hemocue®) del recién nacido mediante la dosificación de la cianometahemoglobina, con error de 0,1 g/dL; los valores normales están comprendidos entre 13,5 y 18,5 g/dL.

A todo recién nacido se le tomó: la talla, el peso, la temperatura y la exploración física de rutina. La talla fue estimada utilizando un tallímetro pediátrico; para la determinación del peso se utilizó una balanza pediátrica digital con un rango de error de 10 gramos. Se consideró como bajo peso al nacer a todo registro inferior a 2500 gramos. Todo registro por encima de 37,5 °C fue considerada como alza térmica.

En caso de parto domiciliario, el encuestador visitó a la madre en el transcurso de las dos primeras semanas de vida del niño para realizar la colecta de sangre venosa del niño para llenar un tubo Microtainer® conteniendo heparina y gel separador. Con la muestra contenida en el microtainer se determinó la tasa de hemoglobina (HemoCue®) (figura 11a y 11b), pruebas parasitológicas y serológicas.

Figura 11a: Equipo de HemoCue® material y muestra para determinar la tasa de hemoglobina.

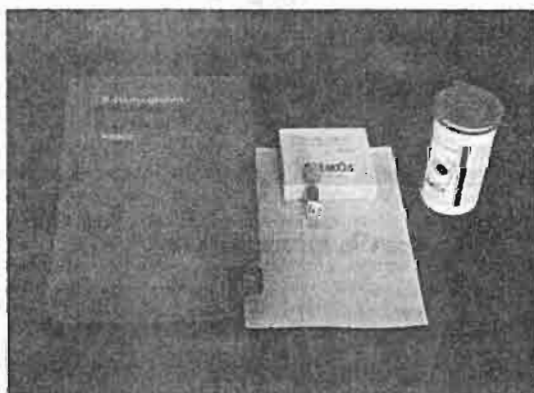


Figura 11b: Equipo de HemoCue® registrando la tasa de hemoglobina.



También se realizó la medición del peso, temperatura y exploración física del niño, siguiendo los pasos anteriormente descritos. La talla no fue valorada en estos partos

por imposibilidad trasladar el tallímetro a cada domicilio visitado. Las muestras colectadas fueron transportadas en una heladera al centro más cercano (Itaú o Caraparí) para ser sometida a búsqueda de *Trypanosoma cruzi* por el método del microhematocrito. Posteriormente a la centrifugación de la muestra se procedió a su almacenamiento en un congelador (- 20 °C) hasta su procesamiento en INLASA/IRD donde una ELISA titulada y una hemoaglutinación indirecta titulada fueron procesadas.

Durante el primer paso del seguimiento, los niños congénitamente infectados con parasitología positiva por microhematocrito para *T. cruzi*, se beneficiaron del tratamiento con benznidazol (10 mg/kg/día en dos tomas durante 60 días (OPS, 1998)). El personal de la Red de Servicios en Salud de Caraparí fue responsable del seguimiento y del manejo del tratamiento. Estos niños fueron controlados al mes de iniciar el tratamiento con un examen parasitológico por microhematocrito. Posteriormente se realizó a cada niño un control serológico titulado (HAI, ELISA) y un control parasitológico por microhematocrito a los 8 meses de finalizar el tratamiento.

Todos los niños calificados como no infectados en el primer paso del seguimiento fueron controlados a los 7 meses de vida. Se tomó sangre venosa en un tubo microtainer® (600 µL) a fin de realizar un examen parasitológico (microhematocrito) y pruebas serológicas tituladas (HAI, ELISA).

Los niños que a los 7 meses de vida fueron encontrados positivos (con parasitología positiva o títulos altos de anticuerpos en serología) fueron sometidos a tratamiento y seguidos de la misma forma que se describió anteriormente.

Para cada niño incluido en el estudio y teniendo en cuenta las posibilidades, se recabó información sobre el peso al nacer, el estado clínico descartando la presencia de ictericia, hepatomegalia, fiebre, etc.

Durante esta fase, el personal que realizó los exámenes biológicos no conocía el grupo expuesto o no expuesto al cual pertenece el niño. Para el diagnóstico de Chagas

congénito, se usó un conjunto de criterios (parasitología directa, evolución de los títulos de anticuerpos) a fin de disminuir la proporción de falsos negativos o falsos positivos. También, se cuidó de posibles fuentes de errores en esta fase. Así, se trató de reducir la proporción de sujetos perdidos (abandono, mudanza, deceso) durante el seguimiento. Se analizó al final del estudio las características de los sujetos perdidos en comparación con los sujetos observados.

2.10 Métodos y técnicas de diagnóstico utilizados en el estudio

2.10.1 Técnica del microhematocrito (MH) (Técnica parasitológica adaptada de Woo, 1969-1970)

A partir de la sangre periférica obtenida de las madres y recién nacidos se obtuvieron cuatro capilares de microhematocrito heparinizados (Assistent®), centrifugados a 12000 rpm, durante 5 minutos.

Para la observación al microscopio, los capilares son fijados a un portaobjetos que lleva plastilina en los extremos de una de sus superficies; la otra superficie es oscurecida con un marcador negro. Luego son cubiertos con un cubre objetos y el espacio entre capilares, porta y cubreobjetos es llenado con agua (figura 12). Se observa al microscopio con un aumento de 100X (figura 13). La finalidad de la presencia del agua y el fondo oscuro es para facilitar la observación y dar mayor contraste.

Figura 12: Porta objetos con los capilares fijados a la plastilina (Técnica de Microhematocrito modificado)

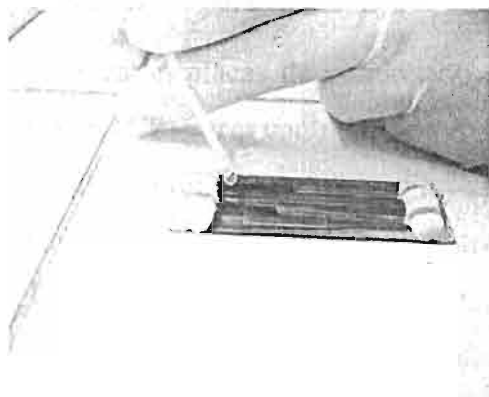


Figura 13: Búsqueda de los *T. cruzi* en los tubos capilares



La búsqueda de los tripomastigotes se realiza en la interfase formada entre el plasma y paquete globular por acción de la fuerza centrífuga sobre la densidad sanguínea y elementos formes de la sangre. Los tripomastigotes son identificados por su movimiento característico y no por su morfología.

2.10.2 Diagnóstico serológico

Es una forma indirecta de identificar al parásito, que detecta anticuerpos anti-parasitarios en el suero de las pacientes. El procesamiento se realizó en los laboratorios de parasitología de INLASA, subvencionado por el IRD.

2.10.2.1 Prueba de ELISA

El ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos contra el *Trypanosoma cruzi*, utiliza antígenos citoplasmáticos y de membrana de *Trypanosoma cruzi* inmovilizados en la fase sólida de la placa. Sobre la cual se coloca la muestra con el diluyente (albúmina bovina en solución fisiológica tamponada). Si contiene los anticuerpos específicos, estos formaran un complejo con los antígenos y permanecerán unidos al soporte. La fracción no unida se eliminará con los lavados. Luego se agregan anticuerpos antiglobulina humana conjugados con peroxidasa.

Si se produce la reacción en la primera etapa del proceso, se unirá el conjugado. Luego de un nuevo lavado se agrega el sustrato enzimático (Revelador A: peróxido de hidrógeno 60 mmol/L en buffer citrato 50 mmol/L pH 3,2. Revelador B: tetrametilbencidina (TMB) 0,01 mol/L en ácido clorhídrico 0,1N). En los casos en que se haya unido el conjugado habrá aparición de color celeste. La reacción se detiene con solución de parada, con lo que el color celeste vira a amarillo.

Se emplearon placas de poliuretano de 96 pozos, se procesaron con dos controles positivos (CP) y tres controles negativos (CN), 8 pocillos como blanco y las muestras. Se distribuyeron 200 µL de diluyente de muestra a cada pocillo. Se agregó un volumen 10 µL de controles y muestras, se mezcló con suaves golpes en los laterales de la policubeta durante 10 segundos. Se incubó a 37 °C por 30 minutos cubriendo la placa para evitar evaporación. Luego se desechó el líquido de los pocillos, se lavó

5 veces con buffer de lavado, escurriendo sobre papel absorbente el último lavado, luego se agrego a cada pocillo 60 μ L de conjugado, se mezcló con golpes suaves, se cubrió la placa y se incubó a 37 °C por 30 minutos. Luego se desechó el líquido, se lavó de nuevo 5 veces, a continuación se agrego los reveladores, a todos los pocillos 50 μ L de revelador A y 50 μ L del revelador B, se mezcló con golpes suaves por 10 seg. Se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente y protegido de la luz. Al final una gota de solución de parada fue agregada a cada pocillo para detener la reacción y se mezcló con suaves golpes laterales por 10 segundos. Finalmente, se realizó la lectura a una longitud de 540 nm en lector de ELISA.

En caso de discordancia en los resultados se utilizó la prueba de ELISA recombinante; ensayo inmunoenzimático de 3^{ra} generación. Estos antígenos se obtienen por técnicas de ADN recombinante a partir de proteínas específicas de los estadios epimastigote y tripomastigote del *T. cruzi*, correspondientes a zonas altamente conservadas entre distinta cepas. El procedimiento es igual al anteriormente descrito. Las muestras de cada niño recién nacido que fueron colectadas a lo largo de la investigación fueron procesadas al mismo tiempo con la finalidad de evitar sesgos de cuantificación en la tasa de anticuerpos y al mismo tiempo de permitir a las muestras ser evaluadas en las mismas condiciones de trabajo. Esta cinética permitió evaluar la evolución de las tasas de anticuerpos en los niños con tratamiento.

2.10.2.2 Prueba de HAI

Consiste en una suspensión estabilizada de hematíes de carnero sensibilizados con antígeno de *T. cruzi*, los cuales se aglutinan en presencia de diluciones de sueros de humanos o de animales que contengan anticuerpos específicos.

Los anticuerpos específicos contra *T. cruzi*, presumiblemente presentes en el suero en estudio, aglutinan al antígeno fijado sobre la superficie de los glóbulos rojos estabilizados, los cuales sedimentan formando un manto en el fondo del pocillo de la microplaca.

Se colocó 70 μL de diluyente preparado a cada pocillo más 10 μL de muestra. Se procedió a realizar las diluciones 1/8, 1/16, 1/32 y 1/64.

Para los controles se utiliza 2,5 μL de diluyente más 25 μL de control. Se deja en reposo por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente.

Se considera reacción positiva cuando existe la formación de un manto en el fondo del pocillo por aglutinación del antígeno, que debe ocupar más del 50% del mismo. Se considera reacción negativa cuando existe la formación de un botón nítido o botón con centro de luz de bordes regulares, por sedimentación del antígeno.

2.10.2.3 Test de inmunocromatografía Chagas STAT-PAK[®]

El test de Chagas STAT-PAK[®] es una prueba inmunocromatográfica de tamizaje lo cual emplea una combinación única de antígenos (proteína A), conjugada a partículas coloreadas, y antígenos específicos, los cuales están ligados a la membrana de la fase sólida de los dispositivos. Además cada equipo contiene tubos capilares de 10 μL y un diluyente vial.

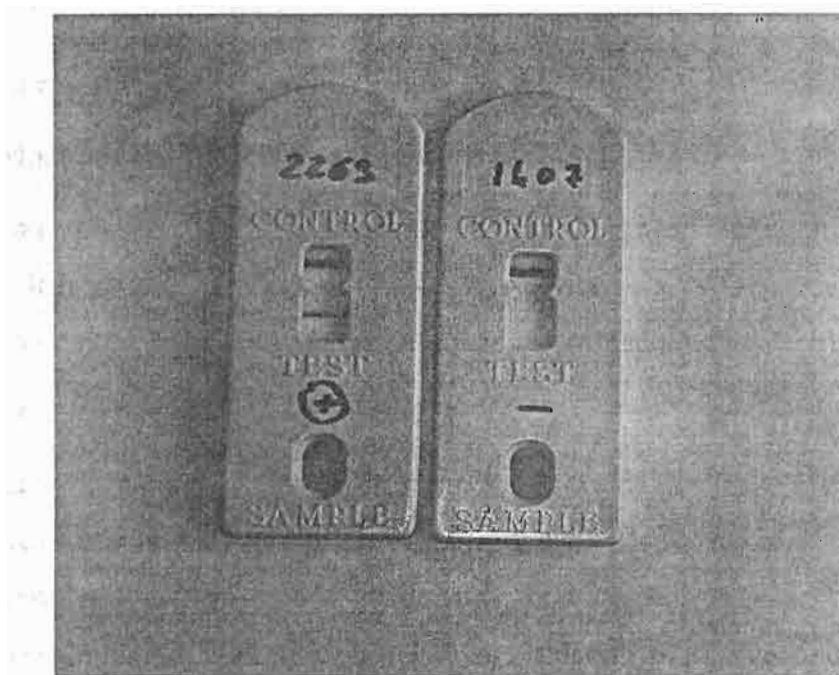
Se procedió a identificar el dispositivo con el código o nombre de la paciente, luego se procedió a la toma de muestra de sangre entera (10 μL). Cuando se trabajó con plasma se utilizó un volumen de 5 μL . Se depositó en el pocillo de muestra del dispositivo y a continuación se añadió seis gotas de diluyente sobre la misma. Se realizó la interpretación a los quince minutos, tal como indica el prospecto.

Los resultados obtenidos en el transcurso y hasta los quince minutos fueron interpretados como positivos cuando se observaron dos líneas (línea test y control), y negativo cuando solo se observó la línea de control (figura 14).

CAPÍTULO III

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Figura 14. Dispositivos de la prueba Chagas Stat-pak®, el izquierdo se muestra un resultado positivo y el derecho un resultado negativo



Cuando se obtenía un resultado indeterminado (con línea test débil) utilizando como muestra sangre entera, se realizaba un nuevo test con plasma.

CAPÍTULO III

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

3.1 Resultados

3.1.1 Descripción de la población

Se incluyeron en el estudio a 295 mujeres embarazadas del Municipio que tuvieron su parto entre los meses de marzo de 2004 a noviembre de 2005 y que aceptaron participar en el estudio mediante el consentimiento informado.

3.1.1.1 Antecedentes generales de la madre

Entre los antecedentes generales de la mujer embarazada se observó que el 88% reside en área rural. La edad media de las mujeres incluidas fue de 26 años. Un 42% de las mujeres embarazadas proceden de otras regiones. El 91% de las mujeres nacieron en su domicilio. El tiempo promedio de residencia en el Municipio fue de 12 años. El 97% afirmó conocer la vinchuca y el 50% reportó tener vinchucas en sus viviendas (Tabla X).

Tabla X. Algunas características de la población en estudio

	Media o porcentaje	DS	Rango o IC 95%
Proporción de mujeres embarazadas de comunidad rural	87,7%	-	80,1-88,7%
Edad promedio de mujeres embarazadas	25,6 años	7,6	13-46 años
Proporción de vivienda rociada	84,2%	-	79,4-88,2%
Proporción de mujeres embarazadas nacidas en el Municipio	57,6%	-	51,8-63,3%
Proporción de mujeres embarazadas nacidas en domicilio	90,8%	-	87,0-93,9%
Promedio en años de residencia en el Municipio	11,9 años	10,4	0-46 años
Proporción de mujeres con conocimiento de vinchucas	96,6%	-	94,3-98,6%
Proporción de domicilio con presencia de vinchucas	49,8%	-	44,0-55,7%
Proporción de mujeres con antecedente de transfusión sanguínea	4,1%	-	2,1%-7,0%

DS: Desviación estándar

3.1.1.1.1 Antecedentes obstétricos

Se conformó tres grupos de madres según el antecedente de gestación. El primer

grupo fue conformado por nuligestas, el segundo grupo por mujeres con antecedentes de 1 ó 2 gestaciones anteriores y el tercer grupo con antecedentes de 3 o más. El 26% de las mujeres fueron nuligestas (Tabla XI).

Tabla XI. Antecedentes de gestación

Número de gestaciones anteriores	Frecuencia	Porcentaje
0	77	26,1%
1 - 2	103	34,9 %
3 o más	115	39,0 %

En el caso de mujeres con gestaciones anteriores ($n = 218$) se registró información concerniente a los principales antecedentes obstétricos. El 20% de las mujeres refirieron haber tenido al menos 1 aborto, siendo 3 el promedio de partos (Tabla XII).

Tabla XII. Antecedentes obstétricos en multigestantes

Antecedente	Media o porcentaje	Desviación estándar	Rango o IC 95%
Número de gestas previas	3,4	2,6	1-13 gestas
Número de partos previos	3,3	2,4	1-11 partos
Proporción de abortos	19,7%	-	14,7-25,6%

En las 208 mujeres con antecedente de uno o más partos, se obtuvo información del número de cesáreas y partos vaginales. El 96% de las mujeres culminó su parto por vía vaginal (Tabla XIII).

Tabla XIII. Terminación del embarazo en mujeres con antecedente de parto

Tipo de terminación	Porcentaje
Partos vaginales	96,1%
Cesáreas	2,9%
Partos vaginales y por cesárea	1,0%

De las 208 mujeres con antecedente de uno o más partos, el 99% (206) de ellas refirió antecedente de hijos nacidos vivos.

De las 206 madres, el 5% (11 mujeres) reportaron hijos fallecidos antes de la primera semana de vida sin precisar la causa de muerte, descrito en la tabla XIV.

Tabla XIV. Madres con antecedente de hijos fallecidos durante y después de la primera semana de vida

Madres con antecedente de hijos nacidos vivos	Porcentaje	IC 95%
Proporción de madres con hijos muertos durante la 1 ^{ra} semana	5,3%	2,7-9,4%
Proporción de madres con hijos muertos después de la 1 ^{ra} semana	14,1%	9,6-19,6%

3.1.1.2 Embarazo actual

Con relación al actual embarazo, se registró el número de controles prenatales a los que acudieron las madres durante la gestación; cabe resaltar que de las 295 mujeres 29 no respondieron a la pregunta por lo que se tomó en cuenta sólo 266 madres para este cálculo estadístico. Un 91% de las mujeres acudió a control prenatal siendo 4 el promedio de controles (Tabla XV). También se registró el porcentaje de casos con muerte intrauterina y el 1,4% de las madres presentó este problema.

Tabla XV. Embarazo actual

Características del embarazo actual	Media o Porcentaje	Desviación estándar	Rango o IC 95%
Proporción de madres que no acudieron a CPN	9,0%	-	5,9-13,1%
Número de Controles Prenatales	4,1	2,2	1-10 CPN

CPN: Control prenatal

Seleccionando a las mujeres que realizaron control prenatal, 23 no precisaron la fecha de última menstruación y en algunos casos el personal de salud no registró la fecha en que hicieron el respectivo control. Por lo tanto fueron 219 mujeres que

proporcionaron este dato, lo que permitió calcular las semanas de gestación por semanas de amenorrea para establecer el porcentaje de asistencia al primer control prenatal en relación al trimestre de gestación. La mayoría de las mujeres embarazadas realizó su primer control prenatal en el segundo trimestre de gestación (Tabla XVI).

Tabla XVI. Madres que acudieron al primer control prenatal según el trimestre de embarazo

Trimestre en que acudieron al primer control prenatal	Porcentaje	IC 95%
Primer trimestre	24,6%	19,1-30,9%
Segundo trimestre	53,0%	46,1-59,7%
Tercer trimestre	22,4%	17,0-28,5%

3.1.2 Enfermedad de Chagas en las madres

Uno de los objetivos específicos del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada. Esta fue determinada en 294 mujeres embarazadas por serología convencional (ELISA y HAI) en muestras de plasma obtenidas entre el octavo y/o noveno mes de embarazo. Una muestra no fue evaluada debido a hemólisis total ocurrida durante su procesamiento. Sin embargo, se realizó la prueba de Stat-Pak® de la misma, con resultado dudoso.

En 183 mujeres embarazadas se evidenció presencia de anticuerpos anti *T. cruzi*, donde la tasa de seroprevalencia fue de 62,2%.

Se calculó el porcentaje de parasitemia detectable en 183 pacientes seropositivas, 14 de ellas (7,7%) presentaron parásitos circulantes en sangre periférica durante el octavo y/o noveno mes de embarazo. No se encontró mujeres seronegativas con parasitemia detectable, descartándose infecciones en fase aguda.

En base a la serología convencional se evaluó el valor diagnóstico de la prueba de tamizaje Stat-Pak® que fue uno de los objetivos específicos del presente trabajo. Fue evaluada sobre 293 pacientes ya que no se completaron las muestras de 2 mujeres (Tabla XVII).

Tabla XVII. Comparación de resultados por Stat-Pak® y por Serología convencional (ELISA – HAI)

Prueba de tamizaje Stat-Pak®	Serología convencional		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	180	23	203
Negativo	3	87	90
Total	183	110	293

La sensibilidad y la especificidad de la prueba de tamizaje Stat-Pak® obtenidas en base a los resultados de la anterior tabla fueron de 98,4% y de 79,1% respectivamente.

Sensibilidad:

$$Se = \frac{180}{180 + 3} \times 100$$

$$Se = 98,4\%$$

Especificidad:

$$Sp = \frac{87}{87 + 23} \times 100$$

$$Sp = 79,1\%$$

También se calcularon los valores predictivos positivos y negativos de la prueba, descritos a continuación:

El Valor predictivo positivo:

$$VPP(+) = \frac{180}{180 + 23}$$

$$VPP = 88,7$$

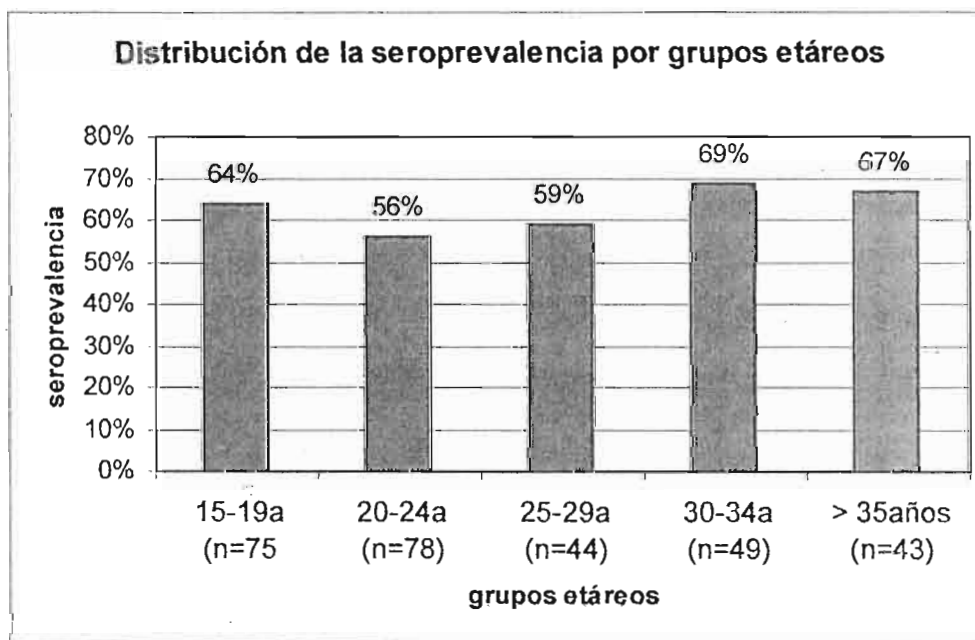
El Valor predictivo negativo:

$$VPN(-) = \frac{87}{87+3}$$

$$VPN = 96,7$$

Tomando en cuenta la edad y con el fin de observar la distribución de la seroreactividad determinada por serología convencional para la enfermedad de Chagas, se agrupó a las mujeres embarazadas de 15 años hacia adelante en cinco grupos. Cada grupo fue conformado con intervalos de cinco años. Se observó una tendencia de seroreactividad que se incrementa con la edad. Al margen de estos cinco grupos, en la población estudiada hubo cinco madres menores de 15 años de edad, donde la prevalencia de la enfermedad fue del 40% (Figura 15).

