MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD

UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES

PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS

INFORME TECNICO FINAL

IRD
Institut de recherche pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE :
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA

LA PAZ – BOLIVIA
AÑO 2009

MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD

UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES

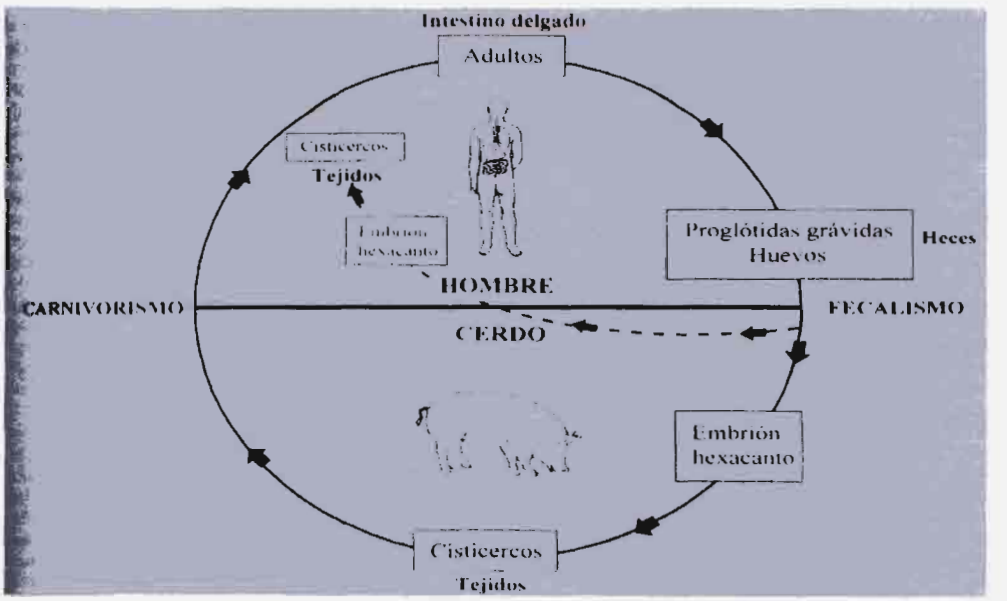
PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS

FICHA N° 6

INFORME FINAL

Titulo de la Ficha: "CARACTERIZACIÓN DE LA DINÁMICA Y DE LAS ZONAS DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE LA CISTICERCOSIS PARA DEFINIR LAS ESTRATEGIAS ÓPTIMAS DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD EN BOLIVIA"

Titulo Técnico: Estudio de las modalidades de adquisición de teniasis por taenia solium departamento de La Paz área urbana y rural.



IRD
institut de recherche pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE :

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA

LA PAZ - BOLIVIA

AÑO 2007

Institución proponente : Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Montpellier, Francia.

Institución Ejecutante : Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA), La Paz, Bolivia.

Responsable científico : Dr Michel Boussinesq, Director de Investigación IRD, Responsable del equipo « Estrategias para el control durable de las enfermedades infecciosas » de la Unidad de Investigación 024 « Epidemiología y Prevención »

Investigador principal : Dra Silvia Ramirez Guzmán, Responsable del Departamento de Parasitología del INLASA, La Paz, Bolivia.

Co-investigadores : Lourdes Torres (Técnico superior de laboratorio INLASA), Dr Freddy Lizón (Veterinario Director del Centro Municipal de Zoonosis de La Paz), Dr Carlos Laforcada Rios* (Presidente de la Sociedad Boliviana de Neurología), Dr Juan Carlos Duran Quiroz*, Dr Federico Fortún De La Q.*, Dr Juan Carlos Torrez*, Dra Isabelita Ortiz A.*, Dr Marcelo Aramayo*, Dra Maria Isabel Cusicanqui G*. (*Neurólogos)

Agradecimientos : Primero, agradezco a « Miguel » Boussinesq por su confianza a lo largo de la realización de este proyecto. Muchas gracias al Dr Laurent Brutus, co-iniciador del proyecto (Encargado de Investigación IRD-INLASA), por su ayuda sin la cual éste no hubiera podido realizarse. También agradezco al Dr François Simondon (Director de la Unidad de Investigación 24 del IRD) quien me permitió realizar este estudio en su unidad de investigación. Dirijo mis mejores pensamientos a Lourdes Torres, mi acompañante de todos los días, que me hizo conocer La Paz en sus menores escondrijos y dio muchísimo de su tiempo para llevar a cabo este proyecto; sin ella no hubiera podido realizar la mitad del estudio. Mil gracias al Dr Freddy Lizón (Veterinario Director del Centro Municipal de Zoonosis de La Paz) y sus colaboradores que me llavaron en La Paz, a El Alto y a Batallas, y me enseñaron las alegrías de las inspecciones veterinarias a las 5 de la mañana. También tengo un pensamiento para Abdul Castillo nuestro chófer imperturbable que nos condujo sin óbito sobre los caminos del Altiplano en su buen humor. Además, quiero agradecer al Dr Jean-Joinville Vacher (Representante del IRD en Bolivia) así como a la Dra Gladis Quiroga (Directora del INLASA) y su sucesor el Dr Walter Agreda, por su acogida calurosa. Por fin, agradezco sinceramente a la Dra Silvia Ramirez y todo el equipo de parasitología del INLASA que me recibieron con los brazos abiertos y me permitieron trabajar en un ambiente muy agradable.

Financiamiento : MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES
"PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS "

Abstract

Objective : Data on the epidemiology of the Teniasis/Cysticercosis complex in the Department of La Paz, Bolivia, are very scarce, even if *Taenia solium* is known to be endemic in the area. Thus, in the present study, we tried to identify the ways of contamination of the human by the larvae of *Taenia solium*, and to evaluate the prevalence of teniasis in several communities located in the Altiplano.

Methods : A cross-sectional survey has been conducted in three rural communities located in the province of Los Andes. The prevalence of taeniasis has been measured through coprological examinations including a direct microscopic examination and examination using Ritchie's concentration methods. A questionnaire has been applied to collect information on the socio-economic environment, the displacements and the nutritional habits of each person. Another questionnaire, elaborated by the IENT, will be applied to identify people who suffer of epilepsy and to characterize the clinical presentation of the latter. Then a CT-scan examination and a serodetection of antigens of *T. solium* will be performed on people with epilepsy in order to identify those patients with neurocysticercosis. The study of the contaminant potential of food was realized in a rural community, as well as in the cities of La Paz and El Alto. Samples of cooked pig meat had been bought, dissected (thickness 0.5 cm wide) and the viability of the cysticerci present in the pieces of meat has been analyzed. The infective potential of the parasite was assessed by the capacity of evagination of the cysticerci previously washed with a saline solution and left to incubate in a Petri box containing a saline solution at 20% of fresh bovine bile diluted in physiological serum.

Results : A total of 269 faecal samples has been collected among the three communities visited. No egg of *Taenia* sp. was found, neither by direct examination of stools nor by the Ritchie's concentration techniques.

Three cases of infection by helminth parasites have been recorded : two cases with *Hymenolepis nana* (1,1%) and one with *Enterobius vermicularis* (0,4%). In addition, the patients showed high rates of infection by protozoan parasites: *Entamoeba coli* (59,8%), *Endolimax nana* (49,8%), *Blastocystis hominis* (47,6%), *Chilomastix mesnili* (14,1%), *Giardia lamblia* (10,8%), *Entamoeba histolytica* (10,8%) and *Iodamoeba butschlii* (9,7%). A rigorous dissection of the 120 food samples was made. 75 samples were bought in La Paz, 38 in El Alto and 7 in the village of Batallas on the Altiplano. Cysticerci were found in only one of the 75 samples which represents 0,8% of all the samples. The 10 cysticerci found were incubated during 24h in bovine bile diluted in physiological serum for testing their viability. None of them started to evaginate, thus they were all non-viable.

Conclusion : According to our results, the prevalence of teniasis is very low in this part of the Bolivian Altiplano. A decrease of the prevalence of taeniasis probably occurred during this last years, thanks to the National Programme for the Prevention and Control of Teniasis-Cysticercosis started in 1994. The apparent low rate of porcine infection by cysticercosis in this region may be due to changes in the husbandry practices or to an improvement in hygiene habits (90% of the population have latrines). No contaminating food was found during the study. The contamination of the human by infectious food may occur at Christmas when the marketing of pork meat increases dramatically in the city.

SOMMAIRE

1. Introducción 7

1.1. Planteamiento del problema 7

1.2. Justificación de la investigación 12

1.3. Objetivos de la investigación 13

2. Metodología 13

2.1. Encuesta sobre la teniasis 13

2.1.1. Localización de la investigación 13
2.1.2. Población estudiada 15
2.1.3. Información de las autoridades y mobilización de las poblaciones 15
2.1.4. Examenes coprológicos 18
2.1.5. Cuestionarios 19

2.2. Encuesta sobre la carne y los alimentos a base de cerdo 19

2.2.1. Desarrollo de la colecta de las muestras de alimentos preparados a base de carne de cerdo 19
2.2.2. Los diferentes modos de preparación de los platos con carne de cerdo . 20
2.2.3. Análisis des las muestras de carne preparada 21
2.2.4. Examenes sobre la carne cruda contaminada 21
2.2.5. Preparación y análisis de muestras de carne cruda infectada 21

2.3. Aspectos éticos y legales 22

3. Resultados 22

3.1. Encuesta sobre la teniasis 22

3.1.1. Análisis coprológicos 22
3.1.1.1. Análisis de las muestras de heces fecales 22
3.1.1.2. Comparación de las técnicas de Ritchie 23
3.1.2. Análisis de los cuestionarios 24
3.1.2.1. Datos generales 24
3.1.2.2. Datos sobre las condiciones de vida 24
3.1.2.3. Situación socioprofesional 25
3.1.2.4. Hábitos alimenticios 25
3.1.2.5. Datos respecto a la salud 26