Figura 15 Indica la proporción de madres seropositivas y el número total de mujeres (n) encontradas en cada grupo etáreo (a: años)



Se buscó una relación entre la edad y la parasitemia detectable de las 183 madres seropositivas, para lo cual se conformó 2 grupos tomando como parámetro la edad media de la población en estudio que es de 26 años. El hallazgo del estudio mostró una diferencia entre los dos grupos, donde el primer grupo de menos de 26 años,

presentó un porcentaje de 11% de parásitos circulantes frente a un 3,5% en el grupo de 26 o más años de edad ($p = 0,05$). El riesgo de presentar parasitemia detectable es 3.2 veces más alto en mujeres menores de 26 años que en mujeres de 26 o más años de edad (Tabla XVIII).

Tabla XVIII. Parasitemia detectable en madres seropositivas por grupo etáreo

Edad	Mujeres con parasitemia detectable		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
< 26 años	11 (11,2%)	87	3,2 (0,9-11,0)
≥ 26 años	3 (3,5%)	82	

3.1.3 Factores de riesgo y consecuencias asociados a la seroreactividad de las madres

Existen ciertos factores de riesgo y consecuencias que podrían estar relacionados con la seropositividad determinada por serología convencional para la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas.

3.1.3.1 Factores de riesgo

Se tomaron en cuenta antecedentes generales y obstétricos como posibles factores de riesgo relacionados con la reacción serológica positiva para la enfermedad de Chagas en las mujeres embarazadas, los cuales se describen a continuación.

3.1.3.1.1 Características básicas asociadas a la seroreactividad de la madre

Se conformaron dos grupos en relación al lugar de nacimiento de las mujeres embarazadas con el fin de observar una posible asociación con la seroreactividad de las madres. El primero tomando en cuenta a las que nacieron en el Municipio de Caraparí y el segundo a las que nacieron en algún otro lugar del departamento de Tarija o del país. No se demostró diferencia entre las tasas de seropositividad según el lugar de nacimiento de las madres ($p = 0,3$) (Tabla XIX).

Tabla XIX. Lugar de nacimiento de la madre (Caraparí, otro Municipio) relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Municipio de nacimiento	Serología convencional materna		RR IC 95%
	Positivas n (%)	Negativas n	
Caraparí	73 (58,9%)	51	0,9 (0,8-1,1)
Otros	110 (64,2%)	60	

Se relacionó el diagnóstico serológico de las madres respecto al hecho de que ellas hayan nacido en un centro de salud o en su domicilio. El 64% de las mujeres que reportaron haber nacido en su domicilio presentaron seropositividad para la enfermedad de Chagas por serología convencional. Mientras que el 44% de las madres seropositivas nacieron en un centro de salud ($p = 0,045$) (Tabla XX).

Tabla XX. Lugar de nacimiento de la madre (domicilio, servicio de salud) relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Lugar de nacimiento	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
Domicilio	171 (64,0%)	96	1,4 (0,9-2,2)
Servicio de salud	12 (44,4%)	15	

Se realizó también una relación entre la ubicación de las viviendas de las madres ya sea en área rural o urbana, con la serología convencional para la enfermedad de Chagas, no hubo diferencia estadística ($p = 0.09$) (Tabla XXI).

Tabla XXI. Ubicación de la vivienda de la madre relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Ubicación de la vivienda	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
Rural	160 (64,3%)	89	1,3 (0,9-1,7)
Urbana	23 (51,1%)	22	

Se relacionó el antecedente de rociado de las viviendas de las madres, que se realiza según el programa nacional del Escudo Epidemiológico del Ministerio de Salud al diagnóstico serológico convencional para la enfermedad de Chagas. Solo 284 madres de 295 conocían si su vivienda fue rociada o no. No se encontró diferencia estadística ($p = 0,59$) (Tabla XXII).

Tabla XXII. Antecedente de rociado de vivienda de la madre, relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Vivienda rociada	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
SI	152 (63,3%)	88	1,1 (0,8-1,4)
NO	26 (59,1%)	18	

La relación de antecedente de presencia o ausencia de vinchucas en las viviendas de las mujeres embarazadas y la serología convencional para la enfermedad de Chagas no mostró diferencia estadística ($p = 0,9$) (Tabla XXIII).

Tabla XXIII. Presencia de vinchucas en la vivienda reportado por la madre, relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Presencia de vinchucas	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positiva n (%)	negativa n	
SI	92 (62,6%)	55	1,0 (0,8-1,2)
NO	91 (61,9%)	56	

Se relacionó el tiempo de residencia en el Municipio de las mujeres embarazadas, al diagnóstico serológico convencional de la enfermedad de Chagas, para lo cual se realizó dos agrupaciones en base al tiempo promedio de residencia que fue de 12 años. No hubo diferencia estadística entre el grupo de mujeres embarazadas que residen más de 12 años en el Municipio en cuanto al diagnóstico serológico, en relación a las que residen menos de 12 años ($p = 0,3$) (Tabla XXIV).

Tabla XXIV. Tiempo de residencia de la mujer embarazada en el Municipio relacionado al diagnóstico serológico

Tiempo de residencia	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positiva n (%)	negativa n	
>12 años	86 (65,6%)	45	1,1 (0,9-1,3)
≤12 años	97 (59,5%)	66	

Se buscó una relación entre la edad de las mujeres y la serología convencional de la enfermedad de Chagas, para lo cual se conformó 2 grupos tomando como parámetro la edad media (26 años) de la población. No se observó diferencia estadística entre las tasas de seropositividad en ambos grupos ($p = 0,2$) (Tabla XXV).

Tabla XXV. Seroprevalencia por grupo etáreo

Edad	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
<26 años	98 (59,4%)	67	0,9 (0,8-1,1)
≥26 años	85 (65,9%)	44	

Se consideró como factor de riesgo de contraer la enfermedad de Chagas, el antecedente de haber recibido transfusiones sanguíneas. Se relacionó este antecedente materno con la serología convencional. El 92% de todas las pacientes que recibieron alguna vez una transfusión sanguínea, presentó serología positiva en comparación al

61% de las seropositivas que no recibieron transfusión. Es decir que aquellas madres que refirieron este antecedente tuvieron 1,51 más riesgo de tener la enfermedad frente a las que nunca se transfundieron sangre ($p = 0,03$) (Tabla XXVI).

Tabla XXVI. Antecedente de transfusión sanguínea en la madre relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Antecedente de transfusión sanguínea	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
SI	11 (91,7%)	1	1,5 (1,2-1,8)
NO	172 (61,0%)	110	

3.1.3.1.2 Antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna

Entre los antecedentes obstétricos, se relacionó el antecedente de gestaciones de las mujeres con la serología convencional. No se observó diferencia estadística entre primigestas y multigestas ($p = 0,6$) (Tabla XXVII).

Tabla XXVII. Antecedente de gestaciones previas de la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Antecedente de gestaciones	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
Primigesta	50 (64,9%)	27	1,1 (0,9-1,3)
Multigesta	133 (61,3%)	84	

Se relacionó el antecedente de abortos en las mujeres embarazadas con la serología convencional de la enfermedad de Chagas. No se observó diferencia estadística significativa ($p = 0,1$) (Tabla XXVIII).

Tabla XXVIII. Antecedente de abortos en la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Antecedente de aborto	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
SI	22 (51,2%)	21	0,8 (0,6-1,1)
NO	161 (64,1%)	90	

Se relacionó el antecedente de mortinatos que refirieron las madres en sus gestaciones anteriores, con la serología convencional de la enfermedad de Chagas. No se observó diferencia estadística ($p = 0,4$) (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Antecedente de mortinatos en la madre relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Antecedente de mortinato	Serología convencional materna		RR IC 95%
	Positivas n (%)	Negativas n	
SI	6 (75,0%)	2	1,2 (0,8-1,8)
NO	177 (61,9%)	109	

Entre otros antecedentes se consideró el de las madres con hijos nacidos vivos, que fallecieron antes de la primera semana de vida que son un total de 206 madres, se excluyó a una madre por la imposibilidad de procesar su muestra. Se relacionó este antecedente con la serología convencional de la enfermedad de Chagas. No se observó diferencia estadística significativa ($p = 0,3$) (Tabla XXX).

Tabla XXX. Antecedente de hijos muertos antes de la primera semana de vida relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de la madre

Antecedente de hijos muertos en la 1ª semana de vida	Serología convencional materna		RR IC 95%
	Positivas n (%)	Negativas n	
SI	5 (45,5%)	6	0,7 (0,4-1,4)
NO	123 (63,4%)	71	

Se hizo la misma relación tomando en cuenta a los hijos muertos después de la primera semana de vida, se observó que el 86% de las madres con este antecedente presentó seropositividad, en comparación con el 58% en las que no tuvieron hijos muertos después de la primera semana de vida ($p = 0,004$) (Tabla XXXI).

Tabla XXXI. Antecedente de hijos muertos después de la primera semana de vida relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de la madre

Antecedente de hijos muertos después de la 1ª semana de vida	Serología convencional materna		RR IC 95%
	positivas n (%)	negativas n	
SI	25 (86,2%)	4	1,5 (1,2-1,8)
NO	103 (58,5%)	73	

3.1.3.2 Consecuencias de la enfermedad de Chagas durante el embarazo

3.1.3.2.1 Embarazo actual

Se consideró a la enfermedad de Chagas como posible agente causante de muerte intrauterina, bajo peso al nacer y anemia del recién nacido. Por lo tanto se relacionó estos aspectos con el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de las madres. De los 295 partos producidos en el período en que se realizó el presente estudio, nacieron 299 niños. Esta diferencia se debe a que existieron tres embarazos

múltiples (dos dobles y un triple). Sin embargo, se realizó los análisis sobre 298 niños ya que fue excluido el niño de una madre que no cuenta con resultado de serología convencional.

No se observó diferencia estadística entre las madres de los recién nacidos que presentaron muerte intrauterina en cuanto al diagnóstico serológico ($p = 0,6$) (Tabla XXXII).

Tabla XXXII. Muerte intrauterina relacionada al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas

Serología convencional de la madre	Muerte intrauterina		RR IC 95%
	SI n (%)	NO n	
Positiva	2 (1,1%)	183	0,6 (0,9-4,3)
Negativa	2 (1,8%)	111	

En relación al peso se estimó los resultados sobre 288 niños. No se pudo pesar a 10 niños por rechazo de sus padres en algunos casos, por muerte del niño en otros y por imposibilidad de transportar la balanza a viviendas alejadas en caso de algunos partos domiciliarios. No se observó diferencia estadística entre los recién nacidos de mujeres embarazadas seropositivas que presentaron bajo peso y los recién nacidos con bajo peso de mujeres embarazadas seronegativas ($p = 0,5$) (Tabla XXXIII).

Tabla XXXIII. Bajo peso al nacer relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas de las madres

Serología convencional de la madre	Peso del niño		RR IC 95%
	<2500 g n (%)	≥2500 g n	
Positiva	6 (3,3%)	175	0,7 (0,2-2,3)
Negativa	5 (4,7%)	102	

Se pudo estimar la hemoglobinemia de sólo 251 niños, se excluyó el resultado del

niño cuya madre no contó con resultado de serología convencional. También se excluyeron de este análisis a 48 recién nacidos porque algunos de ellos fueron mortinatos y el resto nació en el hospital de Yacuiba. No se observó diferencia estadística entre los recién nacidos con anemia tanto de mujeres embarazadas seropositivas como de mujeres embarazadas seronegativas ($p = 0,4$) (Tabla XXXIV).

Tabla XXXIV. Anemia del recién nacido relacionado al diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en las madres

Serología convencional de la madre	Tasa de hemoglobina del niño		RR IC 95%
	< 13,5 g/dL n (%)	≥13,5 g/dL n	
Positiva	8 (5,1%)	148	0,7 (0,3-1,8)
Negativa	7 (7,4%)	87	

3.1.4 Características de los niños

3.1.4.1. Al nacimiento

De los 295 partos incluidas en el estudio, sólo fueron considerados los partos ocurridos hasta el 31 octubre de 2005 debido a que el estudio concluyó el mes de noviembre del 2005 y no se consideraron los datos de seguimiento de los 12 niños nacidos durante este último mes. Por lo tanto los análisis realizados hacen un total de 283 madres con un total de 287 niños. La diferencia entre el número de madres y niños se debe a que existieron 3 embarazos múltiples (2 dobles y 1 triple).

Al momento del nacimiento o días después, como ocurrió en los partos domiciliarios; se realizó una evaluación clínica de 277 recién nacidos. El 100% presentó examen físico normal. Se obtuvo el peso de 278 recién nacidos. Se obtuvo la tasa de hemoglobinemia de 241 recién nacidos, 51,2% fueron de sexo femenino sobre 285 niños. La razón por la que no se pudo evaluar las características nombradas de los 287 recién nacidos se debió al fallecimiento del recién nacido en algunos casos, en otros casos se debió al rechazo por parte de sus familiares a que se los revisara. Por

otro lado, fue difícil llegar a sus domicilios por razones atmosféricas y climáticas mientras que otras madres abandonaron el Municipio (Tabla XXXV).

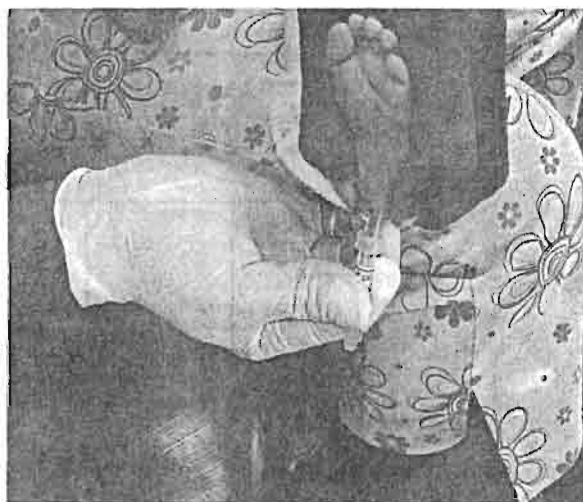
Tabla XXXV. Algunas características de los niños al nacimiento

Características de los niños	Media o porcentaje	Desviación estándar	Rango o IC 95%
Proporción de niños con examen físico normal	100%	-	-
Proporción de nacimientos de sexo femenino	51,2%	-	45,3%-57,2%
Proporción de embarazos con producto múltiple	2,4%	-	1,0%-5,0%
Promedio de peso (Gramos)	3405,4	568,5	700-5000
Promedio de la tasa de hemoglobina (g/dL)	17,4	2,7	12,0-24,8

3.1.4.2 Seguimiento

En la fase de seguimiento se realizó la toma de muestra en el momento del parto al 53% (151/287) de los niños, sobretudo en partos hospitalarios. La toma de muestra

Figura 16: Toma de muestra domiciliaria

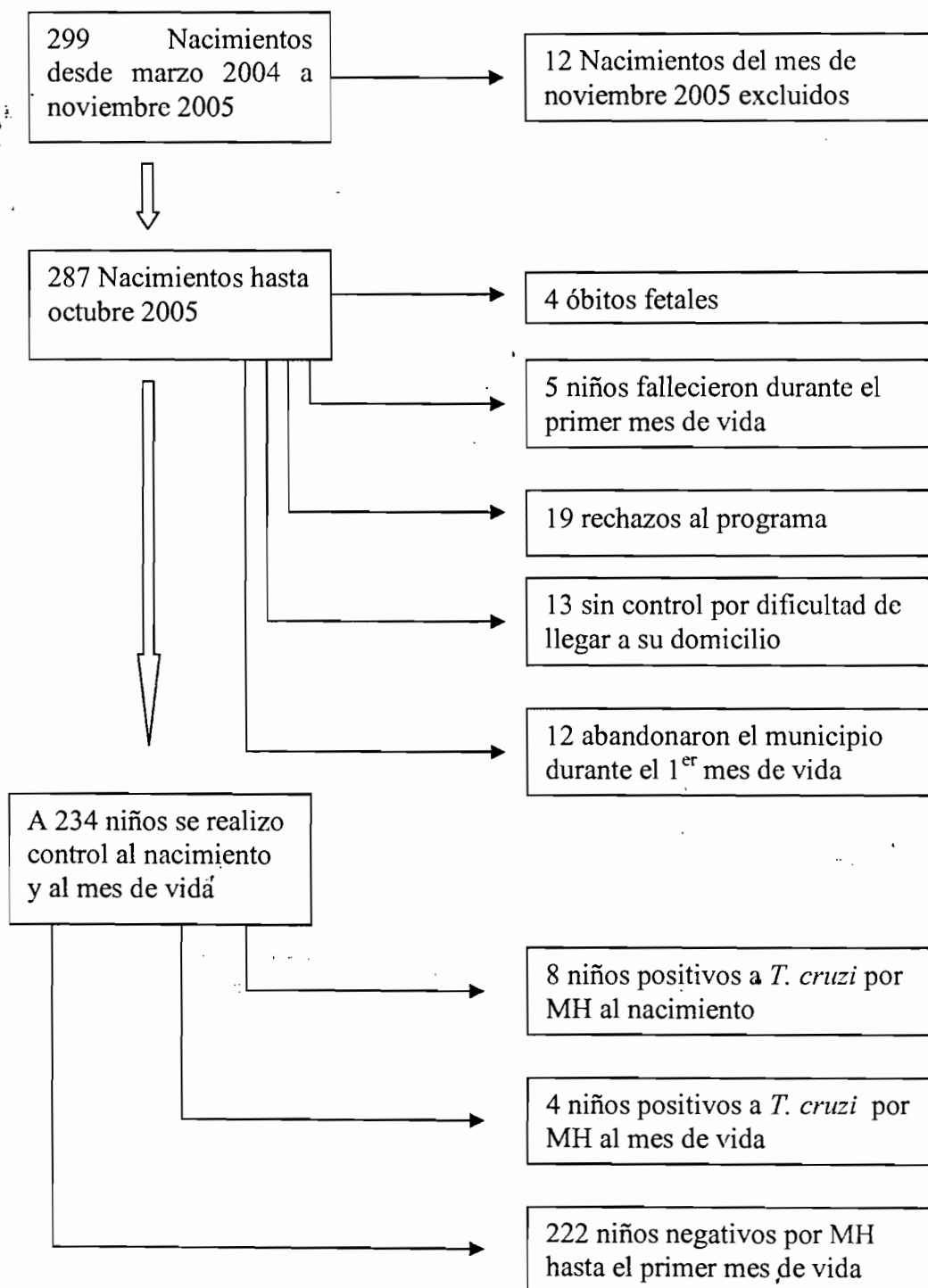


del 47% (136/287) restante fue colectada días después del nacimiento, por tratarse de partos domiciliarios y extrainstitucionales " (CNS, CPS, clínicas privadas, etc.) (Figura 16).

Por lo tanto, se conformó 4 grupos con intervalos de siete días cada uno, para observar la frecuencia en que se realizó las visitas domiciliarias

Figura 17: Flujograma de los niños que completaron el seguimiento y abandonaron el programa durante el primer mes de vida

Cronograma de seguimiento del recién nacido hasta el mes de vida



después del parto. El 65% de las muestras colectadas después del parto, fueron obtenidas durante la primera semana de vida del niño (Tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Momento en que se realizó la toma de muestra del niño después del nacimiento

Toma la muestra	Porcentaje (n)
1 ^{er} - 7 ^{mo} día	64,7% (88/136)
8 ^{vo} - 14 ^{to} día	27,2% (37/136)
15 ^{to} - 21 ^{avo} día	5,9% (8/136)
22 ^{avo} - 28 ^{avo} día	2,2% (3/136)

De los 287 nacimientos incluidos en el estudio hasta el mes de noviembre, completaron el seguimiento del primer mes de vida solo 234 niños. Esto se debe a que 4 niños presentaron muerte intrauterina y un niño falleció a pocas horas de nacer, quedando 282 niños para seguimiento. De estos 282 niños, 13 pacientes abandonaron el Municipio, de 19 niños sus madres rechazaron la toma de muestra, a 12 niños no se pudo realizar el seguimiento porque fue imposible llegar a sus domicilios y 4 niños fallecieron antes de cumplir el mes de vida (Figura 17). Por lo tanto para los siguientes análisis estadísticos solo se tomaron en cuenta a los 234 niños (Tabla XXXVII).

Tabla XXXVII. Seguimiento de los niños hasta el mes de vida

Seguimiento de los niños	Porcentaje (n)
Proporción de niños que completaron controles	83,0% (234/282)
Proporción de familias que abandonaron el Municipio	4,6% (13/282)
Proporción de madres que rechazaron la toma de muestra del RN	6,7% (19/282)
Proporción de niños de domicilios con dificultades para llegar	4,2% (12/282)
Proporción de niños fallecidos antes del mes de vida	1,4% (4/282)

RN: Recién nacido

3.1.4.3 Enfermedad de Chagas congénito

Otro objetivo específico del presente trabajo fue determinar la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en el Municipio. Por lo tanto, tomando en cuenta los criterios de definición de caso de Chagas Congénito para este estudio, de un total de 234 niños se pudo evidenciar por micrométodo hasta el mes de vida la existencia de infección por *T. cruzi* en 12 de ellos. Todos los niños con presencia de *T. cruzi* fueron hijos de madres seropositivas (n = 152) llegando a mostrar una tasa de transmisión vertical de 7,9% (Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVIII. Incidencia y tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas congénita

Enfermedad de Chagas Congénito	Porcentaje (n)
ICC en madres seropositivas y seronegativas	5,1% (12/234)
TTV en madres seropositivas	7,9% (12/152)

ICC: Incidencia de Chagas congénito; TTV: Tasa de transmisión vertical

Se relacionó el sexo de los recién nacidos con la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas. No hubo diferencia estadística entre los niños con Chagas

congénito de sexo masculino y femenino ($p = 0,4$) (Tabla XXXIX).

Tabla XXXIX. Sexo del recién nacido relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Sexo del niño	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
Masculino	7 (9,9%)	64	1,6 (0,5-4,8)
Femenino	5 (6,2%)	76	

3.1.4.4 Factores de riesgo asociados a la transmisión congénita

Entre los posibles factores relacionados con la transmisión congénita, se tomaron en cuenta características generales y obstétricas de las madres así como las características de los recién nacidos.

3.1.4.4.1 Características generales de la madre asociados a la transmisión congénita

El último objetivo específico del trabajo fue comparar la prevalencia de la enfermedad de Chagas congénito entre las madres seropositivas y seronegativas, determinada por serología convencional. Como se indicó anteriormente, se tomó en cuenta a los 234 niños que completaron el seguimiento hasta el primer mes, pero excluyendo al niño cuya madre no cuenta con resultado de serología, siendo un total de 233.

El 7,9% de las madres seropositivas transmitió la enfermedad a sus hijos.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los hijos de madres seropositivas y de madres seronegativas, en relación a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas ($p = 0,009$) (Tabla XL).

Tabla XL. Serología de la madre y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Serología convencional de la madre	Micrométodo del niño		Valor p
	Positivo n (%)	Negativo n	
Positiva	12 (7,9%)	140	0,009
Negativa	0 (0,0%)	81	

Para los siguientes análisis de datos se seleccionó al grupo de madres seropositivas por serología convencional.

Se realizó un análisis estadístico con solo 12 madres de 14 infectadas con *T. cruzi* detectable por hematocrito, dos madres fueron excluidas, una por abandono del Municipio y otra por parto extemporáneo. Entre las mujeres embarazadas con pruebas serológicas positivas, que permitieron el control hasta el primer mes de vida de los niños, se encontró que el riesgo de que un niño nazca congénitamente infectado se multiplica por 5,8 veces ($p = 0,008$) cuando es hijo de una madre con parasitemia positiva, a diferencia del hijo de madre sin parasitemia detectable (Tabla XLI).

Tabla XLI. Parasitemia detectable en las madres asociada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Micrométodo de la madre	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
Positiva	4 (33,3%)	8	5,8 (2,0-16,6)
Negativa	8 (5,7%)	132	

Relacionando la edad media de la madre serológicamente positiva y el niño congénitamente infectado, se observó que el 11% transmitió la enfermedad en el grupo de madres menores de 26 años, mientras que el 4% transmitió la enfermedad en el grupo de madres de 26 o más años de edad. Aunque no existió asociación estadística significativa, se observó una tendencia en que las madres más jóvenes

transmitan con mayor frecuencia la enfermedad ($p = 0,1$) (Tabla XLII).

Tabla XLII. Edad de la madre relacionada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Edad de la madre seropositiva	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
<26 años	9 (11,4%)	70	2,8 (0,8-9,8)
≥26 años	3 (4,1%)	70	

Se relacionó el lugar de residencia de la madre con el diagnóstico de Chagas congénito.

El 8% de las madres seropositivas con residencia en área rural tuvieron hijos infectados. Sin embargo, no se observó asociación estadísticamente significativa comparándolas con las madres seropositivas con viviendas ubicadas en área urbana ($p = 0,6$) (Tabla XLIII).

Tabla XLIII. Área de vivienda de las madres relacionada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Área de vivienda	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
Rural	10 (7,5%)	124	0,7 (0,2-2,8)
Urbana	2 (11,1%)	16	

Se relacionó la presencia de vinchucas en domicilios de las madres seropositivas que refirieron este dato y la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,1$) (Tabla XLIV).

Tabla XLIV. Presencia de vinchucas y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en madres con serología convencional positiva

Presencia de vinchuca	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
SI	4 (4,9%)	78	0,4 (0,1-1,4)
NO	8 (11,4%)	62	

Se relacionó el lugar donde se produjo el parto del actual embarazo de las madres seropositivas con la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,7$) (Tabla XLV).

Tabla XLV. Lugar del parto relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Lugar del parto	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
Domicilio	5 (9,3%)	49	1,3 (0,4-3,9)
En servicio	7 (7,1%)	91	

3.1.4.4.2 Antecedentes obstétricos maternos asociados a la transmisión congénita

Se conformó dos grupos en relación al número de gestaciones de las madres serológicamente positivas con el fin de asociarlo a la infección congénita. El primero compuesto por mujeres con el antecedente de no haber tenido ninguna gestación previa al embarazo actual, es decir las primigestas y el segundo por mujeres con antecedentes de gestaciones previas o multigestas. No hubo diferencia estadística entre los niños con Chagas congénito, productos de la primera gestación y los de la segunda o más gestaciones ($p = 1,0$) (Tabla XLVI).

Tabla XLVI. Número de gestas relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Antecedente de gestaciones	Micrométodo del niño		RR IC 95%
	Positivo n (%)	Negativo n	
Primigesta	3 (7,5%)	37	0,9 (0,3-3,3)
Multigesta	9 (8,0%)	103	

3.1.5 Consecuencias de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en los recién nacidos

Se relacionó la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas con anemia (<13,5g/dL) en el recién nacido. De los 152 niños, hijos de madres seropositivas, no se pudo determinar la hemoglobinemia de 21, por lo tanto se realizó el análisis a 131 niños. No hubo diferencia estadística entre los recién nacidos con anemia, infectados o no con *T. cruzi* ($p = 0,5$) (Tabla XLVII).

Tabla XLVII. Anemia del recién nacido asociada a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Micrométodo del niño	Tasa de hemoglobina del niño		RR IC 95%
	< 13,5 g/dL n (%)	≥13,5 g/dL n	
Positivo	1 (8,3%)	11	1,6 (0,2-12,61)
Negativo	6 (5,0%)	113	

Se relacionó la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas con el peso del recién nacido. No hubo diferencia estadística entre los recién nacidos con bajo peso, infectados o no con *T. cruzi* ($p = 0,3$) (Tabla XLVIII).

Tabla XLVIII. Bajo peso del recién nacido relacionado a la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Micrométodo del niño	Peso del niño		RR IC 95%
	<2500 g n (%)	≥2500 g n	
Positivo	1 (8,3%)	11	3,9 (0,4-34,6)
Negativo	3 (2,1%)	137	

3.1.6 Seguimiento de los niños

De los 234 niños a los que se realizó los exámenes de laboratorio mediante la técnica del micrométodo, 8 fueron positivos al nacimiento (Tabla XLIX).

Tabla XLIX. Micrométodo al nacimiento para la enfermedad de Chagas

Serología materna	Micrométodo del niño		Total
	positivo n (%)	negativo n	
Positiva	8 (5,3%)	144	152
Negativa	0 (0,0%)	82	82
Total	8	226	234

Al mes de vida, se diagnosticaron, también por micrométodo, 4 niños positivos, quedando en total 222 niños negativos por micrométodo (Tabla L).

Tabla L. Micrométodo al mes de vida para la enfermedad de Chagas

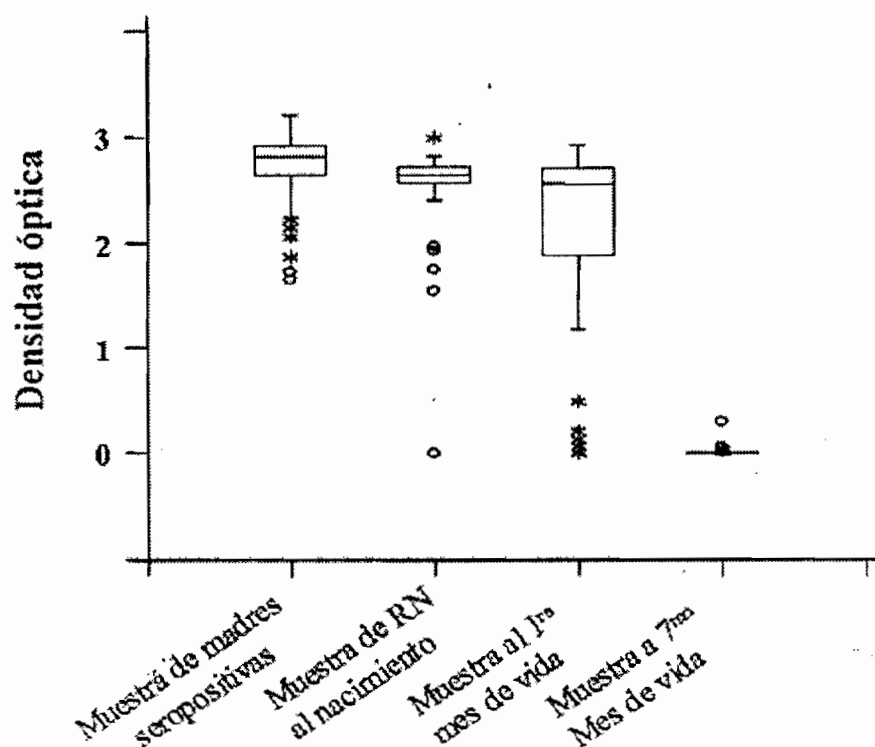
Serología materna	Micrométodo al mes de vida		Total
	positivo n (%)	negativo n	
Positiva	4 (2,8%)	140	144
Negativa	0 (0,0%)	82	82
Total	4 (1,8%)	222	226

Los resultados de los niños con micrométodo negativo hasta el mes de vida, fueron

confirmados por serología convencional. Esta confirmación serológica fue realizada sólo a los niños que completaron sus controles hasta el séptimo mes de vida (ver Tabla LIV), mediante una cinética de “tres muestras sobre la misma placa” (del nacimiento, del mes de vida y del séptimo mes de vida) para determinar la cinética de los anticuerpos de origen materno y propios del niño (Figura 18).

Figura 18: Densidad óptica de las tasas de anticuerpos de: la madre, de los recién nacidos de madres seropositivas al nacimiento, al primer mes y a los 7 meses de vida.

Seguimiento de niños no infectados con *T. cruzi* en la región de Caraparí 2004- 2005



3.1.7 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto antes del mes de vida del recién nacido

No cumplieron la fase de seguimiento 53 niños de los 287 nacidos hasta el mes de Octubre de 2005. Por lo tanto se compararon algunas características entre las madres de estos 53 niños y las madres de los niños que completaron el seguimiento.

Para facilitar el análisis de datos se denominó al grupo de madres cuyos hijos completaron sus respectivos controles como grupo “A”, y a las madres de los 53 niños a los que no se pudo realizar los controles como grupo “B”. Se comparó entre ambos grupos algunas características generales de las madres y algunos antecedentes referidos a embarazos anteriores.

Para todas las características estudiadas, ambos grupos no difieren estadísticamente, excepto que en las madres del grupo “B” el número de embarazos previos es menor que en el grupo “A” ($p = 0,03$). También padecen menos de la enfermedad de Chagas las madres del grupo “B” que las madres del grupo “A” ($p = 0,003$) (Tabla LI).

Tabla LI. Características y antecedentes de las madres que concluyeron el proyecto (A) y las madres que lo abandonaron antes del primer mes de vida del recién nacido (B)

Características y antecedentes maternos	Grupo A	Grupo B	Valor P
	media o % (n)	media o % (n)	
Proporción de madres con residencia en área urbana	14,5% (34/234)	23,8% (11/53)	0,26
Promedio de edad	25,8 a (DS= 7,5)	24,7 a (DS= 8,0)	0,37
Proporción de nacimientos en el Municipio	60,3% (141/234)	49,1% (26/53)	0,14
Promedio de años de residencia en el Municipio	11,97 a (DS= 10,1)	9,8 a (DS= 9,9)	0,16
Proporción de viviendas con presencia de vinchucas	97,9% (229/234)	92,5% (49/53)	0,06
Proporción de vivienda rociada	84,7% (194/229)	81,3% (39/48)	0,55
Proporción de madres con antecedente de transfusión	4,7% (11/234)	1,9% (1/53)	0,7
Promedio de gestaciones previas	2,7 ges (DS= 2,8)	1,8 ges (DS= 2,4)	0,03
Proporción de madres seropositivas	65,2% (152/233)	43,4% (23/53)	0,003

DS: Desviación estándar; a: años; ges: gestaciones

En cuanto al actual embarazo se comparó entre ambos grupos algunas características como el lugar y la persona por la que fue atendido el parto, la parasitemia detectable

en las madres y el porcentaje de recién nacidos con Chagas congénito.

No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos respecto a las características expuestas (Tabla LII).

Tabla LII. Características del actual embarazo según los grupos de madres

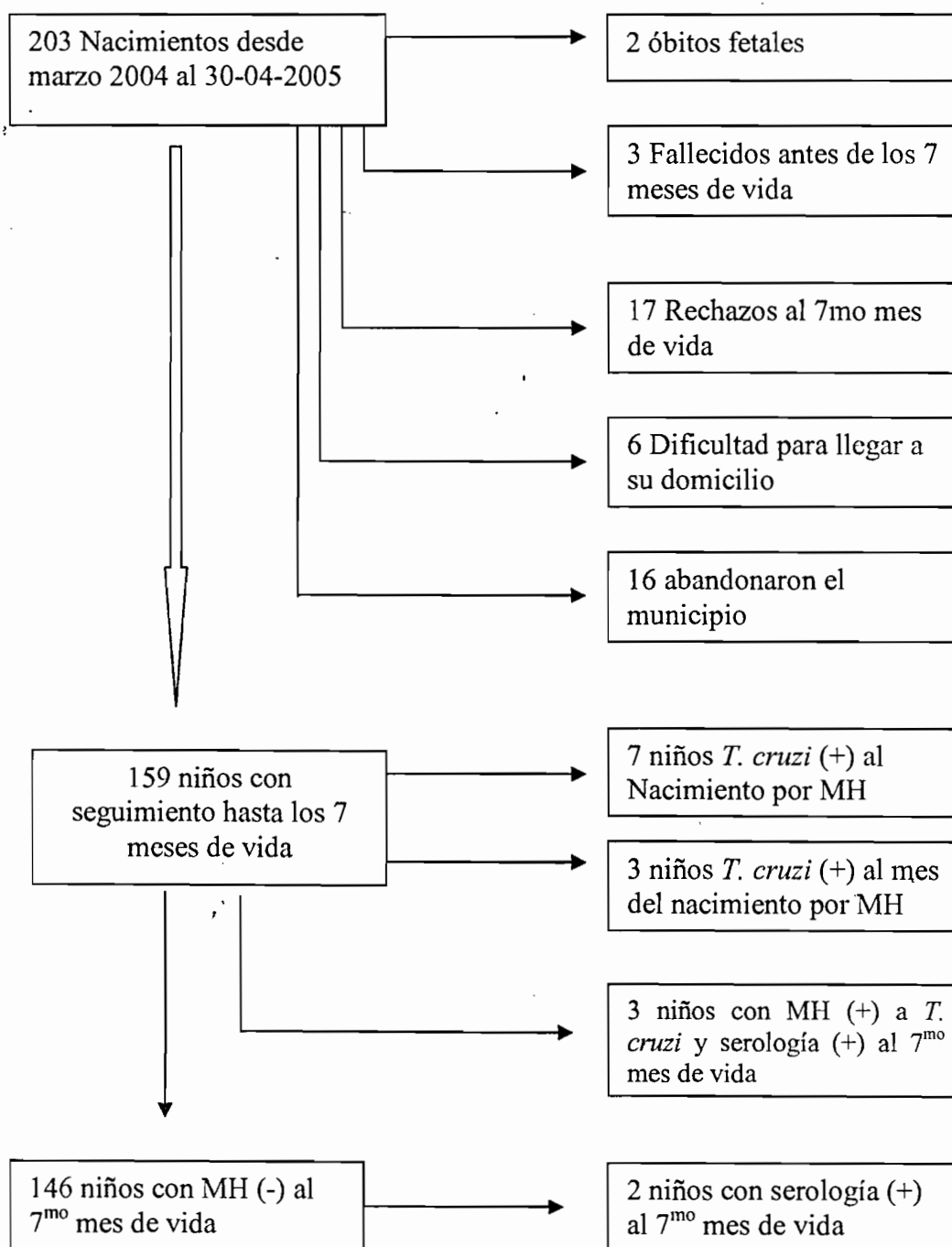
Características y antecedentes Maternos	Grupo A % (n)	Grupo B % (n)	Valor P
Proporción de partos domiciliarios	33,8% (79/234)	33,9% (18/53)	0,97
Proporción de partos atendidos por familiares	27,8% (65/234)	26,4% (14/53)	0,9
Proporción de madres con parasitemia detectable	5,1% (12/234)	1,9% (1/53)	0,47
Proporción de recién nacidos con <i>T. cruzi</i>	5,1% (12/234)	0% (0/42)	0,61
Proporción de partos gemelares	2,1% (5/234)	3,2% (2/53)	0,62

3.1.8 Controles al séptimo mes de vida de los niños

El proyecto se inició el mes de marzo de 2004 y concluyó el mes de noviembre de 2005, donde debieron haber cumplido con las dos fases de investigación (positivos y negativos) 203 niños, que corresponden a todos los partos ocurridos hasta el mes de abril de 2005. Se encuentran incluidos en los 203, 10 (4,9%) niños con Chagas congénito de los 12 diagnosticados hasta octubre de 2005, mismos que tuvieron un seguimiento diferente en relación a los niños con micrométodo negativo. Fallecieron 5 (2,5%) niños (incluidos mortinatos y muertos antes del séptimo mes de vida) y 39 (19,2%) abandonaron el estudio (Figura 19) (por rechazo de sus familiares, migración del Municipio y en algunos casos por imposibilidad de llegar al domicilio).

Figura 19: Flujograma de los niños que completaron el seguimiento y abandonaron el programa durante los 7 meses de vida

Cronograma de seguimiento del recién nacido hasta el 7^{mo} mes de vida



Por lo tanto se logró realizar el último control al séptimo mes de vida a los restantes 149 (73,4%) niños que presentaron micrométodo negativo hasta el mes de vida. El 3% de los niños de madres seropositivas (3/90), controlados al séptimo mes, presentó *T. cruzi* circulante (Tabla LIII).

Tabla LIII. Control parasitológico del niño por micrométodo al séptimo mes de vida

Serología convencional materna	Control del niño por micrométodo al séptimo mes de vida		
	Positivo n (%)	Negativo n	Total
Positiva	3 (3,3%)	87	90
Negativa	0 (0,0%)	59	59
Total	3	146	149

Los resultados de los niños con micrométodo negativo (al mes y al séptimo mes de vida), fueron confirmados por serología convencional mediante una cinética de “tres muestras sobre la misma placa” (muestras del nacimiento, mes de vida y del séptimo mes de vida, para determinar la cinética de los anticuerpos propios del niño). El 6% de los niños de madres seropositivas (5/90), controlados al séptimo mes, presentaron serología positiva (incluidos los 3 niños positivos por micrométodo) (Tabla LIV).

Tabla LIV. Control serológico del niño al séptimo mes de vida por serología convencional

Serología convencional materna	Control del niño por serología convencional al séptimo mes de vida		
	Positivo n (%)	Negativo n	Total
Positiva	5 (5,7%)	85	90
Negativa	0 (0,0%)	59	59
Total	5	144	149

No puede afirmarse en estos casos positivos al séptimo mes de vida, si la infección

fue adquirida congénita o vectorialmente, ya que Caraparí es considerado como área con transmisión vectorial activa de la enfermedad de Chagas, debido a la presencia del vector en el Municipio.

La prevalencia de la enfermedad de Chagas al séptimo mes de vida fue del 3% (5/149).

3.1.9 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto después del primer mes de vida del niño

Se realizó el último control al séptimo mes de vida a 149 niños, ya que 5 fallecieron, los 10 casos congénitos fueron seguidos de forma diferente y 39 abandonaron el proyecto después de cumplir el primer mes de vida. Por lo tanto se compararon algunas características entre las madres de estos 39 niños y las madres de los niños que completaron el seguimiento hasta el séptimo mes de vida.

Para facilitar el análisis de datos se denominó al grupo de madres cuyos hijos completaron sus respectivos controles como grupo “A”, y a las madres de los 39 niños a los que no se pudo realizar el control al séptimo mes como grupo “B”. Se comparó entre ambos grupos algunas características generales de las madres y algunos antecedentes referidos a embarazos anteriores.

Se observó que el porcentaje de madres que reside en área urbana es mayor en las que abandonaron el proyecto (B) en relación a las que concluyeron el estudio (A) ($p = <0,001$). El promedio de años de residencia en el Municipio y el promedio de edad fueron menores en las madres del grupo “B” respecto a las madres del grupo “A” ($p = 0,02$; $p = 0,03$ respectivamente). El porcentaje de madres que afirmó presencia de vinchucas en su vivienda fue menor en el grupo “B” respecto al grupo “A” ($p = 0,04$) (Tabla LV).

Tabla LV. Características y antecedentes de las madres que concluyeron el proyecto (A) y las madres que lo abandonaron después del primer mes de vida del recién nacido (B)

Características y antecedentes maternos	Grupo A	Grupo B	Valor P
	media o % (n)	media o % (n)	
Proporción de madres con residencia en área urbana	11,4% (17/149)	38,5% (15/39)	<0,001
Promedio de años de residencia en el Municipio	12,7 a (DS= 10,5)	8,9 a (DS= 9,8)	0,02
Promedio de edad en años	26,0 a (DS= 7,5)	23,1 a (DS= 6,6)	0,03
Proporción de viviendas con presencia de vinchucas	56,4% (65/149)	43,6% (17/39)	0,04
Proporción de vivienda no rociada	14,4 % (21/149)	27,0% (10/39)	0,06
Proporción de madres seropositivas	60,4% (90/149)	53,8% (21/39)	0,4
Promedio de gestaciones previas	2,7 ges. (DS= 2,8)	1,7 ges. (DS= 1,9)	0,06

DS: Desviación estándar; a: años; ges: gestaciones

También se comparó entre ambos grupos algunas características del parto actual y los controles al niño. El porcentaje de mujeres que recibió atención del parto por personas ajenas al servicio de salud fue menor en el grupo “B” en relación al grupo “A” ($p = 0,04$). El número de madres de los niños a los que no se pudo realizar el control al primer mes de vida fue mayor en el grupo “B” con respecto a las madres del grupo “A” ($p = <0,001$) (Tabla LVI).

Tabla LVI. Características del actual embarazo según los grupos de madres

Características y antecedentes maternos	Grupo A	Grupo B	Valor P
	media o % (n)	media o % (n)	
Proporción de partos domiciliarios	36,9% (55/149)	25,6% (10/39)	0,18
Proporción de partos atendidos por familiares	32,2% (48/149)	15,4 (6/39)	0,04
Proporción de niños que no realizaron el 1 ^{er} control	9,4% (14/149)	38,5% (15/39)	<0,001

3.1.10 Seguimiento de los niños infectados

3.1.10.1 Seguimiento de los niños congénitamente infectados

Los niños con resultado parasitológico (microhematocrito) positivo al momento del nacimiento o días después y al primer mes de vida, fueron considerados como congénitamente infectados. A todos estos niños se les inicio tratamiento y se realizó el seguimiento activo semanal a domicilio.

De los 12 niños infectados y que iniciaron tratamiento, 11 completaron satisfactoriamente el mismo y uno abandonó aproximadamente a los 30 días de haberse iniciado el tratamiento pese a la sensibilización adecuada a la madre sobre la enfermedad de su hijo y el éxito terapéutico. Este abandono se produjo porque la madre se fue del Municipio (Tabla LVII).

Tabla LVII. Cobertura de tratamiento de Chagas congénito

Niños infectados que iniciaron tratamiento	n (%)
Proporción de niños que completaron tratamiento	11 (91,7%)
Proporción de niños que abandonaron tratamiento	1 (8,3%)

Se manifestaron algunas interurrencias en 4 niños durante el primer mes de iniciado el tratamiento. Uno de ellos presentó en la primera semana alza térmica, acompañada de deposiciones líquidas abundantes, durante dos semanas aproximadamente. Otros dos niños manifestaron alzas térmicas en la primera semana, asociándose eritema cutáneo generalizado en la segunda semana del tratamiento perdurando tres semanas. Otro niño presentó solamente alzas térmicas en la primera semana de iniciado el tratamiento, que duró dos semanas aproximadamente. No se pudo precisar exactamente “el día” en que se presentaron las alzas térmicas y los demás signos debido a que las visitas domiciliarias fueron realizadas semanalmente y no en forma

diaria. No se suspendió la medicación antichagásica en ninguno de ellos. Sólo se llegó a disminuir la dosis del medicamento por una semana en el niño que manifestó fiebre y alteración intestinal, volviéndose a administrar la dosis adecuada para su peso al cabo de la semana. Estos eventos intratratamiento probablemente no fueron reacciones adversas al medicamento ya que no manifestaron empeoramiento del cuadro mientras seguían siendo tratados. En todos los casos tuvieron control médico durante la duración del tratamiento. Pudieron tratarse de reacciones adversas dudosas, es decir que existía otra circunstancia más probable que causó estos eventos que la administración del medicamento. Por ejemplo los niños cursaban por algún tipo de infección respiratoria o enfermedad diarreica aguda, que coincidió con el momento en que recibieron tratamiento antichagásico. Por tanto la tolerancia al medicamento fue del 100%, observándose una adherencia y observancia del 100%, puesto que las madres administraron el tratamiento a sus hijos en forma correcta, coincidiendo con las indicaciones médicas proporcionadas en cada visita. En todos los niños que completaron tratamiento, se observó una eficacia del 100%.

En los restantes 8 niños no se observó ninguna interurrencia en el tiempo que fueron tratados (Tabla LVIII).

Tabla LVIII. Eventos intratratamiento presentados por los niños bajo tratamiento

Eventos intratratamiento	Niños que recibieron tratamiento	
	Número	Porcentaje
Sin interurrencias	8	66,7%
Alza térmica	1	8,3%
Alza térmica y eritema cutáneo	2	16,7%
Alza térmica y deposiciones líquidas	1	8,3%
Total	12	100%

En los 11 niños que completaron el tratamiento, el 100% presentó negativización parasitológica por micrométodo al mes de recibir el medicamento. Se realizó el último control pos-tratamiento solamente a 8 niños. Estos fueron los que cumplieron ocho meses de haber iniciado el tratamiento hasta noviembre de 2005, cuando finalizó el estudio. Los 8 niños presentaron parasitología y serología negativas por micrométodo y serología convencional respectivamente. Los restantes 3 niños cumplirían ocho meses de haber iniciado tratamiento después de la finalización del estudio, quedando bajo supervisión del hospital de Caraparí (Tabla LIX).