3.2. Estudio de los alimentos preparados con carne de cerdo 26

3.2.1. Colecta de muestras 26
3.2.2. Repartición de los varios tipos de alimentos 27
3.2.3. Resultado del examen de las muestras 27

3.3. Estudio de la viabilidad de los cisticercos antes y depués de la preparación de la carne de cerdo infectada 27

3.3.1. Compra de la carne 27
3.3.2. Análisis de platos preparados por nosotros 28

4. Discusión **31**

4.1. Discusión de los resultados *31*

4.1.1. Técnicas de coprología 31

4.1.2. Ningún portador de la tenia en nuestra muestra de población 32

4.1.3. Sintomatología neurológica en las comunidades estudiadas 32

4.1.4. Cisticercosis porcina 32

4.1.5. Alimentos contaminantes preparados a base de carne de cerdo 33

4.1.6. Estudio experimental sobre la viabilidad de los cisticercos 34

4.2. Constreñimiento de terreno *34*

5. Conclusión **35**

6. Referencias bibliográficas **36**

7. Anexos **38**

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

La cisticercosis (CC) es un problema importante de Salud Pública en la mayoria de los paises en desarrollo. Esta zoonosis está presente en ambos humano y cerdo; es causada por la infección por la forma larvaria de cestodo *Taenia solium*. El ciclo de este parásito necesita al ser humano como huésped definitivo, el cual se contamina al ingerir carne de cerdo infectada cruda o mal cocida (alojando entonces el gusano adulto en su intestino), y e+l cerdo como huésped intermediario normal (presentando las larvas o cisticercos). No obstante, en condiciones deficientes de higiene, el humano puede también jugar el papel de huésped intermediario al ingerir accidentalmente huevos de *Taenia solium*, los cuales se transforman entonces en larvas bajo la activación de sales biliares. Cuando los cisticercos se alojan en el sistema nervioso, se habla de neurocisticercosis (NCC). Esta enfermedad es responsable de una alta tasa de morbilidad neurológica y de una mortalidad importante en los paises en desarrollo, y representa probablemente la mayor causa de epilepsia adquirida en el mundo[1]. Más allá de las graves manifestaciones patológicas que esta zoonosis causa en el hombre, ella tiene un impacto socioeconómico importante debido a la disminución en la productividad y estigmatización de las personas con epilepsia, así como a los costos médicos de diagnóstico y tratamiento, y a las pérdidas ocasionadas para los ganaderos de cerdos[2].

Alrededor de 2,5 millones de individuos en el mundo llevan al gusano adulto *Taenia solium* en el intestino, y no menos de 20 millones de personas están infectados por la fase larvaria del parásito[3]. La CC es favorecida por la exposición a algunos factores de riesgo como la presencia en su cerco de una persona infectada con el parásito adulto, un nivel socioeconómico individual y comunitario bajo, una higiene insuficiente, la falta de letrinas y sistemas de evacuación de las aguas negras, la ausencia de agua potable y la coprofagía de los cerdos[4].

Entonces, esta parasitosis se encuentra muy frecuentemente en los países en desarrollo que presentan estos criterios de condiciones de higiene que favorecen el mantenimiento del ciclo teniasis- cisticercosis. No obstante, algunos casos recientes de CC aparecieron en los países industrializados de donde había sido erradicada. Debido a este fenómeno, se dice de la CC que es una enfermedad re-emergente[5].

Varios estudios realizados desde algunas docenas de años evaluaron la magnitud del problema en América Latina, y esto usando distintos métodos de diagnóstico : autopsias, estudios clínicos,

epidemiológicos o de laboratorio. Se estimó que en America Latina había alrededor de 400 000 casos de CC sintomáticos entre los 75 millones de personas viviendo en zonas endémicas[3]. En estos paises en desarrollo, la CC está presente no soló en zonas rurales sino también en zonas urbanas. En las zonas rurales, la crianza doméstica de cerdos es muy común y representa una parte importante de la economia de subsistencia de los campesinos, pues se pueden comprar y vender puercos facilmente, más barato que otro ganado, y el hecho de dejarlos libres, requiere muy poca inversión de parte del dueño[6]. Asi, los cerdos están facilmente en contacto con las heces fecales humanas, porque rara vez existen sanitarios y tampoco sistemas para la evacuación de aguas negras. La gente defeca generalemente al aire libre; a veces usan letrinas pero los cerdos tienen frecuentemente acceso a ellas[7]. En esas condiciones, se comprende que el ciclo de *Taenia solium* pueda desarrollarse en totalidad en el medio rural. No obstante, el problema no se limita al campo y se expende a las ciudades. Este fenómeno puede ser la consecuencia de dos eventos. Primero, los cerdos o la carne infectada pueden ser transportados y consumidos en las zonas urbanas. Segundo, las personas portadoras de la forma intestinal del parásito migran de las zonas rurales a las zonas urbanas y pueden contaminar las aguas residuales o directamente los alimentos. La posibilidad de consumir agua o productos contaminados con excremento humano infectado es mucho más alto en las zonas urbanas que en las rurales[8]. En este sentido, fue establecido que en término de reserva humana para el céstodo, existen dos categorías de personas : las que viven en medio rural en contacto directo con los puercos e implicados en la perpetuación del ciclo de vida de *T. solium* ; y las que viven en zonas urbanas, con poco o ningún contacto con los cerdos, pero jugando un papel importante como fuente de NCC humana[9].

En 1993, la CC fue inscrita en la lista de las enfermedades potencialmente erradicables establecida por el ITFDE (*International Task Force for Disease Eradication*). No obstante, ninguna eliminación durable ha sido obtenida ; el complejo teniasis/CC pues ha sido retirado de esta lista en 2004. Los estudios de campo faltan ampliamente en las zonas endemicas y las dinámicas de transmisión de *T. solium* deben pues ser precisadas si se quiere colocar medidas apropiadas y eficaces de control en estas regiones.

La CC constituye un problema importante de Salud Pública en la mayoría de los países de América Latina. Esto es consecuencia de las pesimas condiciones de higiene, de la infraestructura sanitaria que a veces no es óptima, de las dificultades para realizar inspecciones veterinarias exhaustivas y de las modalidades de cría de los cerdos (las cuales permiten a los animales en

divagación infectarse por coprofagía). En América Latina, Bolivia es, junto con Perú, Ecuador y México, uno de los países donde las prevalencias de la teniasis y de la CC son especialmente elevadas. Algunos estudios hacen pensar que la proporción de episodios convulsivos del adulto debidos a la NCC en zonas de endemia de América Latina es del 25% a 50%[10,11]. Bern *et al* (1999) afirman que en las zonas de endemia, ~4-5 personas de cada 1000 habitantes presentan una epilepsia debida a la NCC[3].

En Bolivia, esta zoonosis se extiende a todo el territorio nacional. Desde los años 1980, fue objeto de varios trabajos para establecer su prevalencia. Un estudio ha sido efectuado en 1985 en Viacha, donde se reportó un índice del 6,5% para la CC y del 40% para la teniasis[12]. Las primeras encuestas en la población general detectaron promedios del 3% para la teniasis, del 8-9% para la CC porcina y del 1% para la CC humana. Las regiones que presentaban las prevalencias más altas eran los departamentos de La Paz, Chuquisaca, Cochabamba y Santa Cruz. En 1992, el « segundo taller nacional de *Teniasis-Cisticercosis* » identificó 18 localidades rurales, situadas en ocho departamentos, que presentaban altas prevalencias medias de CC humana (2,6%), de teniasis (3,4%) y sobre todo de CC porcina (4,4%). Con el fin de verificar estos resultados, estudios de seroprevalencia han sido realizados entre 1994 y 1996 a los niveles urbanos y rurales, en las 18 localidades identificadas de alto riesgo epidemiológico, y en siete otros sitios muy implicados en la ganadería, comercialización y consumo de carne de cerdo. Los promedios de prevalencia para el teniasis y la CC, en el departamento de La Paz (localidades de Batallas y Ticuyo), eran respectivamente del 8% y del 3%. En 2000, encuestas epidemiológicas llevadas en las regiones de Cochabamba, Potosí, Santa Cruz, Tarija, Chuquisaca y en el Altiplano de La Paz permitieron precisar el ambiente sanitario y los hábitos alimenticios de sus habitantes : el 85% tenía un acceso al agua potable o a un pozo, el 59% tenía baños o letrinas, el 99% consumía carne de cerdo, más de 59% de ellos lo hacía por lo menos tres veces a la semana, y la mayoría de los individuos (67%) la prefería frita; actualmente el 68% de esta población se dedica a la producción y la comercialización de carne porcina, pero más de 90% lo hizo una vez en su vida[13].

El estudio epidemiológico el más detallado sobre el complejo teniasis-CC efectuado en Bolivia es el resultado de la colaboración entre los equipos del CENETROP (Centro Nacional de las Enfermedades Tropicales) y del LIDIVET (Laboratorio de Investigación y de Diagnóstico Veterinatio). Realizado en 1999 sobre una población rural de la región del Chaco, este estudio pretendía determinar los factores de riesgo asociados con la CC humana y porcina. Se destacó de

los resultados una situación hiperendémica para *T. solium* en la localidad de Vaca Guzmán (región del Chaco), con unas prevalencias elevadas de CC, tanto en el humano (22,1%) como en el animal (37,0%). Los principales factores de riesgo para la CC humana han sido identificados : tener edad de 51 a 60 años, haber sido víctima de desmayos, ser analfábeta, no saber reconocer el cisticerco en la carne de cerdo, vivir en un domicilio sin instalación sanitaria, y haber expulsado un gusano en el pasado. Para la CC porcina, los principales factores de riesgo que han sido identificados eran : tener más de 2 años y ser criado en un hábitat sin instalación sanitaria. La prevalencia del teniasis humano era del 1,3%, lo que es débil en comparación de la prevalencia de la CC (22,1%), pero este fenómeno está de acuerdo con lo que se observó en otros estudios, como él realizado en una población peruana donde se identificaron prevalencias del 3% para la teniasis y del 23,8% para la CC humana[6]. En el mismo sentido, en una encuesta hecha en una población rural de Honduras, se observaron unas prevalencias del 2% y 30% para la teniasis y la CC, respectivamente[14]. Todo esto indica que un número bajo de portadores de tenia es suficiente para diseminar la infección a una gran parte de la población. Además, la OMS considera que el problema es serio cuando la prevalencia de teniasis supera el 1%.

Por otra parte, algunos estudios sobre la CC porcina han sido realizados en mataderos, basados en la inspección visual después de una incisión única en ciertos músculos, lo que no permite detectar las infecciones leves. Además, en los mataderos comerciales, la mayoría de los cerdos sacrificados han sido criados en régimen intensivo y difícilmente tuvieron acceso a los huevos del parásito. Se piensa que los productores de cerdos desvían los animales infectados de las vías comerciales convencionales, por miedo de hacérseles confiscar. Es por estas razones que en las zonas endémicas se recomienda medir la prevalencia de la CC porcina al nivel del hógar[15]. En Perú, se estima que cerca del 65% de la carne de cerdo consumida se obtiene por redes informales, que no sufren de ninguna inspección sanitaria[16]. La situación es probablemente similar en Bolivia. Un estudio realizado en Cochabamba en 2002, puso en evidencia el bajo efecto de los controles veterinatios y sanitarios, no sólo al nivel de estas redes clandestinas por las cuales transitan los cerdos infectados, sino también al nivel de los mataderos y mercados oficiales debido a la falta de inspectores y de las condiciones precarias en las cuales ellos trabajan[17].

En unos estudios al nivel hospitalario se observó una prevalencia de NCC del 1,6% en los pacientes hospitalizados entre 1987 y 1995 al Hospital Obrero n°1 de la ciudad de La Paz[18]. Por otra parte, datos del Hospital de Clínicas de La Paz revelan que el 20% de los pacientes que

tuvieron una autopsia presentaban una NCC. En 2003, a partir de fuentes que provenían de Hospital de Clínicas de La Paz, el SEDES (Servicio Departamental de Salud) identificó al nivel nacional las zonas donde se reportaron prevalencias del 3%, del 1-24 % y del 8-9 % para la teniasis, la CC humana y la CC porcina, respectivamente. Estas zonas de endemia corresponden a las 10 municipalidades de Viacha, Tihuanacu, Pucarani, Laja, Batallas, Achacachi, Ancoraimes, Guaqui, Sorata y Tacacoma.

En 1994, el Ministerio de Salud y Previsión Social instauró un Programa Nacional de Prevención y Control de Teniasis y Cisticercosis. Entre 1994 y 1997, se desarrollaron actividades educativas, de capacitación y desparasitación masiva con praziquantel en 36 localidades de alto riesgo situadas en todo el país. Desde 1999 hasta 2001, continuaron estas actividades con los fondos del Tesoro General de la Nación. Entonces hubo un cambio de estrategia con la generalización de estas actividades a todo el país. En 2000, empezó una evaluación de la eficacia de las medidas aplicadas durante los años 1994 y 1995 en todas las localidades concernidas por el programa. Los resultados de esta evaluación no pusieron en evidencia una disminución significativa de prevalencia de la teniasis y de la CC. Por otro lado, desde 1998, el Sistema Nacional de Información en Salud registra al nivel nacional un aumento del número de casos de CC : 127 en 1998, 176 en 1999 y 222 en 2000. A la vista de estas informaciones, parece que las medidas de control y de prevención que habían podido ser colocadas no bastaron con limitar la importancia del problema y se supone que hoy el país queda fuertemente endémico. Hoy en día, el Ministerio de Salud y de Previsión Social boliviano reconoce que en las localidades con alto riesgo, ciertos factores favorecen y amplian el problema : la ganadería tradicional y doméstica de cerdos, la falta de apoyo técnico en la ganadería porcina, la falta de mataderos oficiales, la insuficiencia de medidas de inspección sanitaria al nivel de las alcaldías, y la falta de control del respeto de las normas legales para la crianza y la matanza de los puercos. Entre las conclusiones del estudio epidemiológico muy completo de 1999, los equipos del CENETROP y del LIDIVET recomiendan la combinación de medidas educativas, de tratamiento de los individuos infectados y de mejoramiento de las instalaciones sanitarias, sino también de la gestión de los animales y de las inspecciones veterinarias. Como lo vimos más arriba, estas inspecciones sanitarias han sido instauradas pero no fue totalmente un éxito. Por fin, su última conclusión de gran importancia, es realizar estudios similares en otras localidades donde esta parasitosis representa una amenaza, con la meta de ampliar el conocimiento del problema en Bolivia. Por desgracia, hasta hoy, estó

no pudo ser cumplido y las informaciones sobre la epidemiología del complejo teniasis-CC en este país quedan todavía raras o aproximadas.

1.2. Justificación de la investigación

Según la FAO, en Bolivia, la CC representa la primera zoonosis en zonas urbanas y periurbanas, y ocupa el tercer lugar al nivel del país en general después de la brucelosis y la tuberculosis[19]. La mayoria de los resultados de los estudios epidemiológicos que se hicieron en América latina se enfocaron en la CC y no en la teniasis. Esto se debe probablemente al hecho de que, por una parte, es menos cómodo manejar la materia fecal que la sangre (para efectuar exámenes serológicos), y por otra parte a la baja sensibilidad de la técnica clásica de detección de una infección por la tenia adulta (examen microscópico de heces). Es sólo desde el medio de los años 1990 que se utiliza la detección de coproantígenos para el diagnóstico, pero aunque esta técnica sea 2,5 veces más sensible que la microscopia[20], permanece específica : no permite hacer la distinción entre *T. solium* y *T. saginata*. Pues fue difícil estimar los factores de riesgo vinculados a la infección por *T. solium*[21]. No obstante, se demostró que un portador de *Taenia solium* intestinal en el entorno familiar o comunitario constituye el principal factor de riesgo para adquirir CC[22]. En este sentido, el papel central que juegan los portadores de la tenia explica porque la CC es un problema que no se limita a las regiones donde se desarrolla la totalidad del ciclo del parásito[9]. Pues el riesgo de adquirir una CC (humana o porcina) depende estrechamente de la prevalencia de la teniasis en la población aledaña[23]. Entonces, es de mayor importancia realizar estudios sobre la infección intestinal para describir la dinámica de la transmisión de *T. solium*. De manera general, un control eficaz de la teniasis y de la CC depende de la existencia de datos epidemiológicos precisos a la vez sobre los estadios adultos y larvales. Desgraciadamente, hacen falta datos exactos sobre la prevalencia de la infección en las regiones concernidas, lo que tiende a infravalorar la magnitud del impacto médico y económico de la emergencia y re-emergencia de la teniasis humana y de la CC en el mundo[24].

Los riesgos asociados a la infección por la teniasis en la ciudad de La Paz y los pueblos aledeaños son desconocidos. Hoy en día, ningún estudio hace hincapie en la manera de contaminarse por el gusano adulto; se sabe que esto sucede al ingerir cisticercos vivos presentes en la carne de cerdo consumida, pero bajo qué forma? En este sentido, fue necesario y esencial identificar los modos de contaminación, los cuales están vinculados a los hábitos alimenticios de los habitantes. En este

contexto, se previó articular nuestro trabajo según dos aspectos complementarios. Primero, se trató de identificar una zona donde se encuentran portadores del gusano adulto asi como los factores de riesgo asociados a esta infección. Luego, se trató de estudiar la viabilidad de los cisticercos encontrados en los alimentos preparados a base de carne de cerdo y listos para el consumo con el fin de determinar cómo – es decir ¿ comiendo qué y dónde ? – las poblaciones del departamento de La Paz se infectan por *T. solium*. Este estudio preliminar forma parte de un proyecto más global, establecido por la UR 024 del IRD, destinado « a caracterizar la dinámica y las zonas de riesgo del complejo Teniasis-Cisticercosis con proposito de definir estrategias óptimas de control en Bolivia ».

1.3. Objetivos de la investigación

- **Objetivo principal :**
  - Identificar los modos de contaminación del humano por las larvas de *Taenia solium.*
- **Objetivos secundarios :**
  - Identificar una zona infectada por *T. solium.*
  - Identificar los factores de riesgo (socioóeconmicos y hábitos alimenticios) asociados a la infección por *T. solium* adulto.
  - Evaluar en que proporción los alimentos consumidos por la población son contaminantes.

2. Metodología

2.1. Encuesta sobre la teniasis

2.1.1. Localización de la investigación

El estudio se llevó a cabo en el departamento de La Paz, en la región septentrional del Altiplano, a una altitud de 3800 a 4200 metros, en la provincia de Los Andes (mapa). En esta región, las estaciones no son muy marcadas en término de temperaturas pero la temperatura media del medio ambiente es baja a lo largo del año (aproximadamente 10°C o un poco menos), la evapotranspiración es muy elevada y la irradicación muy intensa[25]

estaciones no son muy marcadas en término de temperaturas pero la temperatura media del medio ambiente es baja a lo largo del año (aproximadamente 10°C o un poco menos), la evapotranspiración es muy elevada y la irradicación muy intensa[25]

La investigación destinada a evaluar la prevalencia de teniasis se realizó durante el mes de mayo 2006 en tres comunidades aymaras rurales ubicadas entre La Paz y el lago Titicaca, en la municipalidad de Pucarani. Se trata respectivamente de las comunidades de Pucarani (78 habitantes, 26 viviendas), Iquiaca (286 habitantes, 103 viviendas) y Chiarpata (377 habitantes, 165 viviendas)[26]. Los datos disponibles en el Boletín de Vigilencia Epidemiológica del SEDES indican que esta región es muy endémica para la CC. La principal actividad económica de las comunidades rurales que fueron visitadas es la ganadería y en particular, la de cerdos. Además, la mayoría de los habitantes de esta zona son pobres y viven en malas condiciones sanitarias y de higiene. Las casas son rudimentarias (tejados en paja o en calamina, paredes en adobe o en ladrillos secados al sol), y las comunidades carecen de servicios de base tales como los sistemas

condiciones precarias, los miembros de una familia (promedio de cinco miembros por familia) viven juntos, amontonados en un pequeño terreno en contacto permanente con animales, pequeños (pollos, perros, conejos) y grandes (generalmente un o dos bovinos, ovejas y cerdos). La defecación en la naturaleza es muy frecuente y los cerdos suelen comer las heces fecales[27] .