Tabla LIX. Control parasitológico y serológico pos-tratamiento al mes y octavo mes

Control de los niños durante el tratamiento	Positivos	Negativos
	n (%)	n
Microhematocrito al mes de tratamiento	0/11 (0,0%)	11/11
Microhematocrito al 8° mes de tratamiento	0/8 (0,0%)	8/8
Serología al mes de tratamiento	8/8 (100%)	0/8
Serología al 8 mes de tratamiento	0/8 (0,0%)	8/8

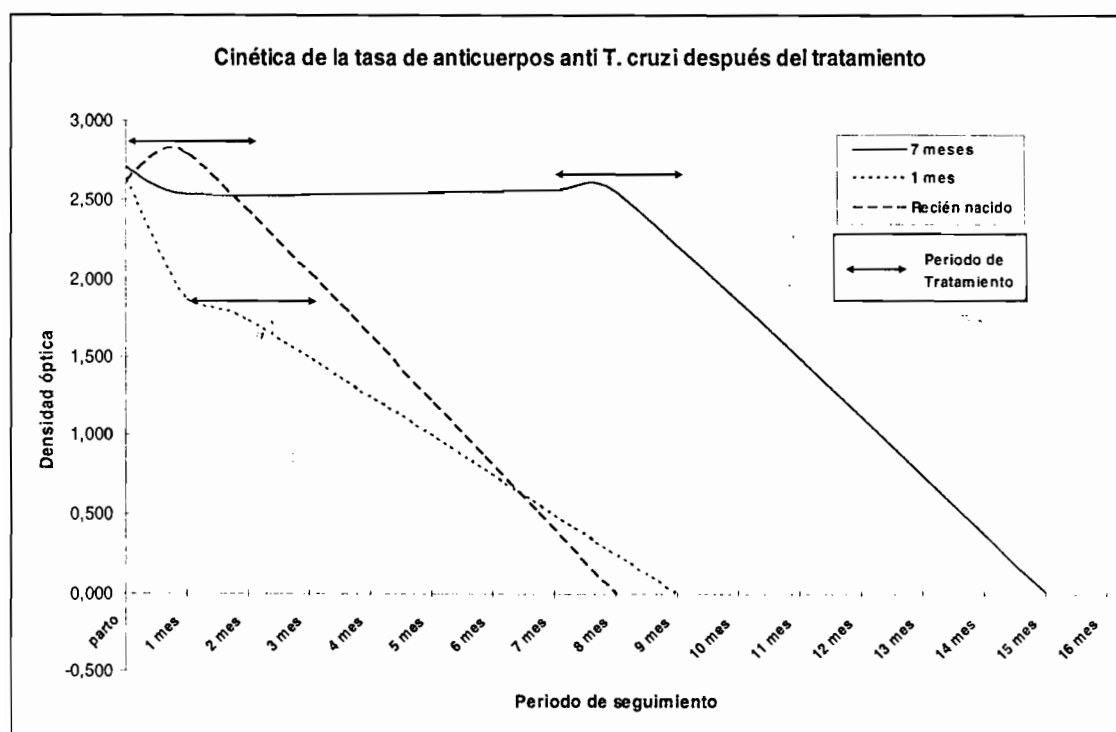
3.1.10.2 Seguimiento de los niños con resultado positivo para la enfermedad de Chagas al séptimo mes de vida

Se inició tratamiento en los cinco niños con resultado positivo al séptimo mes de vida, de los cuales 3 continuaban en esta etapa al finalizar el estudio y que quedaron bajo atención del hospital de Caraparí. Los otros dos niños, cumplieron el tratamiento satisfactoriamente presentando negativización parasitológica al primer mes de iniciada la medicación. Ninguno manifestó interurrencias durante la administración del medicamento, presentado una adherencia y observancia del 100%. Se realizó el último control parasitológico y serológico sólo a uno de ellos que cumplió 8 meses de

iniciado el tratamiento al momento de la finalización del estudio, con resultados negativos. El otro niño quedó bajo supervisión del hospital.

En la figura 20 se representa el promedio de la densidad óptica de la tasa de anticuerpos anti - *T. cruzi* de los niños diagnosticados con la enfermedad de Chagas durante los controles al nacimiento, al mes y a los siete meses de vida. Se puede observar la cinética de los anticuerpos de los niños infectados, desde el momento en que se realizó el diagnóstico, la etapa de tratamiento y la culminación de los controles postratamiento. En el momento del diagnóstico existe un pico alto de la densidad óptica que luego de concluir la etapa de tratamiento cae gradualmente, demostrando una eficacia del tratamiento del 100%. En el caso de los siete meses, se observa una meseta desde el nacimiento hasta el momento cuando se inició el tratamiento luego del diagnóstico al séptimo mes de vida, esta meseta empieza a declinar luego de recibir la medicación.

Figura 20: Cinética de la tasa de anticuerpos cuantificados antes, durante y después de otorgarse el tratamiento a los niños diagnosticados al nacimiento, al mes y a los 7 meses de vida



3.2 Discusión

El Municipio de Caraparí se caracteriza por ser un área rural, donde la presencia de *Triatoma infestans* en el intra y peridomicilio de las viviendas hace que sea considerada como área con transmisión vectorial activa para la enfermedad de Chagas. Hasta la fecha no se realizaron trabajos acerca de la transmisión congénita de esta enfermedad en área rural lo que motivó a realizar un estudio de los diferentes factores asociados a ella.

El presente trabajo se realizó de marzo de 2004 hasta noviembre de 2005. En el transcurso de ese tiempo se incluyó a 295 mujeres embarazadas, que dieron a luz a 299 recién nacidos, ya que 2 de ellas presentaron doble gestación y una triple gestación. En base a los criterios del presente estudio para "considerar un caso congénito de Chagas, fue necesario que todos los recién nacidos sean controlados hasta cumplir el mes de vida, excluyéndose a los niños nacidos después del 31 octubre de 2005.

3.2.1 Descripción de la población

Se observó que el 87,7% de las madres estudiadas residen en el sector rural, esto se debe al hecho de que la mayoría de las personas se dedican a la agricultura y ganadería. El 57,6% de la población estudiada procede de otros Municipios o departamentos, que llegaron a esta región por el crecimiento de campamentos de las empresas petroleras y también, porque las condiciones agrarias del lugar, favorecen a la sobrevivencia de estas personas, que dejan sus lugares de origen para buscar mejores expectativas de vida.

De las madres incluidas en el estudio, el 90,8% nacieron por parto domiciliario, factor que se relaciona, tal vez, a que un gran porcentaje reside en área rural, donde generalmente el acceso a los servicios de salud es dificultoso por la lejanía de los mismos y/o por desconocer la existencia de los centros y postas de salud. Además que tomando en cuenta la edad media de las mujeres, la mayoría nacieron hace 26 años,

donde las condiciones geográficas y de salud eran mucho más precarias que las de ahora.

Debido, a que se trabajó en una región donde se sabe de la existencia del vector, se preguntó a las madres acerca de la presencia de vinchucas en sus viviendas; el 50% respondió afirmativamente. Se puede comparar este resultado obtenido con el informe de infestación del año 2005 del SEDES - Tarija que reportó un 29% de infestación antes de las actividades de rociado en el Municipio en la gestión 2005 (SEDES-Tarija, 2005). Inclusive se reportó un porcentaje de infestación del 87% antes del rociado del Municipio en 2003 (SEDES-Tarija, 2002). Se considera que la diferencia se debe a que SEDES - Tarija maneja sus porcentajes en base a viviendas encuestadas, en cambio con la investigación se tiene datos en base al porcentaje de mujeres que declararon la presencia de vinchucas en sus casas. Al margen de esto, cerca del total de la población estudiada, afirmó conocer a la vinchuca, lo que quiere decir que pudieron tener algún contacto con el vector en alguna etapa de su vida.

Se observó que el 74% de las mujeres embarazadas eran multigestantes. Un gran porcentaje de las mujeres del Municipio se embarazan por primera vez a tempranas edades. Se registró en el estudio 17 madres de 15 o menos años de edad y una de ellas cursaba por su segundo embarazo.

El 91% de las mujeres embarazadas realizaron control prenatal, siendo el segundo trimestre de embarazo el periodo en que acuden más a los Centros de Salud. Esto se debe a que algunas mujeres y más cuando son de área rural, descuidan el factor del último ciclo menstrual. Ellas notan que están embarazadas al ver que pasó mucho tiempo desde que tuvieron el último ciclo y se han presentado algunos cambios en su organismo además. Por lo tanto acuden al centro de salud entre la 14ª y 16ª semana de gestación, o tal vez después.

3.2.2 Objetivos de la investigación

3.2.2.1 Seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada

Se determinó una tasa de seroprevalencia de 62,2%, mayor a la registrada en las otras

secciones de la provincia Gran Chaco, donde la seroprevalencia es de 53,4% y 54,2% en los Municipios de Yacuiba y Villamontes respectivamente. (Brutus *et al.*, 2002).

En Tarija, el estudio realizado por Jijena y colaboradores mostró un 40,5% de seropositividad materna en el año 2000, de 43,1% en 2001 y de 38,4 para el 2002; mediante el método de HAI, con confirmación por la técnica de ELISA, en casos dudosos (Jijena *et al.*, 2003).

En los estudios de Torrico y colaboradores en Cochabamba, se realizó la comparación de dos períodos, siendo la seroprevalencia materna para el cohorte A (1992-1994) 27,4% y para el cohorte B (1999-2001) 17,3%, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos cohortes (Torrico *et al.*, 2004). El estudio realizado en Santa Cruz por Azogue durante 1988 y 1989, mostró que la seroprevalencia de las madres por el método de HAI fue de 54% (Azogue & Darras 1991). Brenière en 1983 realizó estudios serológicos en los hospitales materno-infantiles de La Paz y Cochabamba donde obtuvo una prevalencia de la enfermedad del 8% y 48% respectivamente, en mujeres que acudieron a los hospitales para la atención del parto (Brenière *et al.*, 1983).

Como se observa, los resultados obtenidos en el Municipio de Caraparí son todavía mayores a los obtenidos en los estudios realizados en otras regiones del país. Esta diferencia puede deberse a que Caraparí es área rural en su totalidad y además se abarcó todo el universo de mujeres embarazadas, tanto las que fueron atendidas en los centros de salud del Municipio y las que tuvieron parto domiciliario. En cambio los estudios mencionados anteriormente fueron realizados generalmente en medio urbano, donde la calidad de vida difiere a la del medio rural y existe mejor control vectorial. Además, se tomaron en cuenta en estos estudios como universo sólo a las mujeres embarazadas que fueron atendidas en los hospitales y maternidades.

En Argentina, según diversos autores, se encontró una tasa de seroprevalencia materna que oscila entre 5,5% hasta 25,6% (Blanco *et al.*, 2000; Basombrio *et al.*, 1999; Contreras *et al.*, 1999; Zaidenberg *et al.*, 1999; Streiger *et al.*, 1995).

En Chile, García y colaboradores realizaron trabajos en zonas de alta (Monte Patria) y baja endemia (San Felipe de los Andes), donde la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas fue de 7,8% y 1,4% respectivamente (García *et al.*, 2001). Muñoz y colaboradores reportaron una tasa de seroprevalencia del 2,7% en la maternidad San Juan de Dios (Santiago) (Muñoz *et al.*, 1982).

En Brasil, Bittencourt realizó la mayor parte de los estudios de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas, reportando como tasa de seroprevalencia materna, valores que oscilan entre 7,6% a 20,1% (Bittencourt *et al.*, 1972; Bittencourt & Barbosa, 1972a; Bittencourt & Barbosa, 1972b; Bittencourt *et al.*, 1974; Bittencourt *et al.*, 1985).

En Uruguay, el estudio de Sarasúa en los años 1982 y 1985 en el Centro de Salud del Ministerio de Salud Pública (Departamento de Artigas) en mujeres que acudían a la atención de su parto, muestra una prevalencia de la enfermedad de Chagas de 8,3% (Sarasúa *et al.*, 1986). Según Reiche en trabajos realizados en Uruguay por Sarasúa en 1993, mostró una prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres grávidas de 5,6% (Reiche *et al.*, 1996).

En Paraguay, el estudio de Russomando en los años 1991 y 1992 en dos lugares diferentes (Asunción y San Pedro) en mujeres que acudían a controle prenatal, muestra una prevalencia de la enfermedad de Chagas de 7,7% a 10,5%. (Russomando *et al.*, 1998).

En Perú el estudio realizado por Mendoza y colaboradores mostró una seroprevalencia del 0,7% en mujeres puérperas (Mendoza *et al.*, 2005).

Al observar los diferentes estudios realizados en el Cono Sur, se observa que Bolivia es el país con las tasas de seroprevalencia materna más elevadas, en relación a los demás países.

3.2.2.2 Enfermedad de Chagas congénita

La tasa de transmisión vertical o congénita de la enfermedad de Chagas en recién nacidos de madres seropositivas, encontrada en el presente estudio fue de 8%, que es

mayor en comparación a la que presentan los Municipios de Yacuiba o de Bermejo que son de 5 a 6% (Brutus *et al.*, 2004).

En el estudio de Jijena en Tarija durante los años 2000, 2001 y 2002 se obtuvo una tasa de transmisión vertical de 8,7%, 16,5% y 7% respectivamente (Jijena *et al.*, 2003). Estos valores podrían estar sesgados, ya que durante la primera gestión el diagnóstico del recién nacido se basó en la prueba de microhematocrito al nacimiento, sin tomar en cuenta su repetición al primer mes, ni serología a partir del sexto mes. Durante la segunda y tercera gestión se tomaron en cuenta todos los criterios antes mencionados, pero se utilizó una prueba serológica solamente, debiendo realizarse el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas con dos pruebas serológicas distintas. Asimismo, se conoce que la serología positiva al sexto mes de vida, en una zona endémica podría deberse a la presencia de IgG propias del niño, ante una infección vectorial o incluso, corresponder a los anticuerpos maternos en vías de negativización.

El estudio de Azogue en Santa Cruz reporta una tasa de transmisión congénita de 13% (Azogue *et al.*, 1985). Esta tasa es mayor a la observada en el presente estudio, no obstante, el estudio de Santa Cruz tomó en cuenta pruebas histopatológicas de placenta, para determinar la infección congénita a pesar de que es posible observar parásitos en placentas de madres infectadas y recién nacidos no infectados.

El estudio de Torrico en Cochabamba, muestra una tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas de 5.9% en la primera cohorte y de 4.9% en la segunda cohorte (Torrico *et al.*, 2004). Las pruebas diagnósticas utilizadas son semejantes a las del presente trabajo, pero los resultados son aún mucho mayores en el Municipio de Caraparí.

En Argentina, en varios estudios realizados sobre la enfermedad de Chagas congénita, se observó que la tasa de transmisión congénita varía de 1,9% hasta 15,5%, según los diferentes autores y sobre todo según las pruebas diagnósticas utilizadas (Streiger *et al.*, 1995; Zaidenberg *et al.*, 1999; Contreras *et al.*, 1999; Basombrio *et al.*, 1999; Blanco *et al.*, 2000). En los trabajos de Blanco y Zaidenberg

se utilizaron como pruebas de diagnóstico el microhematocrito al nacimiento y serología a los 6 meses de vida (HAI, IFI y ELISA) (Blanco *et al.*, 2000; Zaidenberg *et al.*, 1999). Streiger realizó el diagnóstico utilizando las técnicas de gota gruesa fresca, Strout y xenodiagnóstico al nacimiento y pruebas serológicas a los 6 meses (HAI y ELISA) (Streiger *et al.*, 1995). Basombrio utilizó el Strout, hemocultivo y PCR al nacimiento, y pruebas serológicas a los 6 y 12 meses de vida (HAI y ELISA) (Basombrio *et al.*, 1999).

En Chile se realizaron numerosos estudios; García y colaboradores mostraron una tasa de transmisión vertical de hasta un 28,2% mediante la técnica de PCR por lo tanto difícil de confrontar con el presente estudio, ya que las pruebas utilizadas no son comparables. En el mismo trabajo de García, utilizando el xenodiagnóstico como técnica, la tasa de transmisión vertical oscilaba entre 1,4% y 3,9% (García *et al.*, 2001). Muñoz en 1979, reportó una tasa de transmisión vertical del 20% con las técnicas del xenodiagnóstico, gota fresca y frotis sanguíneo al mes de vida (Muñoz *et al.*, 1982).

En Brasil, los trabajos realizados en Bahía por Bittencourt en 1981 y 1982 mostraron que la tasa de transmisión congénita fue del 1,6% en niños con bajo peso al nacer, utilizando como pruebas diagnósticas el xenodiagnóstico y la histopatología de placenta (Bittencourt *et al.*, 1985). En el trabajo realizado también por Bittencourt en 1970, la tasa de transmisión congénita fue del 0,0% en recién nacidos vivos y mortinatos, utilizando como pruebas diagnósticas la histología de placenta y el xenodiagnóstico (Bittencourt *et al.*, 1974). Sin embargo, se podría atribuir un sesgo de selección en esta serie de estudios, ya que se tomaron en cuenta a niños con bajo peso al nacer y mortinatos. Por lo tanto son poblaciones no comparables con la del presente estudio. El trabajo realizado por Nisida en San Pablo, publicado en 1999 mostró una tasa de transmisión vertical de 5,2% utilizando como pruebas de diagnóstico la técnica de cuantificación de buffy coat, microhematocrito, xenodiagnóstico y detección de anticuerpos IgM por pruebas serológicas (ELISA y Western blotting) (Nisida *et al.*, 1999).

En Paraguay se señaló una tasa de transmisión congénita de 3,0% sólo con la técnica de microhematocrito al nacimiento (Russomando *et al.*, 1998).

En Uruguay se señaló una tasa de transmisión congénita de 1,6% por serología, microhematocrito, xenodiagnóstico y la histopatología de placenta con seguimiento hasta el 8^{vo} mes de vida (Sarasúa *et al.*, 1986)

En Perú, la tasa de transmisión vertical fue de 0,0% por micrométodo y xenodiagnóstico al nacimiento y a los 30 y 60 días de vida (Mendoza *et al.*, 2005).

Varios estudios realizados, muestran diferentes valores, lo cual podría deberse a la presencia de sesgos de selección de la población de los recién nacidos, ya que en algunos estudios se tomaron en cuenta solamente a niños de bajo peso al nacer, mortinatos, etc. Esta variación también pudo deberse a sesgos de clasificación, es decir a la diferencia en cuanto a pruebas diagnósticas que fueron utilizadas para determinar la infección de madres y recién nacidos. Incluso se menciona que la variación geográfica de estas tasas, podría deberse a características propias del parásito o respuesta inmunológica materna (Torrico *et al.*, 2004).

Algunos valores son semejantes a los encontrados en este estudio, debido a que solo se utilizó la técnica del microhematocrito para el diagnóstico parasitológico. Sin embargo, es importante decir que es mejor realizar el diagnóstico lo más pronto posible, de esta manera el número de casos perdidos será menor. "

En cuanto a la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en el Municipio de Caraparí, entre marzo de 2004 y noviembre de 2005 el valor obtenido fue de 5,1% en 21 meses.

Trabajos realizados en otras regiones del país muestran valores más bajos a los obtenidos en el Municipio de Caraparí. En Tarija, el estudio de Jijena reportó una incidencia anual durante los años 2000, 2001 y 2002 de 1,6%, 2,1% y 1,1% respectivamente (Jijena *et al.*, 2003).

Los estudios de Torrico en Cochabamba señalan una incidencia de Chagas congénito de 1.4% para la primera cohorte (noviembre de 1992 a julio 1994) y de 1% para la

segunda cohorte (febrero de 1999 a noviembre de 2001). Se menciona en su estudio que hubo una significativa disminución entre ambas, probablemente debido al progreso de la calidad de vida y salud en esa población (Torrico *et al.*, 2004). Dicho progreso, podría explicar la menor tasa de incidencia de enfermedad de Chagas congénita en relación al presente estudio.

Los valores superiores encontrados en Carapari, podrían explicarse por el hecho de que en el Municipio, la seroprevalencia materna es mayor que en las otras regiones donde se hicieron los estudios mencionados ya que en estos lugares los programas de control vectorial tienen más antigüedad y mayor experiencia que en Carapari.

La mayoría de los trabajos realizados en Argentina, toman más en cuenta la tasa de transmisión vertical que la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita. Sólo existen las referencias de los trabajos de Streiger en el año 1995 y Contreras del año 1999, los cuales permiten calcular incidencia de enfermedad de Chagas congénita, siendo esta de 0,1% y 1,1% respectivamente (Streiger *et al.*, 1995 y Contreras *et al.*, 1999).

La mayor parte de los estudios en Brasil sobre la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita fueron realizados por Bittencourt. Por ejemplo, en 1969 durante un periodo de 2 años aproximadamente, se mostró una incidencia de 2% en partos prematuros (Bittencourt *et al.*, 1972). En el mismo periodo la incidencia de la enfermedad fue del 1% en la población de abortos (Bittencourt & Barbosa, 1972a). En el año 1970, mostró una incidencia de 0,0%, en partos a término (Bittencourt *et al.*, 1974) y posteriormente, en su trabajo realizado entre 1981 y 1982 mostró una incidencia de 0,1% (Bittencourt *et al.*, 1985). Como se observa en estos trabajos, hubo sesgos de selección de la población en cada estudio.

Los estudios realizados en Chile, toman más en cuenta la tasa de transmisión vertical de la enfermedad congénita, sin embargo, el estudio de Muñoz permite calcular la incidencia de la enfermedad que fue del 0,5% (Muñoz *et al.*, 1982).

El estudio realizado en Uruguay por Sarasúa permite calcular la incidencia de

transmisión congénita que fue de 0,1% (Sarasúa *et al.*, 1986)

Por los pocos estudios en los que se pudo obtener la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita, se observó que Bolivia es el país con uno de los valores más altos, donde la incidencia en área rural, como en el Municipio de Caraparí, es del 5% en contraste con la incidencia del área urbana que no sobrepasa el 2%.

3.2.2.3 Prueba de Tamizaje (Chagas Stat-Pak[®], Chembio, EEUU)

Respecto a la evaluación de la prueba de tamizaje (Chagas Stat-Pak[®], Chembio, EEUU) se obtuvo una sensibilidad de 98,4%, similar a la obtenida en trabajos publicados por Luquetti en 2003 (98,5%) y Ponce en 2005 (99,6%). Pero la especificidad que encontraron en sus trabajos Luquetti (96%) y Ponce (99,9%) difiere a la obtenida en este trabajo (79,1%). Esta diferencia puede deberse a la utilización de suero en las pruebas realizadas por estos autores en la mayoría de los casos y sangre entera sólo en 20 pacientes. Se trabajó con sangre entera en la totalidad de las muestras. Por tanto se demostró que es una prueba útil y rápida para realizar el tamizaje de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Caraparí, siendo el Valor predictivo negativo obtenido de 96,7%, pese a la elevada prevalencia de la enfermedad en dicha región.

3.2.2.4 Enfermedad de Chagas congénito entre madres seropositivas y seronegativas

En cuanto a la transmisión congénita en el Municipio de Caraparí el 8% de las madres seropositivas transmitió la enfermedad en comparación al 0,0% en madres seronegativas ($p = 0,009$). En el estudio no hubo madres en fases agudas de la enfermedad de Chagas, por lo tanto no se pudo observar transmisión congénita de madres seronegativas.

3.2.3 Aspectos relacionados con la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada

La tasa de parasitemia detectable en las madres seropositivas fue del 8% por micrométodo. Se asume que todas las madres cursaban por la etapa crónica de la

enfermedad, ya que no se encontró ninguna con parasitemia circulante y serología negativa descartando infecciones agudas. Puede que estas madres hayan presentado parasitemia detectable en fase crónica, por el estado de “inmunodepresión” que condiciona el embarazo, factor de reactivación de la infección chagásica. (Bittencourt *et al.*, 1992). En el estudio realizado por Szarfman y colaboradores, se detectaron aglutininas específicas IgM en algunas de las madres crónicamente infectadas. Esto puede ser explicado por una posible reactivación de la enfermedad por el embarazo, aunque no descartaron la existencia de una infección activa remanente (Szarfman *et al.*, 1975).

Storni & Bolsi en su estudio publicado en 1979, detectaron mediante xenodiagnóstico un aumento de la parasitemia durante el embarazo, llegando al 55% en el segundo trimestre y hasta 66% al final del embarazo. En el estudio realizado por Menezes y colaboradores, publicado en 1992, la parasitemia detectable por xenodiagnóstico en mujeres embarazadas, fue de 19,4% y de 21,4% en el segundo y tercer trimestre de embarazo respectivamente. Por lo tanto, el aumento de la parasitemia durante el embarazo se produce generalmente durante el último trimestre, que fue la etapa donde se realizó los análisis a la totalidad de las mujeres embarazadas en nuestro estudio.