La elección de los pueblos se hizo en colaboración con el alcalde de la municipalidad de Pucarani que nos dirijó hacia comunidades que practicaban la ganadería de cerdos. La elección definitiva de las comunidades con las cuales trabajamos se hizo por sorteo entre los seis propuestos por las autoridades municipales de esta zona.

2.1.2. Población estudiada

La encuesta pretendía ser la más exhaustiva posible en las tres comunidades sorteadas. Todos los habitantes voluntarios mayores de 5 años fueron invitados a participar. Un acuerdo escrito ha sido firmado por los voluntarios y por los padres que desearon que sus niños participaran en el estudio (anexo 2).

2.1.3. Información de las autoridades y movilización de las poblaciones

Los objetivos del estudio fueron expuestos al alcalde de Pucarani, a los responsables locales administrativos y sanitarios, luego a los habitantes de las comunidades concernidas. La información a la población y la colecta de las heces fecales se hicieron de manera diferente en cada una de tres comunidades que participaron en el estudio. Sin embargo, se utilizaron los mismos instrumentos para la sensibilización de la población. En las tres comunidades, utilizamos un folleto sobre la tenia y la CC que nos proporcionó el responsable nacional del programa " zoonosis " (Prevención, Vigilancia y Control del complejo teniasis / CC).

Se trata de una libreta de once páginas que explica con dibujos lo que son la teniasis y la CC, y el modo de transmisión de estas patologías. También hay explicaciones sobre lo que es necesario hacer para evitar estas enfermedades (criar los cerdos lejos de las heces humanas, realizar inspecciones sanitarias de la carne de cerdo, entretener una higiene de las manos, etc.)

Comunidad de Pucarani :

Nos reunimos con la Junta de Vecinos para explicar la meta de nuestro estudio y hacer un poco de educación sanitaria. Se entregó una hoja de información a los individuos. Todos los habitantes (de cinco años y más) fueron invitados participar en el estudio, se les entregaba un frasco en el cual nos entregarían su muesra de heces fecales.. El día de la colecta, los individuos tenían todo el día para traernos sus muestras; y entonces, llenabamos un cuestionario por persona (anexo 1) y firmaban un formulario de consentimiento. Un número ha sido inscrito sobre cada frasco y reportado en una lista donde figuraba asociado al nombre de la persona. El agente municipal de Pucarani se quedó con nosotros todo día para ayudarnos a movilizar a los habitantes y para traducir en idioma aymara cuando fue necesario,

particularmente en el caso de personas de edad.

Comunidad de Iquiaca :

La información a la población y la colecta de heces fecales tuvieron lugar el mismo día. Habiamos encontrado previamente al agente municipal de la comunidad que se encargó de advertir a la población de nuestro estudio y la invitó a irse a la escuela de Iquiaca un día dado. Pasó mensajes en la radio local para juntar la población. Se quedó todo el día con nosotros para desempeñar el papel de intérprete cuando fue necesario. La colecta de las muestras de heces y de los datos personales de cada participante se efectuó de la misma manera que para la comunidad de Pucarani, es decir que nos quedábamos allá el día entero. Por falta de participación de los habitantes de Iquiaca, fuimos a proporcionar frascos a los alumnos del colegio de la comunidad y regresamos a cuatro veces en la comunidad para intentar recuperar un máximo de muestras.

Comunidad de Chiarpata :

Las autoridades colectivas (jilaqatas) nos introducieron en esta comunidad Los jilaqatas reunieron a todos los habitantes de la comunidad un día dado. Después de discusiones con los habitantes aceptaron participar en nuestro proyecto. Este día mismo, le distribuímos frascos a cada familia. Cuando volvimos para recuperar los frascos, los habitantes de esta comunidad nos devolvieron sus muestras, tal cual se comprometieron con las autoridades de la Comunidad .

2.1.4. Examenes coprológicos

Las muestras fecales se recolectaron en cajas de plástico, previamente proporcionadas a cada individuo, y con un número corelativo a su nombre en una lista, para conservar la confidencialidad. Se hizo un examen directo al microscopio para la búsqueda de huevos de *Taenia sp* y otros helmintos. También las muestras fueron analizadas por el método de concentración de Ritchie[28] y por el método de concentración de Ritchie modificado por Allen y Ridley[29] ; así que se comparó la eficiencia de estas dos técnicas respecto a la detección de huevos de tenia (anexo 3).

Si el examen microscópico se revelaba positivo, se debía proporcionar un tratamiento (purga) a la persona internada en un hospital. Se debía dar una dosis oral única de 2g de niclosamide a cada portador de *Taenia sp.*, después de su consentimiento, para proceder a la recuperación de los anillos del gusano (proglótides). Antes y después del tratamiento de niclosamide, el paciente tenía que absorber una solución de EPS (electrólito-polietilenglicol). Esta nueva técnica de purga es más eficaz ya que se tiene más oportunidad de excretar los proglottis que por una purga "tradicional"[30]. Se pedía entonces a los sujetos de guardar todas sus heces emitidas durante las 72

horas que sieguían el tratamiento en una caja prevista para tal efecto. A continuación se preveía hacer la clasificación taxonómica por microscopía : contar el número de ramas uterinas laterales: de 7 a 14 se trata de *T. solium*, de 15 a 32 se trata de *T. saginata*. En cuanto a este último, no se conoce su prevalencia en Bolivia, pero se sabe que está presente en Ecuador. Este descubrimiento es fundamental dado que los previos estudios epidemiológicos realizados en América Latina fueron basados en el principio de que *T. solium* era el unico presente en estas regiones.

2.1.5. Cuestionarios

La determinación de los factores de riesgo para la teniasis debía efectuarse por medio de un cuestionario completo relativo a la situación socioeconómica y los habitós de alimentación de los individuos. Este cuestionario nos informó de un punto de vista sociológico y antropológico sobre la población del Altiplano incluida en el estudio. Las preguntas recababan información referente al número de habitantes por vivienda, la fuente de abastecimiento en agua, el nivel de educación de cada individuo, la profesión, los desplazamientos diarios y de largo plazo, la crianza de cerdos, la frecuencia de consumo de alimentos a base de carne de cerdo, y los lugares de compra y consumo de estos alimentos. Este cuestionario fue completado por algunas preguntas a carácter médico relativas a los antecedentes de eliminación de anillos de gusanos en las heces fecales, de molestias estomacales, y de síntomas neurológicos. Los pacientes que presenten señales sospechosas de epilepsia (dolores de cabeza y/o desmayos) serán interrogados de manera precisa por un neurólogo que aplicará el cuestionario estandar sobre la epilepsia en medio tropical establecido por Preux *et al.* (2000). También se les proporcionará un examen tomográfico y una prueba ELISA para la detección de IgG de *T. solium* en suero, con el fin de precisar si la patología se debe a la NCC o no. Por varias razones, esta fase del estudio no se pudo llevar a cabo durante nuestra temporada, pero está previsto que sea realizada próximamente por el equipo boliviano que participa en el proyecto.

2.2. Encuesta sobre la carne y los alimentos a base de cerdo

2.2.1. Desarrollo de la colecta de las muestras de alimentos preparados a base de carne de cerdo

Los alimentos preparados con carne de cerdo (fricasé, chicharrón, lechón, fritanga y sandwich de cerdo) se compraron de manera « normal », a diferentes momentos del día (mañana, tarde, noche) y durante todos los días de la semana, particularmente los fines de semana para los platos de fricasé. La colecta se hizo en abril y mayo, en las ciudades de La Paz y El Alto, recorriendo sucesivamente las diferentes zonas de estas. La ciudad de La Paz se caracteriza por una estratificación social a base geográfica ya que los barrios se diferencian por el nivel de vida de sus habitantes : la pobreza aumenta subiendo y acercándose de la ciudad de El Alto.

En zona rural, se colectaron muestras de carne preparada directamente en el pueblo de Batallas que constituye un lugar de cita semanal de los habitantes del Altiplano, particularmente los de Pucarani, Iquiaca y Chiarpata (anexo 6).

2.2.2. Los diferentes modos de preparación de los platos con carne de cerdo

Diversos tipos de platos preparados a base de carne de cerdo se pueden comprar en la ciudad de la Paz, y esto, en restaurantes o directamente en la calle donde están instaladas vendedoras ambulantes sobre la acera.

En la ciudad de El Alto, encontramos principalmente a vendedoras callejeras que preparan chicharrón o fricasé los días de feria (jueves y domingos). En la zona de la Ceja se encuentran lugares donde se venden chicharrón y fricasé los fines de semana.

Los diferentes platos típicos preparados con carne de cerdo que se pueden comprar en las ciudades de La Paz y El Alto son los siguientes :

- *Chicharrón* : este plato se prepara con costillas de cerdo (grandes y carnosas), que se condimientan con sal, pimienta, ajo, comino y ají. Después se hierven en el agua y luego se fritan en el aceite. Ciertas recetas recomiendan freirlas directamente en aceite, sin cocerlas previamente en agua.
- *Fricasé* : son pedazos de carne de cerdo (preferible espalda y costillas) que se ponen en una olla con agua hirviendo. Entonces todo se condimienta con cebolla, ajo, comino, sal, pimienta, oregáno y ají, y se deja cocer entre una y seis horas según las recetas. Se recomienda generalmente en las recetas « esperar hasta que la carne se desprenda de los huesos », lo que supone un tiempo de cocción bastante elevado.
- *Lechón al horno* : se trata de un lechón entero que se raspa con un cuchillo filo y en el cual se hacen pequeños cortes en las articulaciones de los brazuelos y piernas. Entonces se adereza con limón, ajo, comino, sal, pimienta y ají. Luego se pone en una lata honda durante 2h30 à plus de 200°C. Se puede cambiar el lechón por una pierna entera de cerdo que se condimienta y se cuece al horno en esas mismas condiciones.
- *Fritanga* : son pedazos de pierna o chuletas de cerdo azerezados con condimentos diversos que se hierven en el agua y luego se fritan en el aceite. La particularidad de esta preparación es que el plato toma un tinte rojo vivo debido a la cantidad importante de ají rojo que contiene.
- *Sandwich de cerdo* : son sandwiches que contienen carne de cerdo cocida al horno.