La diferencia entre los resultados obtenidos por Storni (1979) y Menezes (1992) y los obtenidos en el Municipio de Caraparí, es el resultado de la aplicación de técnicas diferentes para el diagnóstico y el número de controles realizados para cada paciente.

Debido a que la parasitemia disminuye con el tiempo de evolución de la enfermedad (paralelo al aumento de la edad del paciente), se asume que la parasitemia circulante será mayor en madres jóvenes. Se observó en este estudio, que el 11,2% de las madres menores de 26 años tenía parasitemia circulante en relación al 3,5% en madres de 26 o más años de edad ($p = 0,05$), existiendo una tendencia significativa de presentarse más parasitemia circulante en las más jóvenes que las de mayor edad, con un riesgo relativo de 3,2 (0,9-11,0).

Según algunos autores, se observa que la prevalencia de la infección se incrementa fuertemente en edades por encima de los 30 años como reflejo de las favorables condiciones de transmisión de *T. cruzi* en el pasado (Blanco, 1999, 2000).

El presente estudio mostró que en las madres de 26 o más años, el 66% presentó seropositividad, comparado con el 59% en menores de 26 años. Sin embargo, no se encontró significación estadística ($p = 0,25$), debido posiblemente al tamaño reducido de la muestra.

3.2.4 Factores de riesgo y consecuencias asociados a la seroreactividad de las madres

3.2.4.1 Antecedentes generales asociados a la seroreactividad de las madres

En el grupo de mujeres seropositivas, el 64% nació por parto domiciliario, a diferencia del 44% que nació en un centro de salud ($p = 0,045$), siendo el riesgo de tener la enfermedad 1,4 veces más alto en el primer grupo. El riesgo se encuentra en que por ser parto domiciliario, se trate de una población más pobre, que vive lejos de los centros y puestos de salud, cuyo nivel cultural no es igual al de las demás mujeres. Probablemente sean mujeres “excluidas” con menor acceso a servicios de salud y la cobertura de rociado y otros programas de control vectorial son más deficientes en este grupo de población.

Se tomó como factor de riesgo, también, el antecedente de la ubicación de la vivienda de la madre. Se observó que un gran porcentaje de las madres que residen en área rural son seropositivas y aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, se observó una tendencia de que éstas madres que viven en área rural tienen un aumento de riesgo de contraer la enfermedad de 20% ($RR = 1.3 [0,9-1,7]$) en comparación con las madres que residen en área “urbana” del Municipio.

En cuanto al antecedente de transfusiones sanguíneas, en el presente estudio, se observó que casi la totalidad (11/12) de las madres que alguna vez fueron transfundidas presentaron serología positiva ($p = 0.03$), existiendo un aumento de riesgo de 50% de contraer la enfermedad en este grupo de mujeres.

Antiguamente, en nuestro país la cobertura de análisis para la enfermedad de Chagas en donantes de sangre era muy baja. En 1993 la cobertura cubría solamente al 29% de la población de donantes, y generalmente se utilizaba una sola técnica para el diagnóstico de esta enfermedad. Según estudios realizados en Bolivia durante 1993 a 1995, de cada 48 unidades de sangre transfundidas, una unidad estaba infectada por *T. cruzi*. Mientras que en Colombia, de cada 422 unidades de sangre transfundidas, una unidad estaba infectada con *T. cruzi*, durante las mismas gestiones (Schmuñis, 2000). En estudios realizados en Bancos de sangre de Santa Cruz y Tarija se observó que la población de donadores era seropositiva para la enfermedad de Chagas en un 62% y 38% respectivamente (Zuna & Gianella, 1993; Castellanos, 2001). Actualmente y con el fin de transfundir “sangre segura”, se ha implementado en bancos de sangre, un programa de control que contempla el tamizaje serológico para la enfermedad de Chagas en toda la población de donadores. Es un programa que rinde resultados en el país.

En el presente estudio, las madres nativas del Municipio son las que presentaron mayor porcentaje de seropositividad (64,2%) con respecto a las madres procedentes de otras regiones (58,9%) pero el resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0,3$).

El 63.3% de las madres que afirmaron que sus viviendas fueron rociadas presentó serología positiva, en relación al 59,1% de las que negaron este antecedente, sin encontrarse diferencia estadística ($p = 0,6$). Este factor parece no influir directamente sobre el diagnóstico serológico de la madre debido a que los programas de control de vectores no tienen mucha antigüedad en el país y menos en la región. Asumiendo que la totalidad de las madres seropositivas se encontraban en etapa crónica de la enfermedad, el hecho de que sus viviendas sean rociadas o no actualmente, no influye sobre sus resultados serológicos.

3.2.4.2 Antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna

En cuanto al antecedente de hijos fallecidos después de la primera semana de vida, el 86% de las madres con este antecedente, presentaron seropositividad, a diferencia del

58% en las que no tuvieron hijos muertos después de la primera semana de vida ($p = 0,004$). Probablemente las mujeres infectadas con *T. cruzi* transmitieron la enfermedad a su descendencia, siendo el Chagas congénito la causa de muerte de estos. Sin embargo, las causas del fallecimiento después de la primera semana de vida, son diversas y no pueden atribuirse únicamente a la infección chagásica adquirida por vía vertical. De todas maneras no se descarta la primera opción.

En cuanto al antecedente de mortinatos y de hijos fallecidos durante la primera semana de vida, no se observó diferencias estadísticas entre las madres seropositivas y seronegativas que refirieron o no este antecedente ($p = 0,4$; $p = 0,3$ respectivamente).

En cuanto al antecedente de aborto, no se observó diferencias estadísticas entre las madres seropositivas y seronegativas que refirieron o no este antecedente ($p = 0,1$). Por lo tanto, puede existir la posibilidad de que la enfermedad de Chagas no sea una causa de aborto. Este resultado también fue encontrado en estudios realizados por Votta en 1982 y Bittencourt en 1984, donde no encontraron diferencias entre las madres seropositivas y seronegativas (Freilij *et al.*, 1994).

Se observó que el 65% de las madres primigestas fueron serológicamente positivas, resultado similar al de las multigestas ($p = 0,6$). Ya que el presente trabajo fue realizado en zona con transmisión vectorial activa, el riesgo de contraer la enfermedad en las mujeres del Municipio, es mucho anterior al primer embarazo, por lo tanto, no existe diferencia entre primigestas y multigestas tal como se observó en los resultados.

3.2.5 Consecuencias de la enfermedad de Chagas durante el embarazo

3.2.5.1 Embarazo actual

En cuanto al embarazo actual, como consecuencia de la seropositividad de la madre se determinó el porcentaje de muerte intrauterina, niños con bajo peso al nacer y la tasa baja de hemoglobina, independientemente del diagnóstico de Chagas congénito. Hasta el momento no existe evidencias de que la enfermedad de Chagas en la mujer

embarazada sea causa por sí misma de producir más abortos o mortinatos. Se desconoce si los niños nacidos de madres chagásicas son de menor peso o tienen niveles más bajos de hemoglobina que los niños nacidos de madres no infectadas (Bittencourt, 2000).

El presente estudio no demostró impacto de la enfermedad de Chagas de la mujer embarazada sobre el peso ($p = 0,5$), la tasa de hemoglobinemia ($p = 0,4$) y el riesgo de muerte intrauterina ($p = 0,6$) en el recién nacido en el momento del parto. Resultados similares fueron obtenidos en el trabajo realizado por Torrico y colaboradores, donde tampoco se observó impacto de la infección materna sobre el peso del recién nacido, la tasa de hemoglobina y muerte intrauterina (Torrico *et al.*, 2004).

3.2.6 Aspectos relacionados con la transmisión congénita

En cuanto a los recién nacidos, se trabajó sólo con los nacidos hasta el mes de octubre de 2005, haciendo un total de 287 niños, a los cuales se les debía realizar el control mensual hasta el 30 de noviembre de 2005, fecha de terminación del estudio.

Todos los hijos de madres seropositivas y seronegativas, a los que se pudo realizar el examen físico, presentaron normalidad en el mismo. La proporción de recién nacidos de sexo masculino fue similar a la de sexo femenino.

Solo 234 (81,5%) niños completaron la primera fase de seguimiento, es decir que se les tomó la muestra al nacimiento y al mes de vida, necesarias ambas para considerar o descartar los casos de Chagas congénito. Fueron excluidos del análisis los niños de los que no se obtuvo ambas muestras por distintas razones.

3.2.6.1 Características generales de la madre asociados a la transmisión congénita

Algunos estudios señalan que la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas es más frecuente durante la fase aguda (30 a 70%), momento en el cual existen parásitos circulantes y es sólo de 5 a 10% en madres que se encuentran cursando la fase crónica (Bittencourt, 1992; Freilij *et al.*, 1994; Moretti *et al.*, 2005).

Se observó en el presente estudio que el 33,3% (4/12) de las madres seropositivas, con diagnóstico parasitológico positivo, transmitió la enfermedad congénitamente en relación a 5,7% (8/140) madres seropositivas, que no mostraron parasitemia. Es decir que los recién nacidos de madres serológicamente positivas, con microhematocrito positivo en el último trimestre del embarazo, tienen un riesgo de 5,8 veces más alto de ser congénitamente infectados, en relación a los hijos de madres seropositivas que no mostraron *T. cruzi* circulante ($p = 0,008$).

El estudio de Azogue en Santa Cruz, muestra un valor mayor al encontrado en el presente estudio, donde el 85% de las madres que transmitieron congénitamente la enfermedad, presentaron prueba parasitológica positiva; en este estudio se utilizó el xenodiagnóstico como método diagnóstico, el cual tiene mayor sensibilidad que el microhematocrito durante la fase crónica de la enfermedad (Azogue *et al.*, 1985).

Otro estudio de Bittencourt, publicado en el año 1985, demostró que el 67% de los casos congénitos fueron transmitidos de madres seropositivas con parasitemia detectable por xenodiagnóstico y hemocultivo (Bittencourt *et al.*, 1985). El estudio de Hermann en Cochabamba (2004) mostró que el 47,4% de los casos congénitos fueron transmitidos de madres seropositivas con parasitemia detectable (Hermann *et al.*, 2004).

Se ha descrito que las madres jóvenes se encontrarían probablemente en etapas más cercanas a la fase aguda de la enfermedad, por lo tanto con parasitemia detectable y mayor riesgo de producir transmisión congénita (Bittencourt, 2000). En Caraparí se observó que todas las madres del estudio se encontraban en fase crónica de la enfermedad y más bien se cree que por una reactivación de la misma como se mencionó anteriormente por fenómenos inmunológicos, un porcentaje de ellas presentó parasitemia circulante.

Los resultados obtenidos, demostraron que la mayor proporción de casos congénitos se encuentra en los grupos de madres cuyas edades varían desde los 13 hasta los 25 años. Aunque el resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0,09$), se observó que existe una tendencia de que los recién nacidos de madres seropositivas más

jóvenes tienen un riesgo 2,8 veces más alto de nacer infectados, que los recién nacidos de madres seropositivas de mayor edad.

El estudio realizado por Torrico en Cochabamba, hizo la comparación de promedios de edad entre madres positivas que transmitieron la enfermedad y madres positivas que no transmitieron la enfermedad, observándose que el primer grupo estaba conformado por madres más jóvenes en relación al segundo grupo con una diferencia estadísticamente significativa (Torrico *et al.*, 2004). El estudio de Azogue en Santa Cruz, demostró que la mayor proporción de casos congénitos se encuentra en los grupos cuyas edades varían desde los 15 hasta los 24 años de edad. (Azogue *et al.*, 1981).

3.2.6.2 Antecedentes obstétricos maternos asociados a la transmisión congénita

En el presente estudio, las madres seropositivas, tanto primíparas como multíparas transmitieron la enfermedad en forma similar, no hubo diferencia alguna. En el estudio realizado por Azogue en Santa Cruz en los años 1988 y 1989, tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Azogue *et al.*, 1993).

En cuanto al sexo del recién nacido, los resultados del presente estudio, no mostraron diferencia alguna entre los recién nacidos con Chagas congénito de sexo masculino en relación al sexo femenino ($p = 0,4$).

El estudio realizado por Jijena durante los años 2000 a 2002 en Tarija, mostró, mayor proporción de recién nacidos de sexo masculino, en relación al sexo femenino, aunque tampoco se alcanzó significación estadística (Jijena *et al.*, 2003).

Barbieri y colaboradores en 2003, encontraron mayor porcentaje de recién nacidos de sexo masculino, congénitamente infectados (Barbieri *et al.*, 2003).

3.2.6.3 Consecuencias de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en los recién nacidos

Se sabe que una de las consecuencias de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas es la anemia. Zaidenberg (1999) reportó que el 52,1% de los niños con

Chagas congénito presentó anemia al nacimiento siendo el resultado significativo. En el estudio de Barbieri (2003) el 17,6% de los niños infectados presentó anemia. En el presente estudio, no se observó mayor porcentaje de anemia en recién nacidos infectados en comparación con los recién nacidos no infectados ($p = 0,5$), que puede deberse al tamaño reducido de la muestra.

En cuanto al bajo peso, consecuencia también de la enfermedad de Chagas congénita, en el presente estudio no se observó mayor porcentaje de bajo peso en recién nacidos infectados en comparación con los recién nacidos no infectados ($p = 0,3$).

El trabajo de Torrico y colaboradores, realizado en Cochabamba, menciona que el porcentaje de bajo peso al nacer (menor a 2500 g) es mayor en los niños congénitamente infectados, en relación a los niños no infectados, con una diferencia estadísticamente significativa (Torrico *et al.*, 2004).

Del mismo modo, en el trabajo de Azogue y colaboradores (1985), en la ciudad de Santa Cruz, se observó que el mayor porcentaje de casos congénitos se encuentra en el grupo de niños que tienen un peso entre 1001 a 2500 g, con un riesgo relativo de 7, estadísticamente significativo.

No se encontró diferencia estadística en el presente estudio debido, probablemente, al tamaño de la muestra.

3.2.7 Seguimiento de los niños no infectados hasta el primer mes de vida

3.2.7.1 Controles hasta el primer mes de vida de los niños

Algunos autores recomiendan realizar serología a los 7 u 8 meses de edad, a un niño con microhematocrito negativo en las primeras semanas de vida. Si el niño presenta anticuerpos específicos a los 7 u 8 meses se considera infectado, en caso contrario se lo considera libre de infección y los diagnósticos deben confirmarse mediante 2 técnicas serológicas reactivas (Freilij & Biancardi, 2002). En el estudio realizado por García, publicado en 2001, se menciona que la detección de casos de infección transplacentaria a través de la serología a los 6 meses de vida, presentaría 16% de

resultados falsos positivos por presencia de anticuerpos de origen materno, y que solo al año de vida tendría 100% de certeza (García *et al.*, 2001).

En el presente estudio de los 234 niños a los que se pudo realizar el control hasta el primer de vida, 12 (5,1%) niños fueron diagnosticados como congénitos, quedando 222 niños con resultado parasitológico negativo, que serían controlados nuevamente al séptimo mes de vida.

3.2.7.2 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto antes del primer mes de vida del recién nacido

No cumplieron la fase de seguimiento 53 niños de los 287 nacidos hasta el mes de Octubre de 2005. Por lo tanto se compararon algunas características entre las madres de estos 53 niños y las madres de los niños que completaron el seguimiento. La mayoría de los resultados entre ambos grupos de madres fueron similares, existiendo diferencias mínimas.

Lo que llamó la atención en el grupo de madres que abandonaron el proyecto fue el antecedente de gestaciones anteriores y los resultados serológicos. Se observó que el porcentaje de madres seropositivas era menor en este grupo (43,4%) respecto al otro grupo (65,2%) ($p = 0,003$). El promedio de gestaciones también fue menor en este grupo ($\mu = 1,8$), respecto al otro ($\mu = 2,7$) con la posibilidad de existir más primigestas en el grupo de madres que abandonaron el proyecto ($p = 0,03$).

Por lo tanto, estos dos factores pudieron haber sido las causas por las que estas madres abandonaron el estudio. Ya que al ser primigestas y por ende más jóvenes y menos cuidadosas, se considera que, tenían menor experiencia en cuanto a la maternidad, y existía mayores temores sobre el estudio pese a la información brindada. Incluso podía tratarse de embarazos no deseados en algunos casos. También porque en este grupo de madres, existía la posibilidad de que tengan conocimiento sobre su seronegatividad ya que se les pudo haber realizado pruebas serológicas para la enfermedad de Chagas en Argentina o en la ciudad de Tarija, donde realizaron sus primeros controles prenatales o donde recibieron atención en sus

embarazos anteriores.

Al margen de lo mencionado, se puede atribuir también como causas de abandono del estudio, que las madres no comprendieron la importancia que tiene el diagnosticar y tratar la enfermedad de Chagas congénito y el beneficio que obtendrían sus niños con el trabajo que se realizó. Debido tal vez a dificultades de idioma en madres provenientes de otras regiones del país donde se habla quechua o aymará y en algunos casos tal vez porque la información brindada no fue del todo clara.

3.2.8 Controles al séptimo mes de vida

Debido a la finalización del proyecto en noviembre de 2005, debieron haber completado las dos fases de la investigación 203 niños que cumplirían 7 meses de vida hasta esa fecha. Corresponden a este grupo 10 casos congénitos que tuvieron un seguimiento diferente en relación a los niños con micrométodo negativo, que en este caso fueron 193 niños.

Mediante el seguimiento activo que se realizó, fue posible realizar el último control parasitológico y serológico al séptimo mes de vida a sólo 149 niños (77,2%). Esta cantidad debido a que fueron excluidos algunos niños que corresponden a fallecidos (2,5%), rechazos (8,8%), dificultades de llegar (3,1%) y mudanzas del Municipio (8,3%).

Se obtuvo en este control 5 niños positivos, siendo la prevalencia de la enfermedad de Chagas en niños al séptimo mes de vida del 3%. De estos 5 niños, un 60% (3) presentó parasitología y serología positivas y el restante (2) sólo serología positiva.

Estos niños no forman parte de la definición de “caso congénito”, ya que en zona con transmisión vectorial activa, como el Municipio de Caraparí; se toman en cuenta sólo los resultados parasitológicos obtenidos hasta el mes de vida. Por tanto, pudieron adquirir la infección tanto por vía congénita como vectorial. Probablemente se trate de esta última debido a la cinética de los anticuerpos que se observó en las muestras de los niños y también por presencia intradomiciliaria del vector en algunos casos.

3.2.8.1 Características del grupo de madres que abandonaron el proyecto después del mes de vida del recién nacido

En cuanto al grupo de niños con resultado parasitológico negativo hasta el mes de vida, no se pudo realizar el último control al séptimo mes de vida a 39 niños por abandono del proyecto de las madres, a parte de los 5 que fallecieron. Por lo tanto se compararon algunas características entre las madres de estos 39 niños y las madres de los niños que completaron el seguimiento hasta el séptimo mes de vida. Los resultados mostraron ciertas diferencias entre ambos grupos.

Las madres que abandonaron el proyecto después del primer mes de vida procedían en su mayoría de área urbana ($p = <0,001$), eran más jóvenes ($p = 0,03$) y por tanto residían menor tiempo en el Municipio ($p = 0,02$); respecto a las madres que no abandonaron el proyecto. También en este grupo, fue menor la cantidad de madres que refirieron presencia intradomiciliaria de vinchucas ($p = 0,04$). En cuanto a la atención del parto, la mayor parte de las madres que abandonaron el proyecto fueron atendidas por personal de salud ($p = 0,04$) en relación a las madres que lo concluyeron. Finalmente entre ambos grupos, el número de madres que permitieron la realización del control hasta el primer mes de vida del niño fue menor en el grupo de madres que abandonaron el proyecto ($p = <0,001$).

Por lo tanto, estos factores pudieron haber sido las causas por las que estas madres abandonaron el estudio. Ya que al ser más jóvenes, se considera que, tenían menor experiencia en cuanto a la maternidad, eran menos cuidadosas, y existían mayores temores sobre el estudio en forma similar al grupo de madres que abandonaron el proyecto antes del primer mes.

La mayoría de las madres que abandonaron el proyecto, provenían de área urbana, lo que explica que muy pocas refirieron presencia del vector intradomicilio y fueron atendidas durante el parto por personal de salud a diferencia del grupo de madres que concluyeron el proyecto. Por estas razones, pudieron pensar que tenían menor riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos y puede que por ello también no permitieron el control al mes de vida de sus hijos, existiendo mayor susceptibilidad para

la toma de muestra.

3.2.9 Seguimiento de los niños infectados

Se realizó el seguimiento a todos los niños infectados que fueron 17; tanto a los casos congénitos (12) (parasitología positiva al nacimiento y al mes de vida), como a los niños en los que existe la probabilidad de infección vectorial (5) (parasitología y/o serología positivas al séptimo mes de vida). Se inicio tratamiento a la totalidad de ellos, siendo la cobertura de tratamiento del 100%, haciéndose un control semanal del mismo en forma domiciliaria. En el momento de finalizar el estudio, 3 niños que correspondían a los casos positivos al séptimo mes, aun se encontraban en tratamiento por lo que no se tiene datos de la evolución de los mismos. Hasta la finalización del proyecto 11 niños con Chagas congénito y 2 niños positivos del séptimo mes concluyeron el tratamiento; se tuvo un abandono del tratamiento que correspondía a los casos congénitos.

Se sabe, que el tratamiento precoz de los casos congénitos de Chagas con nifurtimox o benznidazol, alcanza un alto porcentaje de negativización parasitológica y serológica, y además es bien tolerado en el grupo etáreo. Esta es una experiencia común descrita en trabajos realizados en la Argentina por Freilij y colaboradores, publicado en 1994; y Zaidenberg & Segovia, publicado en 1993 (Blanco *et al.*, 1999). Y, cuanto más tarde se inicia el tratamiento, más tiempo será necesario, para que se produzca la reversión de los títulos serológicos reactivos (Zaidenberg, 1999). En los estudios realizados por Freilij, publicados en 2002, se curó el 98% de los niños que iniciaron el tratamiento antes de los 3 años de edad y el 100% de los que lo iniciaron durante el primer mes de vida. (Freilij & Biancardi, 2002).

La monitorización terapéutica realizada en el trabajo de Schijman y colaboradores se basó en la división de los niños con Chagas congénito tratados con nifurtimox o benznidazol en tres grupos. Se observó una curación del 100% en el primer grupo constituido por niños menores de 3 meses, del 66,7% en el segundo grupo de niños de 7 a 20 meses de vida y del 12,5% en el tercer grupo de niños mayores de 3 años de

edad. El seguimiento, después del tratamiento, fue realizado durante 2 años en el primer grupo y durante 3 años en el segundo y tercer grupo (Schijman *et al.*, 2003).

En el trabajo de Moya y colaboradores, se observó negativización parasitológica y serológica en el 91,3% de los casos congénitos, evidenciándose además una eficacia terapéutica del 98% cuando el tratamiento se instituyó antes de los 16 meses de edad. En este trabajo, el seguimiento después del tratamiento, fue realizado anualmente entre 1 y 12 años (promedio 5,6 años), realizándose un promedio de 4 controles por paciente (Moya *et al.*, 1985).

Contreras en su trabajo realizado en 1996, obtuvo un 100% de negativización, al evaluar la respuesta terapéutica por micrométodo en los recién nacidos a las 3 semanas de iniciado el tratamiento (Contreras *et al.*, 1999). En el trabajo de García realizado en Chile, publicado en 2001, indica que los niños que iniciaron tratamiento dentro del primer mes de vida y los que iniciaron a los 6 meses de vida presentaron PCR negativa, resultado que se mantenía después de un año de seguimiento (García *et al.*, 2001).

En los trabajos de Azogue en Santa Cruz, en dos periodos diferentes de 1978 a 1980 el primero y de 1988 a 1990 el segundo, se obtuvo a los 30 días de iniciado el tratamiento, negativización parasitológica por xenodiagnóstico y microhematocrito del 100% de los casos tratados; siendo las pruebas serológicas negativas dentro de los 6 y 9 meses postratamiento; se realizó el tratamiento con nifurtimox en el primer estudio y con benznidazol en el segundo (Azogue, 1999).

En el presente estudio, se observó una eficacia del 100% en los 13 niños que completaron el tratamiento, presentando negativización parasitológica por micrométodo al mes de recibir el medicamento (benznidazol). Se realizó el último control postratamiento, sólo a 9 niños que al momento de finalizar el estudio llegaron a cumplir 8 meses de haber iniciado el tratamiento; de los cuales 8 eran casos congénitos y uno era caso positivo del séptimo mes. El 100% fue parasitológica y serológicamente negativo por micrométodo y serología convencional.

En diferentes estudios realizados en otros países y también en el nuestro, se observaron eventos intratratamiento durante la etapa de tratamiento, como trastornos gastrointestinales, dermatológicos e hipersensibilidad, entre otros; considerados por algunos autores como “reacciones adversas”. El estudio de Freilij publicado en 2002 muestra que el 69% de los niños que recibieron tratamiento no presentó efectos colaterales (Freilij & Biancardi, 2002). En otro estudio realizado por Barbieri y colaboradores en Argentina, durante 1998 y 2002, el 5,9% (1/17) de los niños tratados presentó reacciones adversas (Barbieri *et al.*, 2003). El estudio realizado por Azogue en Santa Cruz, publicado en 1999, reportó reacciones adversas al tratamiento con nifurtimox (Azogue, 1999). El trabajo de Zaidenberg publicado en 1999 reportó algunos eventos intratratamiento en un 15,7% (Zaidenberg, 1999).

En el presente trabajo, en los 14 niños que recibieron el medicamento, se presentaron algunas interurrencias durante el primer mes de iniciado el tratamiento en 4 (28,6%) de ellos, no pudiendo precisarse exactamente “el día” en que se presentaron ya que las visitas domiciliarias fueron realizadas semanalmente y no en forma diaria. Los 4 niños corresponden a los 12 casos congénitos. No se suspendió la medicación antichagásica en ninguno de ellos. Se llegó a disminuir la dosis del medicamento por una semana en uno de los niños, volviéndose a administrar la dosis adecuada para su peso al cabo de la misma. Los signos y síntomas que presentaron fueron alzas térmicas (25%), alzas térmicas con eritema cutáneo (50%) y alzas térmicas con deposiciones líquidas (25%). Estos eventos intratratamiento probablemente no fueron reacciones adversas al medicamento ya que no manifestaron empeoramiento del cuadro mientras seguían siendo tratados. Pudieron tratarse de reacciones adversas dudosas, es decir que existía otra circunstancia más probable que causó estos eventos que la administración del medicamento. Por ejemplo los niños cursaban por algún tipo de infección respiratoria o enfermedad diarreica aguda, que coincidió con el momento en que recibieron tratamiento antichagásico.

Por tanto la tolerancia al medicamento fue del 100%, observándose una adherencia y observancia del 100%, puesto que las madres administraron el tratamiento a sus hijos

en forma correcta, tal como se indicó en cada visita. En los restantes 10 (71,4%) niños no se observó ninguna intercurencia en el tiempo que fueron tratados.

El sistema experimentado para el tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita en el Municipio de Caraparí fue satisfactorio, a pesar del abandono de algunas madres debido a causas anteriormente descritas. Se logró difundir en la población los riesgos de la enfermedad de Chagas congénita y el beneficio del estudio haciendo hincapié en la implementación de la administración temprana del tratamiento en beneficio del recién nacido.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El Municipio de Caraparí se caracteriza por ser un área rural, con transmisión vectorial activa de la enfermedad de Chagas donde aproximadamente el 100% de la población estudiada conoce al vector y cerca del 90% vive en comunidades dispersas, alejadas del pueblo.

La tasa de seroprevalencia materna encontrada en el Municipio durante marzo de 2004 y noviembre de 2005 fue del 62,2%, que es mayor en comparación a las obtenidas en otras regiones del país donde se realizaron estudios similares. La diferencia entre este estudio y los demás es que se incluyó tanto los partos que ocurrieron en servicios de salud como los domiciliarios. Es decir la totalidad de las mujeres embarazadas que firmaron el consentimiento informado.

En el Municipio, se observaron como factores de riesgo para que las madres hayan adquirido la enfermedad de Chagas, el hecho de haber nacido por parto domiciliario, residir en área rural y tener antecedente de transfusiones sanguíneas.

En la población estudiada se observó que gran parte adquirió la enfermedad de Chagas en el pasado mediato por lo que actualmente atraviesan por la etapa crónica. La parasitemia circulante detectada en el 8% de las madres seroreactivas puede explicarse por una posible reactivación de la infección chagásica por el estado de “inmunodepresión fisiológica” que condiciona el embarazo. Por otra parte, no se puede descartar la probabilidad de posibles reinfecciones de origen vectorial durante este periodo.

La tasa de transmisión vertical fue del 8% y la incidencia de Chagas congénito fue de 5%. Ambas determinadas por microhematocrito en niños al nacimiento y hasta el primer mes de vida.

Se observó que existe relación entre la parasitemia de la madre y la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas, por lo que están en riesgo de adquirir la infección congénitamente los hijos de madres con parasitemia detectable y los hijos de madres menores de 26 años.

La prevalencia de la infección por *T. cruzi* en niños a los 7 meses de edad fue de 3%. En estos casos, la infección pudo ser adquirida congénita o vectorialmente, debido a que se trabajó en una región con transmisión vectorial activa.

No se observó en Caraparí impacto de la enfermedad de Chagas sobre la proporción de muertes intrauterinas, bajo peso al nacer, anemia y/o defectos congénitos.

En relación a otros estudios realizados en Bolivia y en el Cono Sur; la tasa de transmisión vertical en Caraparí, es mayor a las de las otras secciones de la provincia Gran Chaco, pero similar a las de Santa Cruz y algunos otros países, con la diferencia de que se utilizaron métodos diagnósticos distintos a los nuestros en cada estudio. Solo se asemeja al nuestro el estudio realizado por Torrico y colaboradores en Cochabamba (2004), pero sus valores son menores a los nuestros probablemente debido al progreso de la calidad de vida y salud en esa población.

En cuanto a la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en Caraparí, es alta en relación a otras regiones del país y del Cono Sur, atribuible probablemente a la elevada prevalencia de la enfermedad en la mujer embarazada. Sin embargo, los resultados no pueden ser comparados absolutamente ya que existen diferencias en cuanto a las poblaciones estudiadas y las técnicas de diagnóstico utilizadas.

En cuanto al tratamiento de los niños infectados, no se observó reacciones adversas al medicamento, llegándose a presentar solamente algunos eventos intratratamiento en 4 (28,6%) niños, correspondientes a eventos que no justificaron la interrupción del tratamiento. Por lo que todos los niños concluyeron el tratamiento y seguimiento del mismo en forma satisfactoria, siendo la eficacia del 100%. El abandono de tratamiento registrado se debió a causas ajenas al programa que obligó a la familia su mudanza del Municipio.

Los niños que no concluyeron el tratamiento y los controles postratamiento antes del término del estudio quedaron a cargo de los servicios de salud del Municipio.

La evaluación de la prueba Stat-pak® en el Municipio de Caraparí, mostró un 98% de sensibilidad y 79% de especificidad. Los valores predictivo positivo y predictivo

negativo alcanzados fueron 88,7% y 96,7% respectivamente. En nuestra experiencia, concluimos que es una prueba de alta sensibilidad y a pesar de la especificidad limitada, el valor predictivo negativo obtenido es bueno, lo que permitió la detección de pocos falsos negativos. Por lo tanto es una prueba de tamizaje óptima en zonas rurales.

Finalmente se concluye que el sistema experimentado para el tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita en el Municipio de Caraparí fue satisfactorio, lográndose informar a la población sobre la enfermedad de Chagas congénita y el beneficio de realizar este estudio. Así se pudo detectar la población de mujeres embarazadas infectadas por *T. cruzi* y los casos de Chagas congénito, los cuales fueron tratados. De esta forma la cobertura, así como la eficacia, tolerancia, adherencia y absorbancia del tratamiento fue del 100%.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

En base a lo anteriormente descrito, se recomienda:

Implementar acciones de investigación y control de la infección congénita por *T. cruzi* debido a la importancia que la misma tiene sobre la salud de los niños del Municipio de Caraparí.

Realizar una mayor coordinación de las acciones e intervenciones del área materno-infantil, para que las actividades dirigidas al tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Chagas congénito, puedan verse favorecidas por la simultaneidad con el cronograma de vacunaciones y/o controles clínicos que se realizan en el hospital del Municipio conjuntamente con los servicios que brinda el SUMI.

Realizar la pesquisa serológica materna universal en el primer control prenatal o en la admisión para el parto o la pesquisa parasitológica en el último trimestre de embarazo.

Realizar la pesquisa parasitológica neonatal directa y pesquisa serológica convencional diferida a partir de los 7 meses de edad en los hijos de madres con serología positiva para la enfermedad de Chagas.

Ampliar esta metodología, a los centros de salud y postas de atención primaria del Municipio, del departamento y si fuera posible a otros departamentos endémicos para la enfermedad de Chagas, para así tener datos comparativos en áreas rurales de la población nacional.

Utilizar el Stat-Pak® como prueba de tamizaje de la enfermedad de Chagas en todos los niveles de complejidad de los servicios de salud a nivel nacional.

Incluir el Chagas Stat-Pak® como herramienta de tamizaje en los bancos de sangre.

Fortalecer los programas de control de vectores realizado por el Escudo epidemiológico del Ministerio de Salud y los programas de mejoramiento de viviendas, para que de esta manera se reduzca la transmisión vectorial de la

enfermedad que sigue siendo un factor importante en el Municipio al margen de la transmisión congénita.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. ALMAN DG. & BLAND JM. Statistics notes: Diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ*, 1994, 309: 102.

2. DE ANDRADE AL., ZICKER F., DE OLIVEIRA RM., E SILVA SA., LUQUETTI A., TRAVASSOS LR., ALMEIDA IC., DE ANDRADE SS., DE ANDRADE JG. & MARTELLI CMT. Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 1996, 348(9039), 1407-1413.

3. ARIAS AE. Enfermedad de Chagas Mazza. Argentina, 2002, <http://www.webmedicinaargentina.com.ar/>

4. ATÍAS ANTONIO Enfermedad de Chagas. Cap. 28 en *Parasitología Médica*. 3^{ra} Ed. Editorial Mediterráneo. ISBN 956-220-4 Chile, 1999. Pag. 251-267.

5. AZOGUE E., LA FUENTE C. & DARRAS C. Transmisión Congénita de la Enfermedad de Chagas en Santa Cruz-Bolivia - I - Epidemiología. *Bol. Inf. CENETROP*. Vol. VII, 1981, 23-29.

6. AZOGUE E., LA FUENTE C & DARRAS C. Congenital Chagas disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Tropical Medicine and Hygiene*. 1985, 79, 167-180.

7. AZOGUE E. & DARRAS C. Estudio prospectivo de la Enfermedad de Chagas en Recién Nacidos con Infección Placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz, Bolivia). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1991, 24(2), 105-109.

8. AZOGUE E. Women and congenital Chagas disease in Santa Cruz, Bolivia: epidemiological and sociocultural aspects. *Soc. Sci. Méd.*; 1993, Vol. 37, No. 4, pp. 503-511.

9. AZOGUE E. & DARRAS C. Chagas Congénito en Bolivia: Estudio Comparativo de la Eficacia y el Costo de los Métodos de Diagnóstico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1995, 28(1), 39-43.

10. AZOGUE E. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénito con Nifurtimox y Benznidazol. Una Experiencia en Santa Cruz-Bolivia. *Rev. Inst. "Sucre" LXIV*, 1999, 115, 39-43.

11. BASOMBRIO MA., NASSER J., SEGURA MA., MARCO D., NEGRETTE OS., PADILLA M. & MORA MC. La Transmisión de la Enfermedad de Chagas en Salta y la Determinación de Casos Congénitos. *Medicina* (Buenos Aires). 1999. 59. Supl. II, 143-146.

12. BARBIERI G., RAMIREZ E., MANZUR R., MORAN L., LOZA L., IGLESIAS M., ALCORTA M. & YACHELINI P. Incidencia de Transmisión de Enfermedad de Chagas Congénito (eChc) en Santiago del Estero. Reporte de 4 años. 2003.

13. **BARRETT MP., BURCHMORE RJS., STICH A., LAZZARI JO., FRASCH AC., CAZZULO JJ. & KRISHNA S.** The trypanosomiasis. The LANCET. 2003, Vol. 362, 1469-1480.
14. **BITTENCOURT AL. & BARBOSA HS.** Incidencia da Transmissao Congénita da doenca de Chagas em Abortos. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1972a, 14(4), 257-259.
15. **BITTENCOURT AL. & BARBOSA HS.** A Importancia do feto macerado para o Diagnóstico da forma Congenital da doenca de Chagas. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 1972b, 14(4), 260-263.
16. **BITTENCOURT AL., BARBOSA HS., ROCHA T., SODRÉ I. & SODRÉ A.** Incidencia da Transmissao Congénita da doenca de Chagas em Partos Prematuros na maternidade Tsylla Albino (Salvador, Bahia). *Rev. Inst. Trop. Sao Paulo.*, 1972, 14(2), 131-134.
17. **BITTENCOURT AL., BARBOSA HS., SANTOS I. & DE AMORIM RE.** Incidencia de Transmissao Congénita da doenca de Chagas em Partos a Termo. *Rev. Inst. Trop. Sao Paulo.*, 1974, 16(4), 197-199.
18. **BITTENCOURT AL.** Congenital Chagas disease. *Am. J. Dis. Child.*, 1976, Vol. 130, 97-103.
19. **BITTENCOURT AL., MOTA E., FILHO RR., FERNANDES LG., CERQUEIRA DE ALMEIDA PR., SHERLOCK I., MAGUIRE J., PIESMAN J. & CHARLES W.** Incidence of Congenital Chagas disease in Bahia, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics.*, 1985, Vol. 31, 242-248.

20. BITTENCOURT AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Mem. Inst. Med. Trop. São Paulo.*, 1992, 34(5), 403-408.
21. BITTENCOURT AL. Transmissão vertical da doença de Chagas, en *Trypanosoma cruzi* e a Doença de Chagas. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA 2^{da}. Ed. 2000, Cap. 2, 16-20.
22. BLANCO SB., SEGURA EL. & GURTLE R. El Control de la Transmisión Congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires), 1999, 59, Supl. II, 138-142.
23. BLANCO SB., SEGURA EL., CURA EN., CHUIT R., TULIÁN L., FLORES I., GARBARINO G., VILLALONGA JF. & GURTLE E. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop. Med. Int. Health.*, 2000, Vol. 5(4), 293-301.
24. BRABIN L. The Epidemiological Significance of Chagas' disease in women. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 1992, 87(1), 73-79.
25. BRITTO C., CARDOSO MA., MARQUES P., FERNANDES O. & MOREL CM. Polymerase chain reaction detection: New insights into the diagnosis of chronic Chagas disease. *Men. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.*, 1999, Vol. 94, Suppl. I, 305-306.

26. **BRENIÈRE SF., BAILLY M., CARRASCO R. & CARLIER Y.** Transmission Transplacentaire des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi*. Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Méd. Et Parasitol., 1983, 21(3), 139-140.

27. **BRUTUS L., SCHNEIDER D. & MOLLINEDO S.** Evaluación de las Prevalencias de la Enfermedad de Chagas y del Paludismo en mujeres embarazadas en el departamento de Tarija. Informe técnico INLASA/IRD, preliminar, Julio 2002, 2p.

28. **BRUTUS L., SCHNEIDER D., POSTIGO J., SALAS N.A., SANTALLA J. & MOLLINEDO S.** Evaluación de las Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la Enfermedad de Chagas Congénita en el Hospital de Yacuiba. Informe técnico INLASA/IRD, Febrero 2004, 2p.

29. **CARLIER Y. & TORRICO F.** Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop.*, 2003, 36(6), 767-771.

30. **CASTELLANOS ZP.** Seroprevalencia en donantes de sangre / sss. *Rev. Méd. Tarija. BO39. 1-651-REVNAL.*, 2001, 1(5).

31. **CHAGAS CONGÉNITO:** Estrategias de Diagnóstico y Control Primera Edición. Impreso en DIGITAL DREAMS. 4-1-388-04P.O. (Cochabamba – Bolivia) 2004.

32. CONTRERAS S., FERNANDEZ MR., AGÜERO F., DESSE DESSE J., ORDURA T. & MARTINO O. Enfermedad de Chagas-Mazza Congénita en Salta. *Rev. Soc. Bras. Méd. Trop.*, 1999, 32(6), 633-636.
33. FILHO AA. *et al.* Tratamiento Etiológico da Doença de Chagas'. Brasilia. Fun. Nac. De Saúde. 1996.
(<http://www.lika.ufpe.br/infectweb/rev-tchag.htm>)
34. FLORES MD. Seguimiento de Niños Chagásicos Bolivianos tratados con benznidazol: Identificación de los clones 20 y 39 de *Trypanosoma cruzi* y respuesta anti-Shed acute phase antigen (SAPA). Tesis de licenciatura en Bioquímica La Paz: Universidad Mayor de San Andrés., 1999.
35. FREILIJ H., MULLER L. & GONZALEZ CSM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1983, 18, 327-330.
36. FREILIJ H., ALTCHER J. & STORINO R. Chagas Congénito. In Enfermedad de Chagas, Storino R. & Milei J. Eds, Buenos Aires, Doyma Argentina, 1994, 267-278.
37. FREILIJ H. & ALTCHER J. Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 2(3), 551-555.

38. FREILIJ H. & BIANCARDI M. Enfermedad de Chagas Congénito. CETIFAC-Bioingeniería- UNER, Buenos Aires-Argentina, 2002. (<http://www.fac.org.ar/fec/Chagas2/llave/md3/md301/freilij.htm>)
39. FREILIJ H., BIANCARDI M., LAPÉÑA A., BALLERIN G. & ALTECHEH J. Enfermedad de Chagas Congénito. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez Buenos Aires-Argentina, Gallo, 2002, 1330 (1425). freilij@uolsinetis.com.ar.
40. GARCÍA HA., BAHAMONDE MMI., VERDUGO BS., CORREA SJ., PASTENE OC., SOLARI A., TASSARA OR. & LORCA HM. Infección Transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile. *Rev. Med. Chile*, 2001, 129(3), 330-332.
41. GOFFINET F. Procédures de dépistage et de diagnostic. In Evaluation des soins en obstétrique ; pour une pratique fondée sur les preuves, Blondel B, Goffinet F. & Bréart G. Eds, Paris, Ed. Masson, 2001, 23-52.
42. HERMANN E., TRUYENS C., ALONSO-VEGA C., RODRIGUEZ P., BERTHE A., TORRICO F. & CARLIER Y. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- γ in response to parasite antigens. *The Journal of infectious diseases*. 2004, 189, 1274-1281.
43. INE. Censo Nacional de Población y Vivienda 2001. (<http://www.ine.govbo/>)

44. JIJENA J., FRIAS M., REYNOLS L., RENGEL D., AJATA JP. & AGUADO N. Chagas Congénito en el Hospital San Juan de Dios de Tarija, Unidad de Neonatología; Chagas Congénito (gestiones 2000 hasta 2002). *Rev. Méd. Tarija.*, 2003, (8), 1-7.
45. KIRCHHOFF LV., VOTAVA JR., OCHS DE. & MOSER DR. Comparison of PCR and microscopic methods for detecting *Trypanosoma cruzi*. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34(5), 1171-1175.
46. LÓPEZ-ANTUÑANO FJ. Quimioterapia de las Infecciones producidas por *Trypanosoma cruzi*. *Salud pública, Mex.*, 1997, 39(5), 463-471.
47. LÓPEZ-ANTUÑANO FJ., RANGEL-FLORES H. & RAMOS C. Diagnosis of Chagas disease. *Revista Latinoamericana de microbiología*. 2000, 42, 121-129.
48. LÓPEZ EN. Protozoarios Parásitos *Trypanosomatidae* (*Trypanosoma*). Facultad de Ciencias departamento de Biología: Laboratorio de Biología de protozoarios. 1990. (<http://www.cies.ula.ve/~biolprot/protozoofantryp.htm>).
49. LORCA M. La Enfermedad de Chagas Congénita, transfusional y otras vías en el contexto de la interrupción de la Transmisión vectorial. Grupo de trabajo OPS en Enfermedad de Chagas, Montevideo, Uruguay. 2001a, 11-14.

50. LORCA M.

Congenital Chagas disease in Chile: Incidencia, diagnosis and treatment evaluation by PCR, (Associated professor of Parasitology Biomedical Sciences Institute). 2001b.

51. LUQUETTI AO. & RASSI A.

Perspectiva del Uso de la Serología (Ag naturales y otros) en la evaluación de la eficacia del tratamiento etiológico. CETIFAC-Bioingeniería UNER, 2002.

**52. LUQUETTI AO., PONCE C.,
PONCE E., ESFANDIARI J.,
SCHIJMAN A., REVOLLO S.,
AÑEZ N., ZINGALES B.,
RANGEL-ALDO R.,
GONZALEZ A., LEVIN MJ.,
UMEZAWA ES. &
DA SILVEIRA JF.**

Chagas' disease diagnosis: A multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of *Trypanosoma cruzi*. *Diag. Microbiol Infect Dis*, 2003, 46, 265-271. in press.

**53. MANUAL DE DIAGNOSTICO
DE LABORATORIO.**

Enfermedad de Chagas, 1999, pag. 7, 9-13,17.

54. MANSILLA M. & ROCHA MC.

Chagas Congénito. Presentación de un Caso Clínico y Revisión Bibliográfica. *Rev. Hosp. Inf. Ramón Sarda*, 1999, 18(1), 29-35.

**55. MEDINA J., SAVIO E. &
HERNÁNDEZ O.**

Enfermedad de Chagas. Consideraciones a propósito del brote por Transmisión oral en el sur de Brasil. Marzo 2005.

56. MEDINA-LOPES MD. Transmissão do *Trypanosoma cruzi* em um caso, durante aleitamento, em área não endêmica. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1988, 21(3), 151-153.
57. MEDICAL MICROBIOLOGY 4th ed. University of Texas Medical Branch; 1996.
58. MENEZES CAS., BITTENCOURT AL., MOTA E., SHERLOCK I. & FERREIRA J. Avaliacao da parasitemia em mulheres portadoras de infeccao pelo *Trypanosoma cruzi* durante e apos a gestacao. Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop., 1992, 25, 109-113.
59. MENDOZA T.CA., CÓRDOVA B. E., ANCCA J. J., SALDAÑA D. J., TORRES C. A., VELÁSQUEZ T. R., DE LOS RÍOS Á. J., SALDAÑA D. J., VEGA C. S. & SÁNCHEZ PR. Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en Puérperas y Transmisión Congénita en una Zona Endémica del Perú. Rev. Panam. Salud Pública/Pan Am J Public Health., 2005, 17(3), 147-153.
60. MERCADO R., MUÑOS V., LORCA M. & GARCIA A. Métodos de Diagnóstico Directo. Cap. 64: Parasitologia Médica. Atías A. 3^{ra} Ed. Editorial Mediterráneo. ISBN 956-220-4 Chile, 1999. Pag, 433-435.
61. MINISTERIO DE SALUD Y PREVICIÓN SOCIAL. La Magnitud de la Enfermedad de Chagas en Bolivia. Boletín informatico semanal. 2000, año 1 No 5.
62. MINISTERIO DE SALUD Y PREVISIÓN SOCIAL, DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA. Enfermedad de Chagas, In Anuario Epidemiológico 2001., La Paz, 2001, 65-72.

63. MITA NK. M. Infecciones Mixtas: Identificación de Complejos de *Leishmania sp.* y clones de *Trypanosoma cruzi* por PCR-Hibridación en pacientes y mamíferos peridomiciliares de Los Yungas, La Paz. Tesis de licenciatura en Bioquímica La Paz: Universidad Mayor de San Andrés., 2001.

64. MOLLINEDO S., BRUTUS L., C SCHNEIDER D., POSTIGO J., SANTALLA J. & SALAS A., CASTILLO H., MICHEL G. & DÍAZ V. Chagas Congénito en Bolivia. Rev. Méd, colegio médico departamental de La Paz. 2005, ISSN 1726-8958, vol. 11 Nro. 2.