- *Chorizo* : es una salchicha ahumada preparada con varios condimentos (sal, pimienta, ajo, vino). En esta región, el chorizo se hace habitualmente con carne de res o de llama, y rara vez a base de carne de cerdo. Por esta razón decidimos enforcarnos en la compra de los otros tipos de platos.

2.2.3. Análisis des las muestras de carne preparada

Los pedazos de carne comprados por nuestra parte se diseccionaron en pedazos de grosor ≤0,5 cm. Cuando se aislaron cisticercos, estos se lavaron con una solución salina y luego fueron dispuestos en una caja de Petri que contenía una solución al 20% de bilis fresca de buey diluida en suero fisiológico[31]. Después de 24 horas a 37°C, se procedió a la enumeración de los metacestodes evaginados que habían empezado su desarrollo hacia la fase adulta. Se efectuó una formación previa a esta técnica sobre muestras de carne cruda infectada.

2.2.4. Examenes sobre la carne cruda contaminada

Para acostumbrarse al examen de los cisticercos, hicimos previamente pruebas sobre carne cruda contaminada comprada en El Alto (ver después 3.3.1). Pues nos proporcionamos carne cruda infectada con el fin de poder observar cisticercos de nuestros propios ojos en carne cruda pero también para hacer pruebas de cocción con la meta de observarlos en carne cocida y estudiar la viabilidad de estos.

2.2.5. Preparación y análisis de muestras de carne cruda infectada

Primero aplicamos a la técnica de incubación en bilis[31] para observar la evaginación de los cisticercos y comprobar la viabilidad de los parásitos en la carne cruda intacta.

Luego procedimos a la preparación de carne de cerdo contaminada para estudiar la viabilidad de los cisticercos dependiendo de los diferentes tipos de preparación y del tiempo de cocción. El día después de la compra de la carne contaminada, cocinamos (según las recetas tradicionales) ambos platos locales más consumidos : chicharrón y fricasé. Entonces se cortaron pedazos de carne de tamaño igual que fueron condimentados y puestos al mismo tiempo en la cacerola (con aceite o agua, según el plato).

Para el chicharrón, se retiró de la cacerola un pedazo de carne a los tiempos : t1 = 11 min, t2 = 16 min, t3 = 22 min, t4 = 28 min, t5 = 33 min, t6 = 38 min, t7 = 44 min y t8 = 49 min (t0 = momento cuando sumergimos la carne en el aceite que comenzaba a hervir).

Para el fricasé, se retiró de la caserola un pedazo de carne a los tiempos : t1 = 20 min, t2 = 28 min, t3 = 36 min, t4 = 44 min, t5 = 52 min, t6 = 60 min, t7 = 28 min et t8 = 76 min (t0 = momento cuando el agua se echó a hervir después de haber sumergido la carne).

En la ciudad de La Paz, el agua hierve a los 88°C. La temperatura de ebullición del aceite no pudo ser identificada pero supera 110°C.

Cada pedazo de carne fue cortado cuidadosamente para recuperar todos los cisticercos presentes. Entonces procedimos a una prueba de viabilidad de las larvas lavándolas en suero fisiológico luego dejándolas a incubar a 30°C en una caja Petri que contenía bilis de vacuna al 20 % en suero fisiológico.

También se preparó un lechón al horno (pierna condimentada y cocida al horno a 220°C durante 2h30). Luego lo cortamos por "capas" sucesivas, colocando los cisticercos en tres cajas Petri distintas (parte externa, parte intermediaria y parte interna de la pierna). También hicimos controles con cisticercos tomados sobre la carne cruda durante los seis días posteriores a la compra de la carne infectada.

2.3. Aspectos éticos y legales

El protócolo fue sometido al Comité Nacional Boliviano de Bioética. La comisión que procedió

al análisis y la valuación del proyecto nos dio su acuerdo y su sostén, mediante algunas modificaciones que fueron tomadas en consideración.

Los individuos participantes recibieron una hoja de información sobre la encuesta y tuvieron que firmar un texto de consentimiento ; en cuanto a los individuos menores de edad, se requirió el acuerdo de un pariente o tutor. A cada miembro de familia participante que lo necesitó, se le otorgó un tratamiento antihelmintico adecuado : niclosamide para infecciones por *Hymenolepis nana*, mebendazole para infecciones por *Enterobius vermicularis* y metronidazole para infecciones por *Giardia lamblia*. A las personas epilépticas se les ofrecerá una consulta gratuita en neurología donde se realizará un escáner CT y una prueba ELISA para detección de IgG de *T. Solium* en suero, con el fin de establecer el diagnóstico preciso. Las personas con NCC aguda serán tratados gratuitamente con albendazole a una dosis de 15 mg/kg durante 15 días. Las personas con NCC crónica recibirán un tratamiento antiepiléptico durante 6 meses de acuerdo al diagnóstico clínico de los neurólogos. Se dieron instructivos educativos sobre la epilepsia a las familias de los individos que presentan esta enfermedad.

Además, las personas estuvieron informadas sobre la importancia de una higiene personal. Esta educación sanitaria consistió en la explicación de la necesidad de lavarse las manos después de ir al baño y antes de comer. Por último, se dieron consejos sobre los modos de preparación y de conservación de los alimentos.

3. Resultados

3.1. Encuesta sobre la teniasis

3.1.1. Análisis coprológicos

3.1.1.1. Análisis de las muestras de heces fecales

Se recolectaron un total de 269 muestras de heces fecales en las tres comunidades visitadas.
En la comunidad de Pucarani, se colectaron 45 muestras de heces sobre un total de 78 habitantes. Este efectivo representa 57,7% de la población.

En la comunidad de Iquiaca, se colectaron 57 muestras, lo que representa 19,9% de esa población de 286 habitantes.

Por último, en la comunidad de Chiarpata, nos entregaron 167 muestras de heces entre los 377 habitantes, lo que representa 44,3% de la población.

Entre los 269 individuos, 242 fueron identificados como portadores de uno o varios parásitos intestinales, o sea una tasa de infestación del 90,0% (IC 95% : 86,4-93,6).

Ningun huevo de *Taenia sp.* ha sido puesto en evidencia, ni por medio del examen directo, ni después de una concentración por medio de la técnica de Ritchie.

La infección por dos especies de helmintos se observó : *Hymenolepis nana* (1,1%) y *Enterobius vermicularis* (0,4%). No obstante se observaron numerosos protozoarios, que en la mayoria no son patógenos para el humano : *Entamoeba coli* (59,8%), *Endolimax nana* (49,8%), *Blastocystis hominis* (47,6%), *Chilomastix mesnili* (14,1%), *Giardia lamblia* (10,8%), *Entamoeba histoyitica* (10,8%) y *Iodamoeba butschlii* (9,7%).

3.1.1.2. Comparación de las técnicas de Ritchie

Para las 93 primeras muestras, procedimos a un examen microscópico de las heces después de la de la técnica de concentración clásica de Ritchie[28] y también después de la utilización de la técnica modificada por Allen y Ridley[29]. La técnica modificada tiene la ventaja de ser más rápida a realizarse, porque evita varias etapas de lavado de la muestra en solución fisiológica. Sin embargo, la lectura de esas muestras es más dificil ya que contienen muchos detritos.

Para 37 de las 93 muestras (39,8%) se observaron más especies parasitarias con la técnica modificada de Ritchie que por medio del examen directo, un número igual de especies ha sido encontrado para 32 muestras (34,4%) y menos especies para 24 muestras (25,8%).

La principal observación es que el único caso de infección por *Enterobius vermicularis* ha sido puesto en evidencia sólo al examen directo y no por medio de la técnica de Ritchie.

Después de utilización de la técnica de Ritchie modificada por Allen y Ridley, en 16 casos (17,2%) se observaron más especies parasitarias que por medio de la técnica clásica de Ritchie, en 37 casos un número igual de especies parasitarias (39,8%) y menos especies en 40 casos (43%). Entre estas 40 muestras, se trata para uno de ellas de huevos de un helminto (*Hymenolepis nana*) que no fueron detectados.

Cuadro 1.

Repartición de las muestras dependiendo del número de especies parasitarias encontradas después de utilización de las técnicas de concentración clásica (1948) y modificada (1970) de Ritchie.

Técnica de Ritchie modificada por Allen y Ridley	Número de especies identificadas por medio de la técnica clásica de Ritchie						
	0	1	2	3	4	5	6
0	9	6	3	1	0	0	0
1	3	5	7	2	1	0	0
2	0	4	14	4	4	0	0
3	0	2	4	7	7	3	1
4	0	0	0	3	2	1	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0

3.1.2. Análisis de los cuestionarios

3.1.2.1. Datos generales

La población que participó en la encuesta se compone por el 58 % de mujeres y por el 42 % de hombres, con un promedio de edad de 34,6 años (ES ± 1,5, ES siendo el error estándar calculado por la desviación típica de la media dividida por la raíz cuadrada de la población total). Esta población es representada por individuos de edad de los 5 a los 95 años.

3.1.2.2. Datos sobre las condiciones de vida

En estas tres comunidades, hay de 1 a 12 habitantes por hogar con un promedio de 5,6 (ES ± 1,2). Las viviendas contienen de uno a ocho habitaciones, con un promedio de 3,6 (ES ± 0,1).

En total, el 90,7% de la población posee sanitarios o letrinas; el 14,1% de los domicilios tienen un sistema de abastecimiento de agua potable y el 3,0% de un sistema de evacuación de las aguas negras.

Se observó que el 81,4% de la población practicaba la ganadería de cerdos (hasta 12 animales) y que cada familia posee una media de 2,3 animales de este genero (ES ± 0,1).

3.1.2.3. Situación socioprofesional

El nivel escolar alcanzado por los participantes se reparte así : el 17,1% de ellos es analfabeta, el 44,6% tiene el nivel de primaria, el 27,9% tiene el nivel de colegio o preparatoria, el 4,1% tiene el nivel bachillerato y el 2,2 % tiene el nivel universitario.

En total, el 74,4% de la población se desplaza diariamente. Entre ellos, el 48,8% se desplaza a pie, el 24,9% a pie o en bicicleta, el 22,9% en bicicleta, el 3,0% en colectivos y el 0,5% en coche. Estos individuos recorren un promedio de 6,6 kilómetros al día (ES ± 0,5).

En el plano profesional, la población examinada se reparte de ese modo: el 43,1% son alumnos o estudiantes, el 27,1% amas de casa, el 15,2% agricultores, el 5,6% comerciantes, el 2,2 %profesores, el 1,5% retirados o sin profesión y el 4,5% son de otra profesión.

Anotamos que el 47,9% de la población va por lo menos una vez a la semana a Batallas; es el pueblo más cercano donde hay un mercado una vez a la semana. El 58,4% de la población se desplaza allá por lo menos dos veces al mes y el 74,3% por lo menos una vez al mes.

3.1.2.4. Hábitos alimenticios

En total, 96,3% de los individuos consumen carne de cerdo pero el 88,4% de ellos lo hace sólo una vez al año.

Cuadro 2.

Frecuencia de consumo de carne de cerdo por los habitantes de la municipalidad de Pucarani, Departamento de La Paz, Bolivia (en %).

Jamás	3,7
Una vez al año	85,1
Mensualmente	9,3
Semanalmente	1,9

Cuadro 3.

Procedencia de la carne de cerdo consumida par los habitantes de la municipalidad de Pucarani, Departamento de La Paz, Bolivia (en %).

Crianza propia	58,3
Mercado	20,8
Crianza propia y mercado	17,4

Calle	2,7
Mercado y calle	0,8

Cuadro 4.

Modo de cocción o de preparación de la carne de cerdo consumida por les habitantes de la municipalidad de Pucarani, Departamento de La Paz, Bolivia (en %).

Hervida	32,8
Hervida o al horno	15,8
Hervida o frita	15,1
Frita	12,0
Hervida, frita o al horno	11,2
Al horno	8,5
Frita o al horno	3,1
Bajo todas las formas	0,8
Embutidos	0,4
Hervida o embutidos	0,4

3.1.2.5. Datos respecto a la salud

En total, el 24,9% de los individuos afirman haber eliminado uno o varios gusanos en sus heces en el curso de su vida. Éstos pueden corresponder a tenias pero también a nemátodos intestinales. Se observó que el 92,2% de la población se queja de dolores intestinales, el 85,5% de cefaleas y el 19,7% de los individuos se desmayaron por lo menos una vez en su vida. En ciertos casos, fue confirmado que se trataba de « ataques », que probablemente corresponden a crisis de epilépsia.

3.2. Estudio de los alimentos preparados con carne de cerdo

3.2.1. Colecta de muestras

En la ciudad de La Paz, el muestreo de los puntos de venta se efectuó por zonas. Sóla o acompañada por la técnica de laboratorio Lourdes Torres, recorrí todas las zonas de La Paz. Se encontraron puntos de venta en 19 zonas diferentes: Miraflores, Cementerio, Central, San Pedro, San Pedro Alto, Villa Fatima, Santa Barbara, Norte, Gran Poder, Mallasa, Calacoto, El Rosario, 14 de Septiembre, Obrajes, Irpavi Bajo, Sopocachi, Villa San Antonio, San Sebastian y Santa Rita.

La compra de las muestras se hizo a todas las horas del día y todos los días de la semana, sabiendo que el fricasé se vende casi solamente los fines de semana y por la mañana, porque este plato se come por la

gente que sale de los bares o de las discotecas y que desean aprovechar de los virtudes de este plato muy picante.

En la ciudad de El Alto, la carne de cerdo preparada se encuentra principalemente en la zona de la Ceja. Entre las comunidades que participaron en la encuesta coprológica, la población come muy raramente carne de cerdo. No hay pues allá ningún punto de venta de carne de cerdo, cruda o preparada. Sin embargo, decidimos ir al pueblo de Batallas un sábado por la mañana, día de feria. Esta manifestación atrae en esta localidad cerca de la mitad de la población de los alrededores por lo menos una vez a la semana, y cerca de los tres cuartos por lo menos una vez al mes.

En resumen, se colectaron 120 muestras : 75 muestras compradas en la ciudad de La Paz, 38 en la ciudad de El Alto y 7 en el pueblo de Batallas (anexo 6).

3.2.2. Repartición de los varios tipos de alimentos

Las 75 muestras de La Paz fueron : 35 chicharrones, 17 fricasés, 13 lechones al horno, 3 fritangas, 6 sandwiches de cerdo y un nudo. El cocinero/vendedor fue un hombre en sólo 15 casos.

Las 38 muestras de la ciudad de El Alto fueron :17 chicharrones, 14 fricasés, 5 lechones al horno, un fritanga y un chorizo. En todos los casos, el vendedor fue una señora. Para uno de los casos, se trató de carne de llama, más barata que la carne de cerdo y reconocible por sus huesos más finos y por la ausencia de cuero

Las 7 muestras de Batallas fueron : 3 chicharrones, 2 nudos, un fricasé y un lechón al horno. En todos los casos, la persona que había preparado los alimentos era una señora y tenía su puesto en la calle.

3.2.3. Resultado del examen de las muestras

En una sóla muestra se encontraron cisticercos. Esto representa el 0,8% de todo el muestreo. Se trató de un chicharrón que nos vendió una señora en una calle de la zona del Cementerio. Este plato de chicharrón costó 5 Bs (10 Bs = 1 €), lo que es bastante barato (promedio : 13,4 Bs para el chicharrón) pero que refleja bien la pobreza de los habitantes de esta zona situada en la parte alta de la ciudad de La Paz. Los diez cisticercos encontrados en tres pedazos sobre cuatro se dejaron a incubar durante 24 horas en bilis de vacuna al 20 % para hacer la prueba de viabilidad. No se observó evaginación para ninguno de ellos ; pues estaban todos muertos. Volvimos 6 días después a comprar una muestra a la misma señora, pero no se aisló ningún parásito por medio de la disección.

3.3. Estudio de la viabilidad de los cisticercos antes y depués de la preparación de la carne de cerdo infectada

3.3.1. Compra de la carne

Durante nuestra búsqueda de carne infectada, se solicitaron el veterinario del matadero municipal de El Alto, los mataderos clandestinos de Batallas y las vendedoras de las carnicerías de El Alto. Todas estas personas nos prometieron avisarnos si encontraban carne infectada con parásitos. Nadie lo hizo en el momento de mi estancia. Un jueves por la noche (día de feria), fuimos a la Ceja de El Alto con el Dr. Freddy Lizón, el veterinario responsable del Centro Municipal de Zoonosis de La Paz, para comprar alimentos preparados y también para encontrar carne cruda infectada. Así, orientamos nuestra búsqueda

hacia las mujeres indígenas que venden su carne directamente en el suelo. Les dijimos francamente que buscábamos carne de cerdo con « triquina » (así llaman familiarmente a la CC en Bolivia, lo que puede llevar a una confusión con la triquinosis que también es transmitida por ingestión de carne de varios animales, incluido el cerdo). Entonces una de ellas nos indicó una carnicería donde hemos encontrado carne de cerdo (mitad posterio de un animal) muy infectada con CC. Pues compre los 25 kg de carne, bajando el precio inicial propuesto de 6 Bs el kilo (por información el kilo de cerdo varia en este momento entre 11 y 12 Bs).

Hay que anotar que la mitad de este animal contaminado ya había sido vendido y pues probablemente ha sido consumido.

3.3.2. Análisis de platos preparados por nosotros

La carne estaba muy infectada de modo que para el chicharrón el número de cisticercos variaba de 7 a 18 según los pedazos. Para el fricasé, este número variaba de 6 a 23.

En el caso del chicharrón y del fricasé, los cisticercos aislados después de los diferentes tiempos de cocción se pusieron en la bilis al 20 % y se dejaron a incubar a 30°C. La primera lectura se efectuó después de 21 horas de incubación y ningún cisticerco era evaginado. A la segunda lectura los cisticercos habían disminuido de talla y se habían transformado en pequeñas bolas de color café.

En el caso del lechón al horno los resultados se revelaron también todos negativos, y esto, que se hayan encontrados los cisticercos profundamente o no en la carne.

Se hicieron controles con cisticercos tomados sobre la carne cruda :

D+1 (después de la compra) : Se pusieron a incubar en la bilis 22 cisticercos tomados sobre la carne cruda en el momento de la preparación del fricasé y del chicharrón. Después de 21 horas de incubación a 30°C, todos los cisticercos eran evaginados y medían aproximadamente 6 mm, pero ningún movimiento del escólex podía ser observado.

D+2 : Se dejaron a incubar en la bilis 17 cisticercos tomados en el momento de la preparación del lechón al horno. Después de solamente 3 horas de incubación a 30°C, los 17 cisticercos habían empezado una evaginación de aproximadamente 4 mm y los escóleces estaban muy móviles. Al cabo de 7 horas de incubación una fuerte motilidad siempre se observaba. Después de 23 horas de incubación, las cabezas se habían estiradas de aproximadamente 6 mm pero no estaban muy móviles (4/17).

D+4 : Se tomaron 23 cisticercos en la carne que había sido puesta cuatro días en el refrigerador y los pusimos en bilis de vacuna al 20%. Después de 19 horas de incubación a 30°C, se observó una evaginación del escolex para 22 de los 23 cisticercos pero casi no se observó ningún movimiento.