65. MORETTI E., BASSO B., CASTRO I., CARRIZO PM., CHAUL M., BARBIERIG., CANAL FD., SARTORI MJ. & CARRIZO PR. Chagas disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop.*, 2005, 38(1), 1-3.

66. MONCAYO A. Progress towards interruption of transmission of Chagas disease. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 1999, Vol. 94, Suppl. 1: 401-404.

67. MOYA PR., PAOLASSO RD., BLANCO S., LAPASSET M., SANMARTINO C., BASSO B., MORETTI E. & CURA D. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)*, 1985, 45, 553-558.

68. MOYA PR., MORETTI E., PAOLASSO RD., BASSO B., BLANCO S., SANMARTINO C. & DE CURA AS. Enfermedad de Chagas Neonatal, Diagnóstico de Laboratorio en el primer año de vida. *Medicina (Buenos Aires)*, 1989, 49, 595-599.

69. MUÑOS CP. DEL V., LORCA HM., THIERMANN E., ASTORGA LB., ATÍAS MA. & PINO S. Transmisión Congénita del *Trypanosoma cruzi*: Investigación en la maternidad del Hospital San Juan de Dios, de Santiago. *Revista Chilena de Pediatría.*, 1982, Vol. 53(1), 22-27.
70. NILO ME., ALVARADO J., RAMIREZ M. & ESPEJO E. Hallazgo de Tripomastigoto en Estudio citoquímico de líquido amniótico, *Parasitología al día* ISSN 0716-07210, Parasitol-Santiago, 2000, 24, 1-2.
71. NISIDA IVV., AMATO NETO V., BRAZ LMA., DUARTE MIS. & UMEZAWUA ES. A survey of congenital Chagas disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.*, 1999, 41(5), 305-311.
72. NOIREAU F. La Enfermedad de Chagas y sus particularidades epidemiológicas en Bolivia. IRD, La Paz-Bolivia. 1999, Pag. 17-44.
73. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Control de la Enfermedad de Chagas. Informe de un comité de Expertos de la OMS. Ginebra, OMS. Serie de informes técnicos, 1991, 811.
74. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE SALUD Tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica, 1998, OPS/HCP/HCT/140/99, 32 p.
75. OPS/CLAP, 2001 (<http://www.paho.org/spanish/clap/05mort.htm>).
76. OPS/OMS Health situation in the Americas. Basic Indicators: demographic indicators. 2005.

77. OTERO W., PINEDA LF. & BELTRAN LH
Utilidad de la razón de verosimilitud (Likelihood ratio) en la práctica clínica. D.C. Rev. Colomb. Gastroenterol, 2001, 16, 33-36.
78. PEÑA W.
Caraparí. Historia y Tradición. Santa Cruz- Bolivia, ALAR s.r.l. 2003. Pag. 20-23, 58, 64.
79. PLAN (BE A PART OF IT)
Liberándonos del Chagas. Módulo 1: Modelo y Estrategias de PROPLAN. Impreso en Marcas Asociados SRL. La Paz (Bolivia), 2006: pag. 30-32, 40, 42, 54-55.
80. PONCE C., PONCE E., VINELLI E., MONTOYA A., DE AGUILAR W., GONZALEZ A., ZINGALES B., RANGEL-ALDO R., LEVIN MJ., ESFANDIARI J., UMEZAWA ES., LUQUETTI AO. & DA SILVEIRA JF
Validation of a rapid and reliable test for diagnosis of Chagas' disease by detection of *Trypanosoma cruzi*-specific antibodies in blood of donors and patients in Central America. Journal of Clinical Microbiology. 2005, 43(10), 5065-5068.
81. RAWLINGS ND., MORTON FR. & BARRETT AJ
MEROPS: the peptidase database. Nucleic Acids. Res. 2006, 34, D270-D272.
82. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Enfermedad de Chagas con Parasitemia Evidente. 2002, Vol. 70, 15-38. Suplemento 1.
83. REICHE V. EM., INOUE Z. MM., BONAMETTI AM. & JANKEVICIUS JV
Doença de Chagas congênita : Epidemiologia, Diagnóstico Laboratorial , prognóstico e tratamento. Jornal de Pediatria (Sociedade Brasileira de Pediatria). 1996, Vol. 72(3), 125-132.

84. ROSA R., BASMADIJÁN Y., MURGUIONDO MG., ARIAS MG. & SALVATELLA R. Actualización Clínico-Epidemiológica y Terapéutica de la Enfermedad de Chagas en Uruguay. *Rev. Med. Uruguay*, 2001, 17, 125-132.
85. ROSSI MA., RAMOS SG. & BESTETTI RB Chagas heart disease: Clinical-pathological correlation. *Frontiers in Bioscience*. 2003, 8, e94-109.
86. RUSSOMANDO G., DE TOMASSONE MMC., DE GUILLEN I., ACOSTA N., VERA N., ALMIRON M., CANDIA N., CALCENA MF. & FIGUEREDO A. Treatment of Congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 59(3), 487-491.
87. SARASÚA WM., SANCHEZ M., CALEGARI AM. & ANDRADE E. Chagas Congénito - Placenta chagásica. *Rev. Méd. Uruguay*, 1986, 2, 149-154.
88. DA SILVEIRA JF., UMEZAWA ES. & LUQUETTI AO Chagas' disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends in Parasitology*, 2001, 17(6), 286-291.
89. SCHENONE FH., CONTRERAS LM., SOLARI IA., GARCÍA CA., ROJAS A. & LORCA HM Tratamiento con Nifurtimox de la infección Chagásica crónica. *Rev. Méd. Chile*, 2003, 131, 1089-1090.
90. SCHMUÑIS AG. A Tripanossomíase Americana e seu impacto na Saúde Pública das Américas. en *Trypanosoma cruzi e a Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan SA 2^{da}. Ed. 2000, Cap. 1, 1-15.

91. SCHIJMAN AG., ALTECHEH J., BURGOS JM., BIANCARDI M., BISIO M., LEVIN MJ. & FREILIJ H.
A Etiological Treatment of Congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003, 52, 441-449.
92. SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD TARIJA
Gestión y Estadísticas en Salud de Tarija (1997 -2001), Tarija, Mayo 2002, 109p.
93. SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD TARIJA
Programa de Chagas U.B.E. Índice Tripano-Triatomino (TT) Índice de Infección Natural. 2004.
94. SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD TARIJA
Programa de Chagas U.B.E. Índice de Infestación Entomológica Intra y Peri-Domicilio. Febrero/Julio. 2005
95. SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD TARIJA
Programa Nacional de Control de Chagas. (Tarija) Consolidado General de Evaluación Entomológico post-rociado. 2006.
96. STREIGER M., FABBRO D., DEL BARCO M., BELTRAMINO R. & BOVERO N.
Chagas Congénito en la Ciudad de Santa Fé. Diagnóstico y Control. *Medicina* (Buenos Aires), 1995, 55, 125-133.
97. STOPPANI O. M. A.
Quimioterapia de la Enfermedad de Chagas. *Medicina* (Buenos Aires), 1999, 59, Supl. II, 147-165.
98. STORNI P. & BOLSI FL.
Embarazo y Parasitismo por *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires). 1979, 39, 193-197.

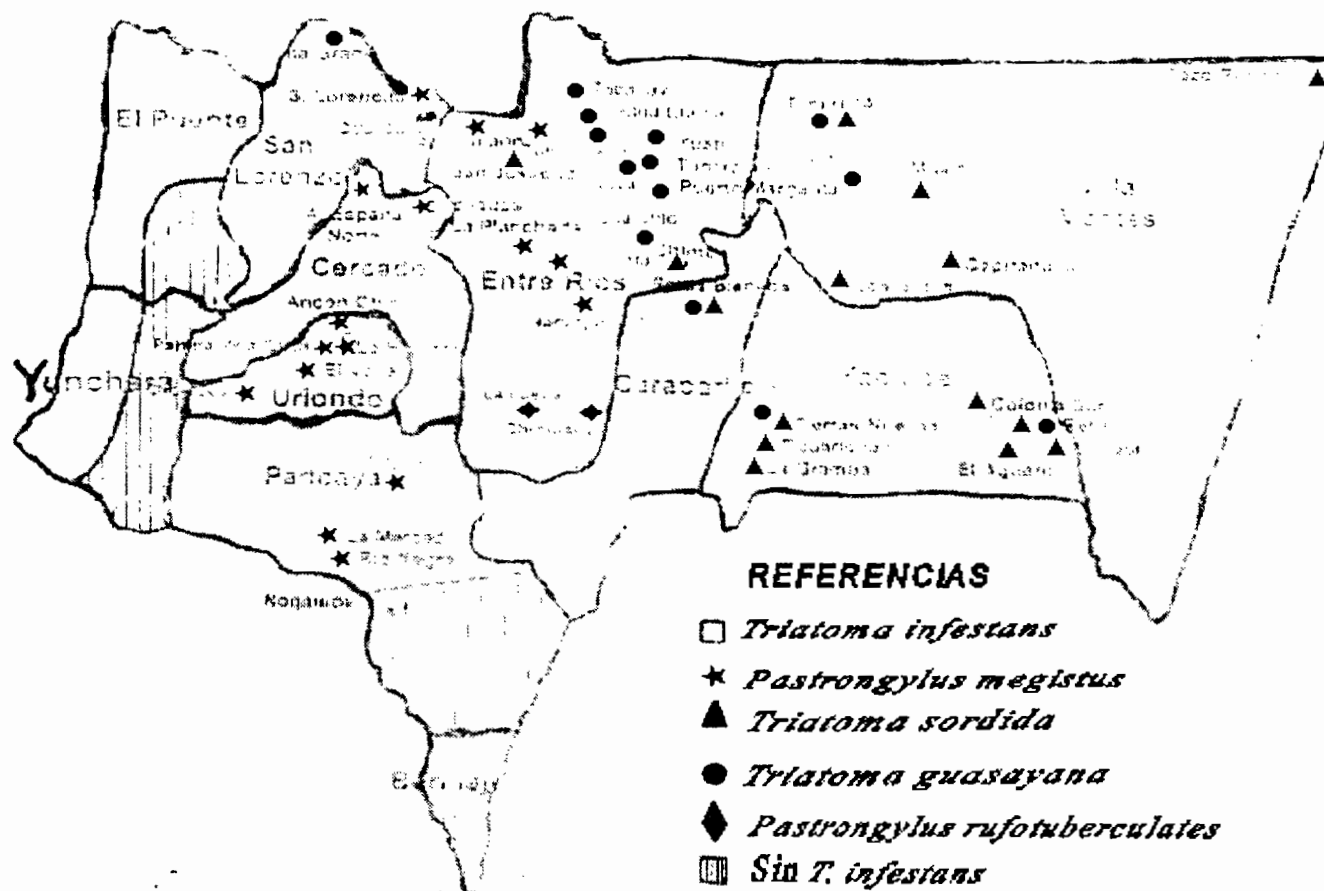
99. SZARFMAN A., URMAN J., OTALORA A., LARGUIA A. & YANOVSKY F. Specific agglutinins and immunoglobulin levels in congenital Chagas infection. *Medicina*. 1975, Vol. XXXV N^{ro}. 3, 245-250.
100. TIBAYRENC M. & AYALA FJ Isoenzyme variability of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease: Genetical, taxonomical and epidemiological significance. *Evolution*, 1988, 42(2), 277-292.
101. TORRICO F. & CASTRO M. La Enfermedad de Chagas Control y Manejo. Cochabamba-Bolivia, 1999.
102. TORRICO F., VEGA CA., SUAREZ E., RODRIGUEZ P., TORRICO MC., DRAMAIX M., TRUYENS C. & CARLIER Y. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, 2004, 201-209.
103. UMEZAWA ES., NASCIMENTO MS. & STOLF AMS Enzyme-linked immunosorbent assay with *Trypanosoma cruzi* excreted-secreted antigens (TESA-ELISA) for serodiagnosis of acute and chronic Chagas' disease. *Diag. Microbiol. Inf. Dis.*, 2001, 39, 169-176.
104. VADÚ CARTAGENA E. Seroprevalencia de la Enfermedad de Chagas en CPN del Hospital Regional San Juan de Dios de Tarija: gestión 1999-2000. Tesis de residencia, 2000, Tarija, 17p.

105. VIRREIRA M., TORRICO F., TRUYENS C., ALONSO-VEGA C., SOLANO M., CARLIER Y. & SVOBODA M. Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, 2003, 68(5), 574-582.
106. ZAIDENBERG M. La Enfermedad de Chagas Congénita en la Provincia de Salta, Argentina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1999, 32(6), 689-695.
107. ZUNA H., LA FUENTE C., VALDEZ E., RECACOECHEA M., FRANCO JL., ROMERO A. & BERMUDEZ H. Estudio Prospectivo de la Transmisión del *Trypanosoma cruzi* por vía sanguínea, en Bolivia. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1985, 65, Suppl. 1, 107-113.
108. ZUNA H. & GIANELLA A. Enfermedad de Chagas en Donantes de Sangre en Santa Cruz de la Sierra. *Bol. Cient.* 1993, 15, 65.

ANEXOS

Anexo N° 1

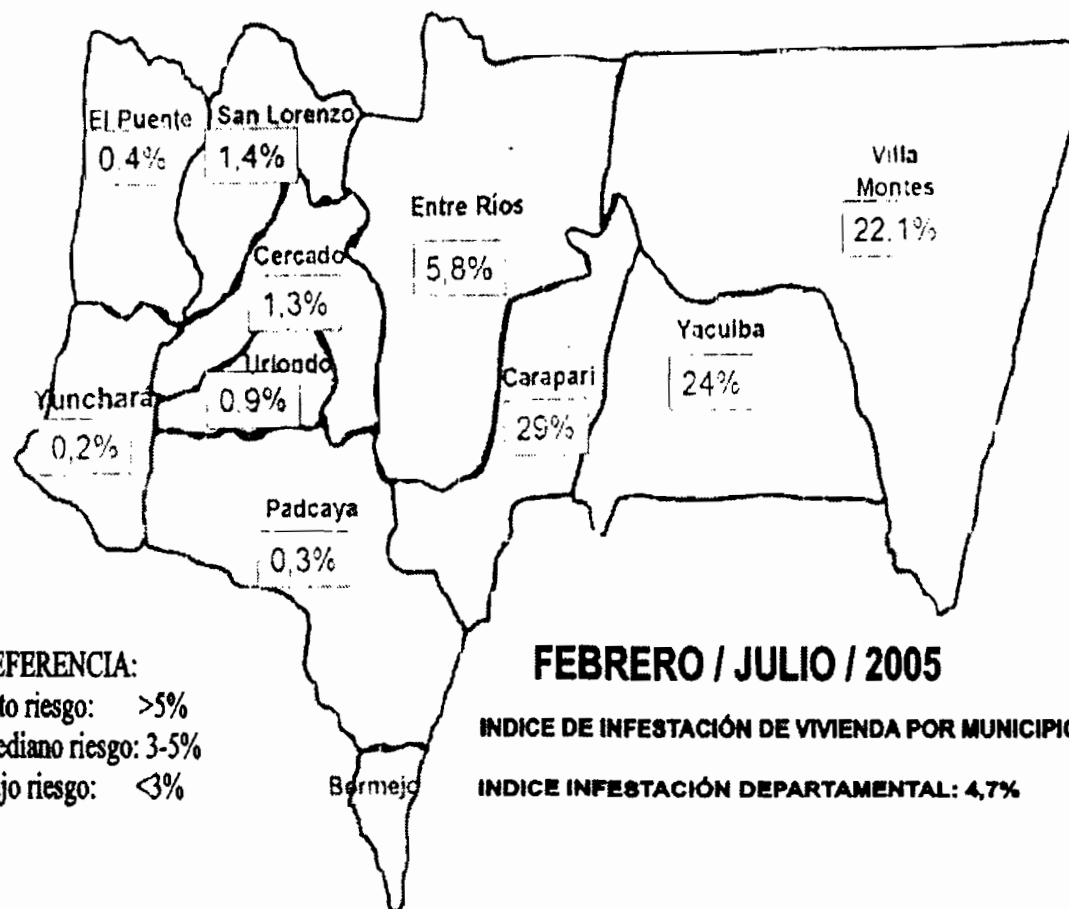
MAPA ENTOMOLÓGICO DISTRIBUCIÓN DE TRIATOMINAE
DEPARTAMENTO DE TARIJA - GESTIÓN 2005



Fuente: Laboratorio de Entomología SEDES - TARIJA

Anexo N° 2

RESULTADOS: EVALUACIÓN ENTOMOLÓGICA (*T. infestans*) Intra-domicilio



REFERENCIA:

Alto riesgo: >5%

Mediano riesgo: 3-5%

Bajo riesgo: <3%

FEBRERO / JULIO / 2005

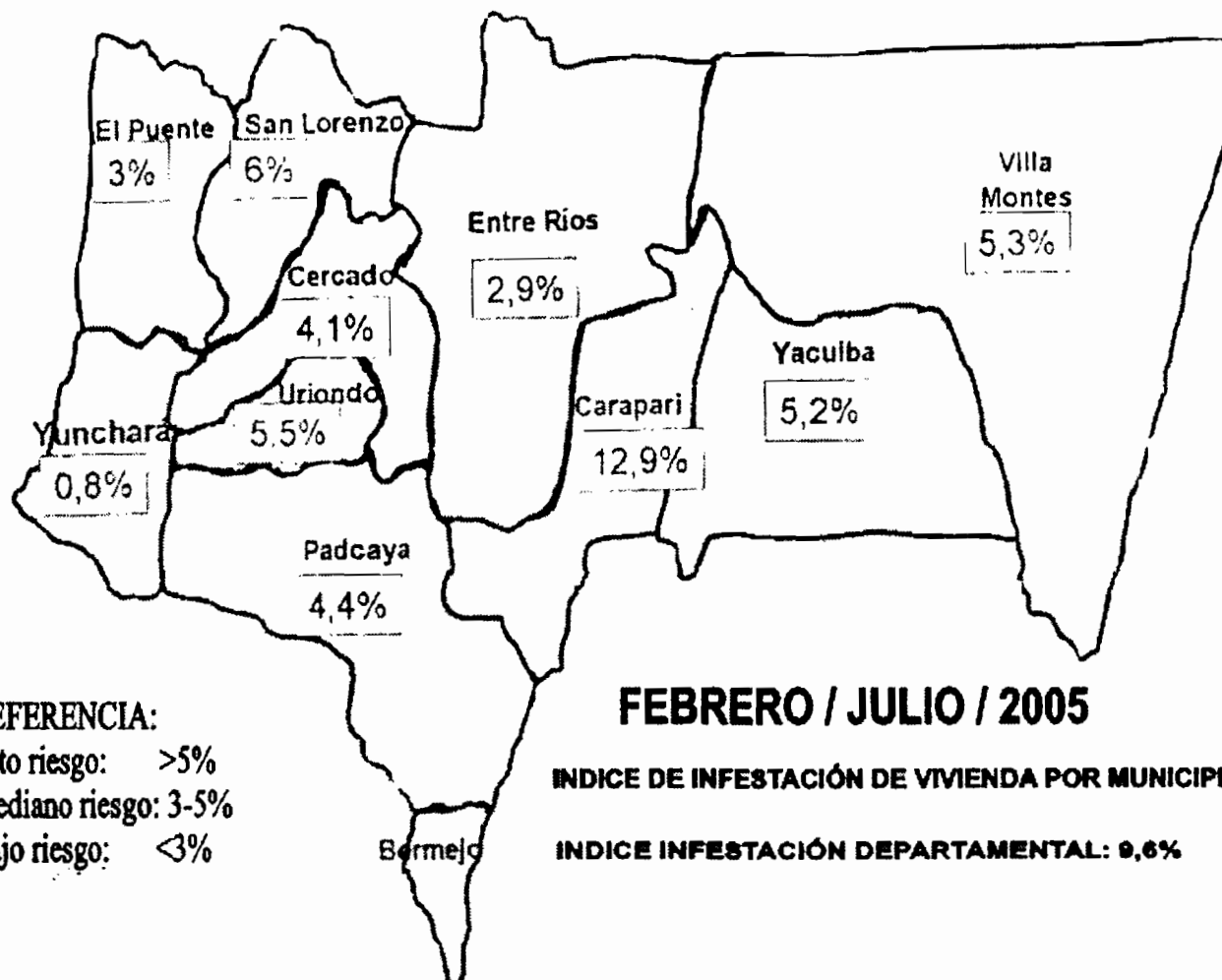
INDICE DE INFESTACIÓN DE VIVIENDA POR MUNICIPIO

INDICE INFESTACIÓN DEPARTAMENTAL: 4,7%

Fuente: Programa de chagas U.B.E. SEDES - TARIJA

Anexo N° 3

RESULTADOS: EVALUACIÓN ENTOMOLÓGICA (*T. infestans*) Peri-domicilio



REFERENCIA:

Alto riesgo: >5%

Mediano riesgo: 3-5%

Bajo riesgo: <3%

FEBRERO / JULIO / 2005

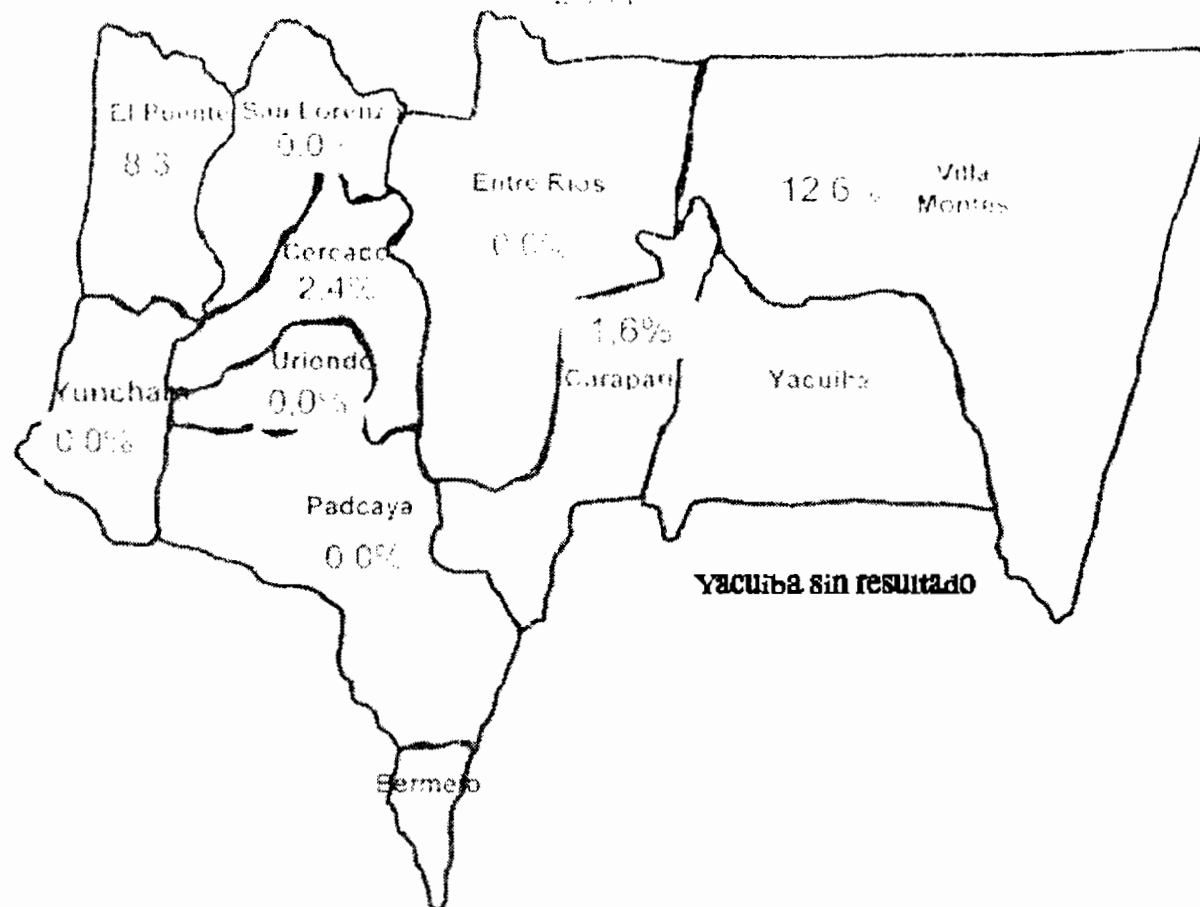
ÍNDICE DE INFESTACIÓN DE VIVIENDA POR MUNICIPIO

ÍNDICE INFESTACIÓN DEPARTAMENTAL: 9,6%

Fuente: Programa de chagas U.B.E. SEDES - TARIJA

Anexo N° 4

INDICE TRIIPANO - TRIATOMINO (IT) Índice de Infección Natural
2004



Anexo N° 5

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES
SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD TARIJA
UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
RED DE LABORATORIOS
LABORATORIO DE ENTOMOLOGIA

CONSOLIDADO DE INFECCION NATURAL DE *Triatoma infestans* GESTION 2005

DEPARTAMENTO TARIJA

N°	MUNICIPIO	TOTAL		%	TOTAL		%	TRIATOMINOSI+1			INDICE T.T	
		RECEPCIONADOS	MUERTOS		EXAMINADOS			PIRA	PERI	TOTAL		%
1	Cercado Urbano	974	254	26	710	74	5	19	24	33	3.3	
2	Cercado Rural	1268	374	29	894	71	0	9	9	18	1.0	
3	San Lorenzo	666	276	42	390	58	2	1	3	6	0.9	
4	El Frontal	126	166	51	150	45	0	6	6	12	3.7	
5	Urondo	1330	357	27	973	73	5	6	11	22	1.1	
6	Entre Rios	306	166	42	230	50	10	15	25	40	10.7	
7	Cerespan	612	316	51	297	49	29	21	50	100	16.8	
8	Vista Montec	1203	470	37	824	63	100	26	168	394	20.3	
9	Yacuaria	41	30	70	11	30	0	1	1	2	7.5	
10	Pedroaya	315	107	34	208	66	2	2	4	8	1.5	
11	Yaculica	1927	1128	59	799	41	55	138	193	286	24.1	
TOTALES		9061	3614	40	5447	60	210	256	466	932	9.0	

Dr. Luis Romero
CONSULTOR TECNICO LABORATORIO
PROGRAMA CHACAS

Fuente: Laboratorio de Entomología

Anexo Nº 6



INFORMACION SOBRE EL PROGRAMA CONTROL DE LA TRANSMISION CONGENITA DE *Trypanosoma cruzi* EN EL DEPARTAMENTO DE TARIJA (Municipio de Carapari)

El Programa CONTROL DE LA TRANSMISION CONGENITA DE *Trypanosoma cruzi* EN EL DEPARTAMENTO DE TARIJA pretende realizar durante dos años calendarios la búsqueda y la evaluación del número de casos de enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de Chagas congénito en niños recién nacidos en el municipio de Carapari.