D+5 : Se pusieron a incubar en bilis 10 cisticercos tomados en un pedazo de carne que se había quedado cinco días al refrigerador. Al cabo de 5 horas de incubación a 30°C, se observó una evaginación para 7 de ellos y 5 de ellos se movían. Después de 24 horas de incubación a 30°C, no se había producido más evaginación (7/10) y ninguno se movía más. En general, más allá de 24 horas de incubación en la bilis, los cisticercos evaginados no se movían más y comenzaban a degradarse.

Se observaron al microscopio cisticercos no viables y cisticercos viables. Los que se vuelven no viables por la cocción se quedan bajo forma de una pequeña bola de color café. Ninguna

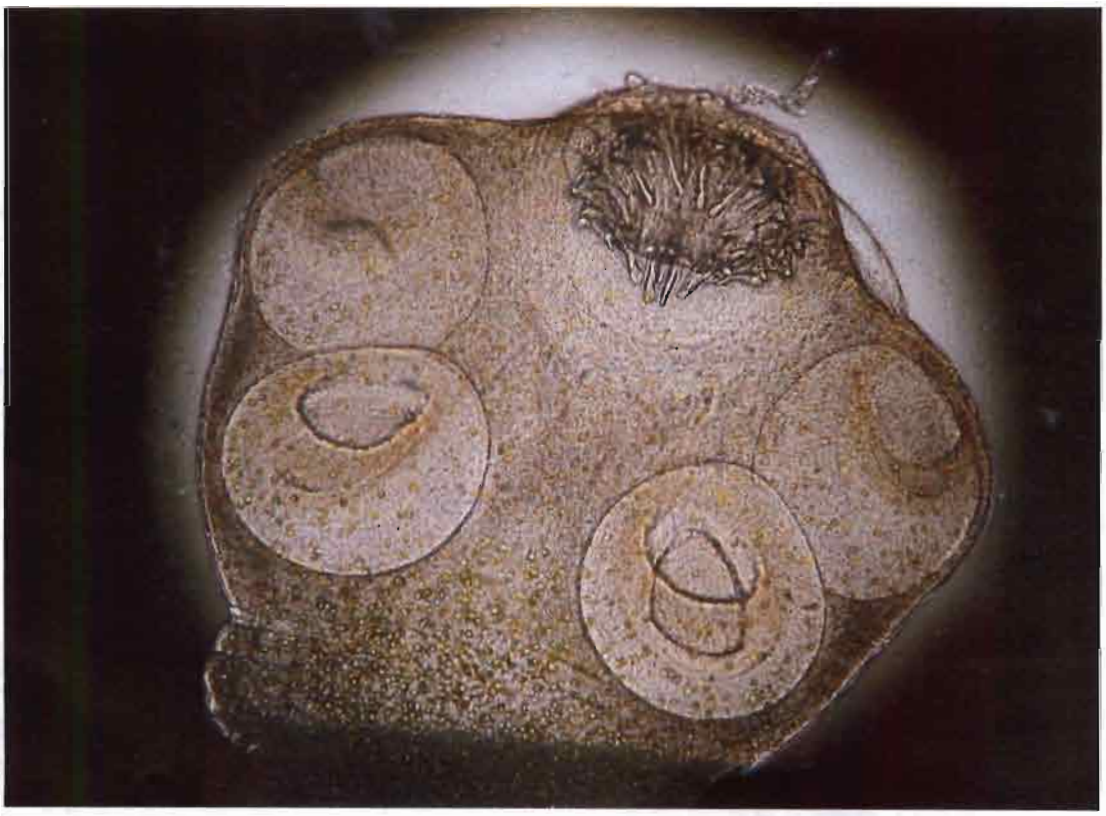
evaginación se efectúa en presencia de bilis. Al microscopio, se puede observar una estructura general estropeada con ganchos a veces libres y una cápsula alterada.

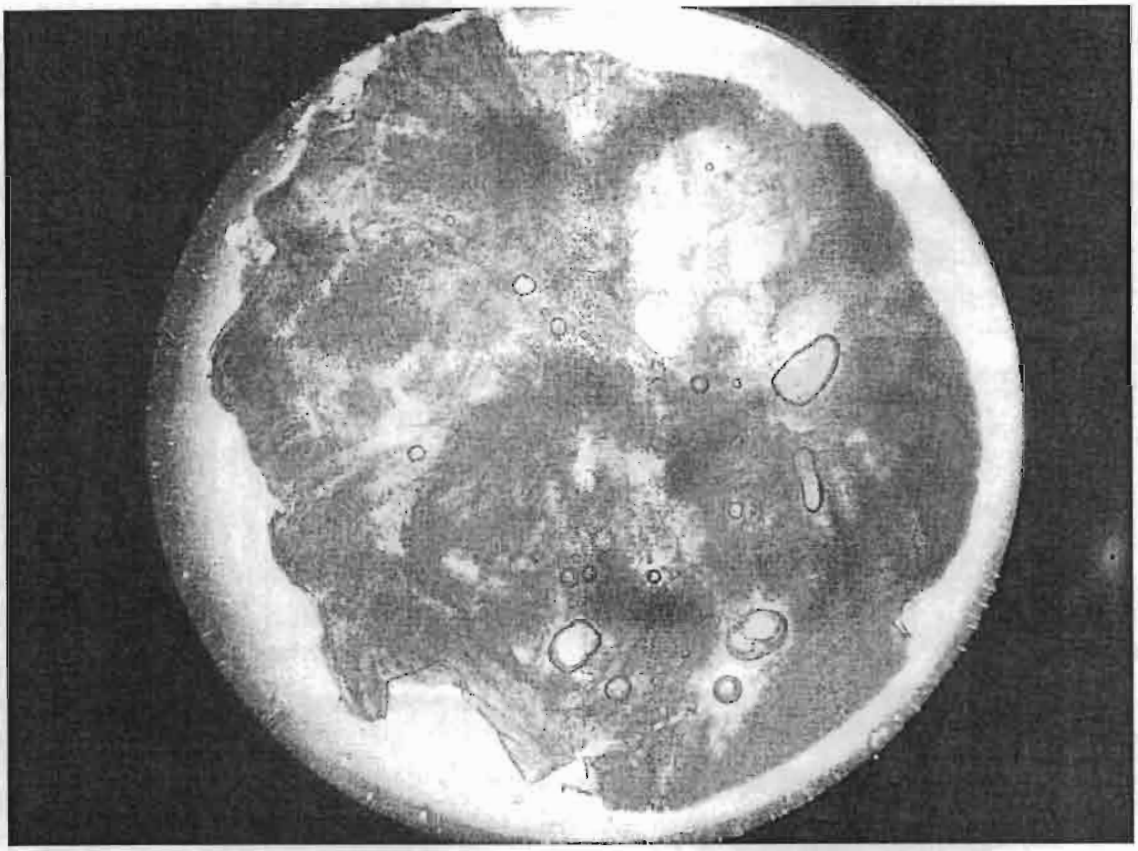
Foto 1. Cisticercos evaginados de *Taenia solium* observados en solución fisiológica después de 24h de incubación en bilis de vacuna al 20%.

Foto 2. Escolex evaginado de una larva de *Taenia solium* (x100)

Foto 3. Escolex evaginado de *Taenia solium* observado al microscopio (x200)

Foto 4. Larva de *Taenia solium* que se volvió no viable por cocción (x100)





4. Discusión

4.1. Discusión de los resultados

4.1.1. Técnicas de coprología

Durante este estudio, se compararó la eficienza de dos técnicas de concentración antés de un examen coprológico. Por medio de la técnica de Ritchie modificada por Allen y Ridley, se observaron más especies parasitarias en promedio que con el examen directo, pero se observaron menos especies parasitarias (particularmente helmintos) que después de la utilización de la técnica clásica de Ritchie. En efecto, para el 40% de las muestras se observó un número más grande de especies después de una concentración por la técnica de Ritchie que por la técnica de Ritchie modificada.

Respecto a las técnicas de laboratorio, hubiera sido mejor realizar primero un examen Kato-Katz sobre las heces frescas. En este sentido, el OMS recomienda la utilización de esta técnica para valuar, rapidamente y con un costo bajo, las helimintiasis transmitidas por el suelo (ankylostomes, ascaris, trichocéfalo) y la schistosomiasis intestinal[32]. Desafortunadamente no se pudo utilisar este método porque el material necesario no estaba disponible en el INLASA.

4.1.2. Ningún portador de la tenia en nuestra muestra de población

Durante este estudio no se identificó a ningún portador de la tenia. No obstante el ciclo de *Taenia solium* funciona seguramente en la región estudiada ya que se existen cerdos infectados por la CC que provienen del Altiplano. Este ciclo funciona pues a un nivel bajo y la prevalencia de teniasis es débil. El hecho de que no hayamos encontrado a portadores de tenia se debe probablmente al muestreo bajo que se pudo hacer.

Según las informaciones del SEDES que datan del 2003, esta parte del Altiplano es una zona de endemia para el complejo teniasis-cisticercosis, con prevalencias del 3%, 1-24% y 8-9% para la teniasis, la CC humana y la CC porcina respectivamente. Nuestros resultados dejan pensar que las prevalencias en la Municipalidad de Pucarani son más leves que la media. También es posible que la situación haya cambiado mucho desde los últimos estudios disponibles. Por otro lado, el número bajo de portadores de la tenia en esta parte del Altiplano podría ser explicada por el hecho de que el SEDES efectúa tratamientos macivoscontra los parasitos intestinales des de 1994 atravez de un progarama de vigilancia epidemiologica .

No obstante, estos resultados no se pueden generalisar a las otras nueve municipalidades de esta parte del Altiplano que son Viacha, Tihuanacu, Laja, Batallas, Achacachi, Ancoraimes, Guaqui, Sorata y Tacacoma. Se intentó trabajar con el pueblo de Batallas, conocido por su matadero clandestino al aire libre, pero el alcalde no deseó participar en nustra investigación.