El objetivo de este programa es beneficiar a la mujer embarazada, al recién nacido y a la comunidad en general promoviendo la puesta en marcha de nuevas estrategias de prevención de la enfermedad de Chagas.

La enfermedad de Chagas, es una parasitosis producida por el *Trypanosoma cruzi*, parásito causante de daño cardíaco; esofágico y gástrico. Es transmitida principalmente por la vinchuca, existiendo además la posibilidad de una transmisión de la madre a su bebé durante el embarazo. En estos casos el recién nacido puede o no presentar daños, por ello es importante un diagnóstico precoz del recién nacido el cual nos permita instalar un tratamiento inmediato y adecuado para prevenir futuros daños en el niño. Por ello deseamos realizar un estudio serológico de la madre y una búsqueda del parásito en la sangre del cordón umbilical o de la sangre periférica del niño.

La Red de Servicios en Salud de Carapari conjuntamente con el programa del IRD INLASA, desea beneficiar mediante la toma de unas cuantas gotas de sangre del pulpejo del dedo de la madre o del niño para realizar la búsqueda de estas enfermedades.

El tratamiento será otorgado de manera inmediata y completamente gratuito a los niños cuyos resultados sean positivos. la administración y el seguimiento estará a cargo del Seguro Universal Materno-Infantil.

Anexo Nº 7



COMPROMISO **Participación en el Estudio** **sobre el control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi*.**

Yo _____, después de haber recibido, leído y comprendido la información detallada respecto al protocolo y las condiciones de trabajo.

Estoy conciente de que se me tomará sangre venosa no mayor a 4 mililitros con la que se realizará la serología para la enfermedad de Chagas. También estoy conciente de que se examinará la sangre del cordón umbilical o la sangre periférica (2 ml) de mi niño para la búsqueda del parásito de la enfermedad de Chagas. También estoy en conocimiento que mi bebé será evaluado clínicamente en el momento del nacimiento. El equipo de salud del IRD INLASA se compromete a otorgarme los resultados de estos exámenes. En caso de resultado parasitológico positivo para Chagas, los datos serán reportados a los programas correspondientes del Ministerio de Salud.

Por su parte, este programa en coordinación con la Red de Servicios en Salud de Carapari se compromete a gestionar la entrega del tratamiento específico para la enfermedad de Chagas a mi niño en caso de positividad. Este beneficio cubrirá solamente a las personas cuyo diagnóstico así lo amerite y hayan sido admitidas en el presente programa. El tratamiento estará bajo supervisión del personal de salud de la Red de Servicios.

Todos los datos incluyendo resultados serán confidenciales.

Por lo tanto, sin que medie presión alguna y estando en pleno conocimiento autorizo al personal de salud del Distrito y del IRD INLASA a tomar las muestras necesarias para que realicen las pruebas arriba detalladas.

Por mi parte; me comprometo a acudir a los servicios de salud a recibir el tratamiento que será otorgado a mi niño en caso de ser necesario.

FIRMA

.....de.....de.....

Anexo N° 8a

HISTORIA CLÍNICA PERINATAL BASE IRD - INLASA - TOTAL- Municipio de CARAPARI

DATOS MATERNOS

Código

N° de historia clínica _____ Centro de Salud _____ Municipio CARAPARI

Nombre y Apellidos de la Madre _____

Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad _____ Lugar de nacimiento _____

Comunidad _____ Centro de Salud ☐

Dirección _____ N° de casa _____

Tiempo residencia actual _____

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

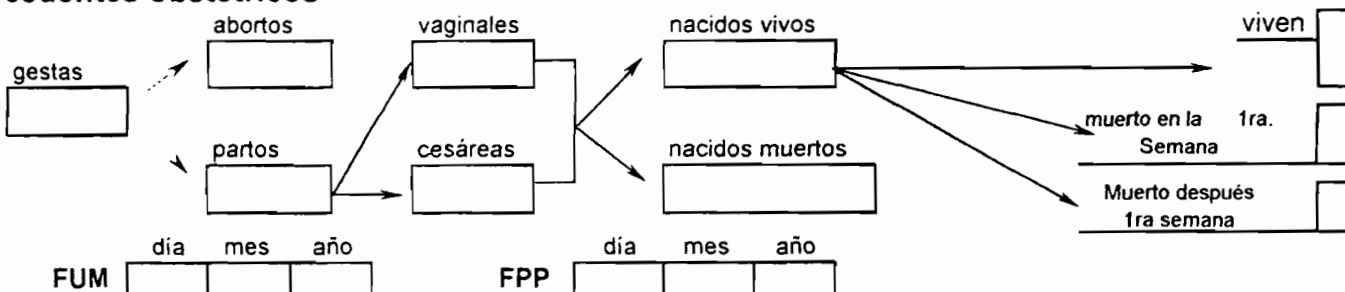
Conoce las vinchucas? ☐ si ☐ no Tiene vinchucas en su casa? ☐ si ☐ no

¿Tuvieron su casa ☐ si ☐ no Fecha del último rociado ____/____/____

¿Tuvieron transfusiones de sangre? ☐ si ☐ no

HISTORIAL CLÍNICO MATERNO

Antecedentes obstétricos



Consultas prenatales en CENTRO DE SALUD

N°	Fecha	Lugar	Sem. Amenorrea
1	____/____/____	_____	_____
2	____/____/____	_____	_____
3	____/____/____	_____	_____
4	____/____/____	_____	_____
5	____/____/____	_____	_____
6	____/____/____	_____	_____
7	____/____/____	_____	_____
8	____/____/____	_____	_____

Consultas prenatales en DOMICILIO

N°	Fecha	Sem. Amenorrea
1	____/____/____	_____
2	____/____/____	_____
3	____/____/____	_____
4	____/____/____	_____
5	____/____/____	_____
6	____/____/____	_____
7	____/____/____	_____
8	____/____/____	_____

Datos Obstétricos

Parto en Centro de Salud _____ Atendido por: _____
Parto en Domicilio _____ Atendido por: _____

Fecha de parto ____/____/____ Muestra de cordón ☐ si ☐ no

Parto gemelar ☐ si ☐ no producto vivo ☐ mortinato ☐

Datos del Recién Nacido

Examen físico ☐ masculino ☐ Temp. Rectal _____ °C
☐ normal ☐ si ☐ no ☐ femenino ☐ Peso al nacer _____ Kg fecha en que se pesa ____/____/____
☐ anormal ☐ si ☐ no hepatomegalia ☐ si ☐ no ictericia ☐ si ☐ no talla _____
esplenomegalia ☐ si ☐ no taquicardia ☐ si ☐ no Frec. Card. _____
Muerte después del parto En: Domicilio ☐ C.D. Salud ☐ fecha ____/____/____

Anexo N° 8b

Resultados de LABORATORIO

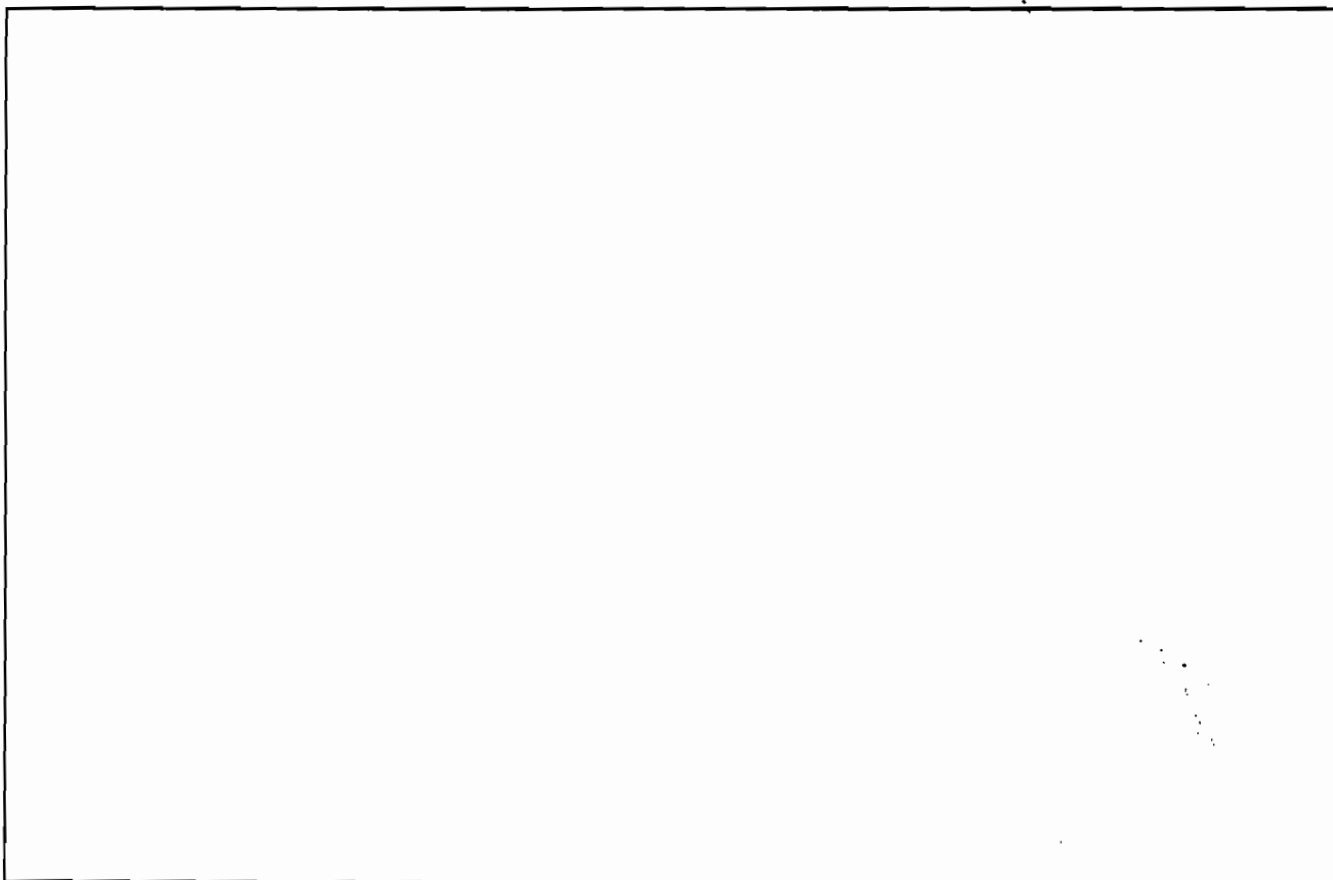
Resultados de la madre

Pruebas	☐ H.A.I.	☐ ELISA	☐ Stat Pak	☐ PCR	☐ T. Cruzi
Fecha	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Resultados	_____	_____	_____	_____	_____
Título	_____	_____	_____	_____	_____

Resultados del recién nacido

Pruebas	☐ H.A.I.	☐ ELISA	☐ μ hematocrito	☐ PCR	☐ Hb
Fecha	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Resultados	_____	_____	_____	_____	_____
Título	_____	_____	_____	_____	_____

Ubicación de la vivienda en el croquis regional





ESTUDIO COHORTE PROSPECTIVO SOBRE LA TRANSMISIÓN TRANSPLENTARIA EN EL MUNICIPIO DE CARAPARÍ (marzo 2004 a noviembre 2005)

Romero M., Postigo J., Bernal C., Santalla J.A.
Schneider D. & Brutus L.

ANTECEDENTES

El objetivo de esta investigación fue experimentar un sistema piloto de tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita en área rural como es el municipio de Caraparí. Además de determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas de la mujer embarazada, la tasa de transmisión congénita y evaluar el valor diagnóstico de la prueba de inmunocromatografía (Chagas Stat-Pak®, Chembio, EEUU) para el tamizaje prenatal frente a técnicas estandarizadas de serología convencional.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cohorte prospectivo, la exposición fue la seroreactividad de la madre para la enfermedad. La población estudiada consiste en los partos ocurridos en los servicios de salud del municipio (hospital de Caraparí y puestos de salud) y partos domiciliarios, durante 21 meses (marzo de 2004 a noviembre de 2005). La investigación tuvo dos fases. La fase inicial para determinar la exposición y la de seguimiento para observar la ocurrencia de los casos congénitos. El diagnóstico parasitológico fue realizado por la técnica del microhematocrito (figura 1) y el serológico por el test Chagas STAT-PAK® y serología convencional (ELISA, HAI).



Se incluyeron a 295 mujeres embarazadas, después de que se firmó el consentimiento informado escrito para participar en el estudio.

Figura 1. Realización del microhematocrito

Se procedió para cada mujer al llenado de un formulario de encuesta (Historia clínica perinatal base modificada), diseñada para el estudio a fin de recabar información sobre el embarazo y los antecedentes maternos.

La muestra de la madre (sangre periférica) fue colectada al 8^{vo} mes de embarazo en un tubo Microtainer®. Se realizó la búsqueda de *Trypanosoma cruzi* mediante la técnica del microhematocrito adaptado (4 tubos capilares). También se realizaron pruebas serológicas mediante Chagas Stat-Pak®, ELISA de 1^a generación (Wiener) y HAI (Poly Chaco), variedad INLASA-IRD, para evidenciar la presencia de anticuerpos IgG anti-*T. cruzi*.

La muestra del niño fue colectada al nacimiento (sangre de cordón) o días después en caso de parto domiciliario (sangre periférica), en tubo Microtainer®. Se determinó la tasa de hemoglobina (Hemocue®) y la búsqueda de *T. cruzi* mediante la técnica del microhematocrito adaptado (4 tubos capilares). Cada recién nacido fue sometido a un examen físico donde se determinó también el peso. Se realizó el seguimiento parasitológico y serológico de los niños al primer y séptimo mes de vida.

RESULTADOS

De las mujeres embarazadas incluidas en el estudio, la edad promedio fue de 25,6 ($\pm 7,6$) años (entre 13 y 46 años). El 91% realizó control prenatal, siendo el segundo trimestre de embarazo el período en que acuden más a los Centros de Salud. El 26,1% de las mujeres embarazadas fueron primigestas, siendo el promedio de gestaciones en multigestas de 3,4 ($\pm 2,6$) (entre 1 y 13).

La seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada determinada por serología convencional (ELISA y HAI) fue del 62,2%. Se observó tendencia de un incremento de la seroprevalencia de la enfermedad en mujeres embarazadas a partir de los 30 años (Figura 2).

Distribución de la seroprevalencia por grupos
etáreos

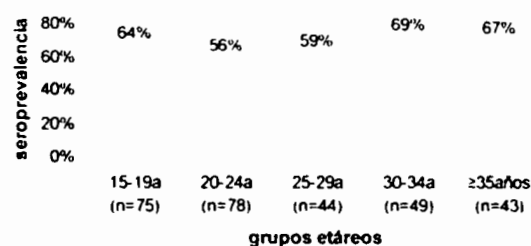


Figura 2. Proporción de madres seropositivas y número total de mujeres (n) en cada grupo etáreo (a. años)

En base a la serología convencional se evaluó el valor diagnóstico de la prueba de tamizaje Stat-Pak® en 293 pacientes (no se realizó la prueba en 2 mujeres) (Tabla I).

Tabla I. Comparación de resultados de Stat-Pak®
por Serología convencional (ELISA - HAI)

Prueba de tamizaje Stat-Pak®	Serología convencional		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	180	23	203
Negativo	3	87	90
Total	183	110	293

La evaluación de la prueba Stat-pak® en el municipio de Caraparí, mostró un 98% de sensibilidad y 79% de especificidad. Los valores predictivo positivo y predictivo negativo alcanzados fueron de 88,7% y 96,7% respectivamente. En la experiencia, se observó una alta sensibilidad y a pesar de la especificidad limitada, el valor predictivo negativo obtenido fue óptimo.

La parasitemia circulante fue detectada en el 8% de las mujeres embarazadas seropositivas.

Se observó que las madres nacidas en su domicilio, tenían la enfermedad en mayor proporción que las nacidas en un centro de salud ($p = 0,04$). Las madres con antecedente de transfusión sanguínea tuvieron 1,5 más riesgo de tener la enfermedad frente a las que nunca se transfundieron sangre ($p = 0,03$).

En la tabla II se muestra los antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna en relación al número de gestaciones previas, el antecedente de aborto y de recién nacidos fallecidos en la 1^a semana de vida no mostraron diferencias estadísticas. Sólo el antecedente de hijos muertos después de la 1^a semana de vida, mostró asociación estadística.

Tabla II Antecedentes obstétricos asociados a la seroreactividad materna

Mujer embarazada	Seroprevalencia	p
Prigestantes	64,95	
Multigestantes	61,3%	0,6
Con antecedente de aborto		
Si	51,2%	
no	64,1%	0,1
Con fallecidos durante la 1ª semana de vida		
Si	45,5%	
no	63,4%	0,3
Con fallecidos después de la 1ª semana de vida		
Si	86,2%	
no	58,5%	0,004

En relación a la enfermedad de Chagas congénito, se consideró como «caso congénito» todo recién nacido con resultado parasitológico positivo hasta el 1^{er} mes de vida ya que se trabajó en zona con transmisión vectorial activa. Para los análisis y el seguimiento se consideraron solo los partos ocurridos hasta octubre de 2005 con un total de 287 recién nacidos. El número de niños con muestra de sangre obtenida al nacimiento y al primer mes de vida fueron solamente 234, debido a que 53 abandonaron el programa por diferentes razones (rechazos, mudanza del municipio etc.) La tasa de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas fue de 7,9% (12/152) y la incidencia de casos congénitos fue del 5,1% (12/234), determinadas por la técnica parasitológica del microhematocrito (ver figura 1). No hubo transmisión congénita en madres seronegativas ($p < 0,01$). Los niños con mayor riesgo de nacer infectados fueron aquellos de madres con parasitemia detectable ($p < 0,01$), siendo las madres más jóvenes las que transmitieron con mayor frecuencia la enfermedad.

Al 7^{mo} mes de vida, los resultados de los niños con micrométodo negativo hasta el 1^{er} mes, fueron confirmados por serología convencional, mediante una cinética de "tres muestras sobre la misma placa" (del nacimiento, del 1^{er} mes y del 7^{mo} mes de vida) para determinar la cinética de los anticuerpos de origen materno y propios del niño (Figura 3). La prevalencia de la enfermedad de Chagas en niños a los siete meses de vida fue de 3,3%; en estos casos no se pudo descartar una posible infección vectorial.

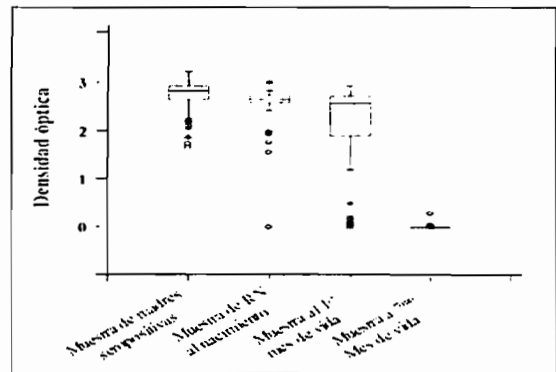


Figura 3. Seguimiento de niños no infectados, hijos de madres seropositivas

La cobertura del tratamiento fue del 100% (casos congénitos y los con probable infección vectorial) seguido en forma semanal a domicilio. La eficacia administrando Benznidazol a dosis recomendada por la OMS-OPS, fue del 100% en Carapari, presentando negativización parasitológica al 1^{er} mes de iniciado el tratamiento. En el seguimiento al 8^{vo} mes, el 100% presentó parasitología y serología negativas. En la figura 4 se representa el promedio de la densidad óptica de la tasa de anticuerpos IgG anti - *T. cruzi* de los niños diagnosticados durante los controles: al nacimiento, al mes y a los siete meses de vida y que recibieron tratamiento.

La tolerancia al medicamento fue del 100% con una adherencia y observancia del 100%.

CONCLUSIONES

El Chagas congénito constituye un real problema de salud pública en el área rural, por la elevada prevalencia de la enfermedad en la mujer embarazada y las tasas de transmisión e incidencia del Chagas congénito, como se observó en Carapari. La prueba Stat-Pak®, es de alta sensibilidad y a pesar de la especificidad limitada, el valor predictivo negativo es bueno; siendo óptima su utilización para cribado en zonas rurales.

Finalmente se concluye que el sistema experimentado para el tamizaje de la enfermedad de Chagas congénita en el municipio de Carapari fue satisfactorio.

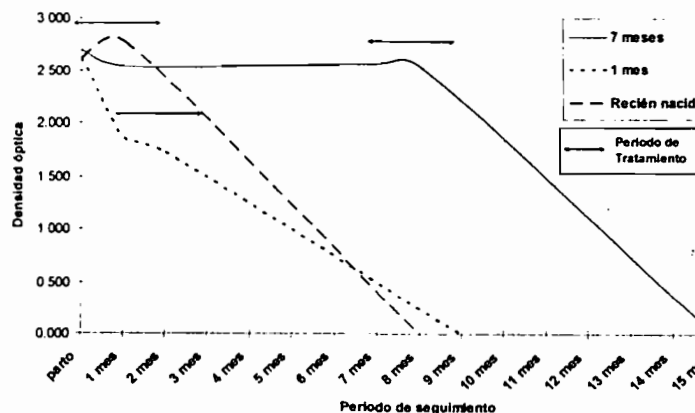


Figura 4. Cinética de la tasa de anticuerpos cuantificados antes, durante y después de otorgarse el tratamiento en los niños diagnosticados al nacimiento, al mes y a los 7 meses de vida