4.1.3. Sintomatología neurológica en las comunidades estudiadas

Respecto a la prevalencia de CC humana, esperamos obtener resultados sobre ésta proximadamente ya que dos miembros del departamento de parasitología del INLASA se encargan de la persecución del estudio. Unos neurólogos de la Sociedad Boliviana de Neurología van a aplicar el cuestionario estándar sobre epilepsia a los 53 individuos que se han quejado de dolores de cabeza y que se desmayaron, con el fin de identificar a los epilépticos. Se les hará entonces a estos últimos un examen tomográfico y una prueba de detección de anticuerpos de *T. solium* en suero. Es probable que sobre el conjunto de los pacientes con epilepsia algunos tengan NCC ya que hasta recientemente esta zona era endémica para la teniasis y la CC. En efecto, estos síntomas de NCC (epilepsia) aparecen dentro siete años en promedio después de la infección, pero a veces hasta treinta años más tarde.

4.1.4. Cisticercosis porcina

Gracias a las inspecciones veterinarias, se puede afirmar que la CC porcina es endémica sobre el Altiplano. Su prevalencia es bastante leve porque en tres meses se encontraron solamente cuatro animales infectados mediante los controles sanitarios realizados en la ciudad de La Paz. Esta contaminación baja de los cerdos puede ser relacionada con varios factores. Según nuestro cuestionario, parece que la población del Altiplano que participó en la encuesta tiene ciertas nociones de higiene y que mejoró sus condiciones de vida en el curso de los últimos años. Por una parte, el 90% de las viviendas poseen letrinas, lo que es distintamente superior al promedio de 59% observado en 2000 en el marco del programa de Prevención, Vigilancia y Control del complejo Teniasis-CC ; sin embargo no podemos estar seguros que la población realmente utiliza esas letrinas. Por otra parte, pudimos observar que los cerdos adultos son generalmente atados por cuerdas de unos metros para evitar que se coman las diversas culturas, particularmente los campos de papas. En la comunidad de Chiarpata, los puercos son a veces mantenidos en porquerizas construidas con materiales locales.

En estos dos casos, los animales no están totalmente libres y no tienen siempre acceso a las heces humanas. Sin embargo, los lechones se encuentran a menudo libres y pueden vagabundear alrededor de los hábitates.

Además, la venta y el consumo de carne de cerdo siguen fluctuaciones estacionales marcadas. La mayoria de la población (88,4%) del Altiplano come carne de cerdo una sóla vez al año, al Año Nuevo, porque esta carne es bastante cara y constituye un plato de fiesta. Para los Bolivianos, los puercos son principalement una fuente de rentas : un animal representa alrededor de 100 Bs. En Bolivia, la carne de cerdo es la más cara ; su precio en el mercado varía actualmente entre 11 y 12 Bs el kg. Es por esta razón que las poblaciones más pobres casi no la comen y que, por ejemplo, las salchichas y el chorizo se preparan generalmente con carne de res o de llama que son más baratas (8 o 9 Bs el kg). La demanda baja del consumidor durante el año permite que los puercos sean criados en buenas condiciones y entonces que la calidad de la carne esté optimizada. Las medidas de control de calidad de la carne de cerdo realizadas por la municipalidad de La Paz ponen una presión sobre las vendedoras (NB : nunca ví a un vendedor masculino). Se hacen inspecciones veterinarias en las ciudades de La Paz y El Alto. Los veterinarios del Centro Municipal de Zoonosis efectuan inspecciones todos los jueves y viernes al amanecer en la ciudad de La Paz. Esta inspección consiste en cuatro cortaduras hechas en la parte superior de cada uno de los cuatro miembros del animal. De este modo se detectan a las infecciones macizas. Este control tiene lugar solamente aquellos días porque los animales matados en el Altiplano se traen a La Paz durante las noches de miércoles a jueves y de jueves a viernes. Por otra parte, los matadores clandestinos del pueblo de Batallas saben que un animal enfermo se desvalúa. Cada semana, cuando estas personas dan la vuelta a las casas de las comunidades del Altiplano para comprar los cochinos que van a matar y vender enteros a las carnicerías de La Paz o de el Alto, palpan las lenguas para detectar las infestaciones macizas por cisticercos.

Sin embargo, durante las fiestas navideñas, casi toda la población consume carne de cerdo ya que es un plato festivo, pues la demanda aumenta muy fuertemente a esta epoca. Entonces los animales son criados en masa y los criterios de consumo bajan bastante. La carne, que sea sana o mala, se venderá de todos modos. Este aumento fuerte de la demanda en este período tiene directamente efecto sobre la calidad de la ganadería de los cerdos que disminuye a favor de la cantidad. Las ventas de carne de cerdo aumentan fuertemente en este período, y calles enteras están llenas de tablas de carnicero donde se amontonan las centenas de puercos enteros. Así, esta fluctuación en el consumo y la venta de la carne de cerdo actúa sobre los riesgos de contaminación de los animales. Este fenómeno es reflejado por el resultado de las inspecciones sanitarias efectuadas en La Paz. En marzo 2006, en la ciudad de La Paz, un soló animal con cisticercos ha sido descubierto por los veterinarios de la municipalidad en el mercado de la zona Garita de Lima en el curso de las inspecciones regulares. En abril, confiscaron a dos cerdos infectados por la CC en este mismo mercado. En mayo, encontraron sólo a un animal contaminado. En cambio, en el momento de las fiestas de Navidad, se examinan en dos días alrededor de tres mil cerdos en la zona Garita de Lima. El año pasado, unos sesenta animales infectados por cisticercos han sido descubiertos y pues retirados del mercado.

Aunque la contaminación por la tenia parece débil actualmente entre la población del Altiplano, puede existir portadores que llevan una tenia en su intestino desde hace varios años y que permiten entonces la contaminación de algunos puercos. En efecto, se piensa que *Taenia solium* puede sobrevivir más de 25 años en su huésped definitivo[24].

4.1.5. Alimentos contaminantes preparados a base de carne de cerdo

En cuanto a los riesgos de infestación por los alimentos preparados, se pueden sacar ciertas conclusiones a partir de nuestras observaciones. En el caso del chicharrón y del fricasé, aunque la carne esté infectada, se coce durante un tiempo demasiado largo para que las larvas puedan sobrevivir (el chicharrón está frito en el aceite a 180°C durante media hora mínimo y el fricasé se coce más de una hora en el agua a 88°C). Sin embargo, en el caso de los sandwiches de cerdo o del lechón al horno, la carne está menos cocida en la parte más interna, y se supone que en estos lugares los cisticercos tienen más chance de sobrevivir a la cocción. No obstante, según las pruebas realizadas a partir de la carne cruda infectada, las larvas no sobreviven, hasta en estas partes mucho menos cocidas. Los resultados del estudio de la viabilidad de los cisticercos encontrados en el chicharrón infectado proveniendo de la zona del Cementerio van en este

mismo sentido. En el momento de su venta, ninguna de las 10 larvas presentes era viable, pues no sobreviviron a la cocción en el aceite.
Es posible que la infestación del hombre por la tenia se haga por ingestión de platos que se preparan y se consumen excepcionalmente pero que no encontramos en el curso de nuestro estudio.

4.1.6. Estudio experimental sobre la viabilidad de los cisticercos

Gracias a este estudio, se pudo destacar que los cisticercos son fácilmente localizables en la carne cocida y se presentan siempre en forma de pequeñas bolas blancas. Sin embargo, después de 11 minutos de cocción los cisticercos ya no son viables más. Sabiendo que todos los platos a base de carne de cerdo que se consumen en esta región de Bolivia se cuezan mucho tiempo, podemos preguntarnos cómo estos productos pueden ser contaminantes. En el caso de lechón preparado por nosotros, pudimos observar que algunas de las larvas aisladas de la parte más interna del muslo habían conservado una forma intacta y no parecían estropeadas. Pues estas larvas fueron menos alteradas por la cocción que las que estaban más en superficie. Quizás es mediante un lechón infectado e insuficientemente cocido que la contaminación humana por la CC puede hacerse.

La técnica que consiste en incubar los cisticercos en bilis de vacuna diluida al 20% en suero fisiológico es muy eficiente para estudiar su viabilidad. No obstante, en el caso de una incubación a 30°C, nuestros resultados indican que es preferible realizar la observación después de 7 o 8 horas de incubación y no al cabo de 24 horas, porque los cisticercos comienzan entonces a degradarse. Las larvas que sufrieron la cocción son más pequeñas que las larvas intactas. También, se degradan en el momento que son puestas en el suero fisiológico o la bilis al 20% porque su cápsula está alterada.

4.2. Constreñimiento de terreno

Tuvimos dificultades en colectar un número suficiente de heces. Esto se debe al hecho de que las comunidades indígenas y particularmente aymaras son relativamente desconfiadas. La población se levanta muy temprano y va a trabajar al campo para las cosechas y a ocuparse de los animales, y esto hasta la noche. No hay actividad en el pueblo y la plaza central permanece vacía todo el día salvo los días de feria (mercado). Pues fuimos preferentemente al campo estos días de feria pero encontrabamos esencialmente a las personas más ancianas de la comunidad. Con el fin de colectar más muestras, y particularmente las de individuos más jóvenes, fuimos al colegio de Iquiaca pero no tuvimos éxito. Sobre los 170 frascos dejados a los alumnos, recuperamos sólo 22 con heces, lo que es muy poco. Pudimos observar que los individuos realmente tenían vergüenza de entregarnos sus heces, y nos lo decían claramente.
Finalmente, el mejor medio para colectar muestras de heces fecales es mediante los jefes comunitarios. En las comunidades aymaras del Altiplano, no hay policía y el orden público se mantiene por estas personas muy respetadas que representan la autoridad, distinguibles a sus látigos multicolores que pueden usar en

caso de que un miembro de la comunidad faltaría a sus deberes. Así, la colecta fue mejor en la comunidad de Chiarpata. No obstante, esta colecta no se basó verdaderamente en el voluntariado.

Las creencias y el desconocimiento de los Aymaras en cuanto a los riesgos biológicos debían ser tomados en consideración. Para los Aymaras, las parasitosis y las otras enfermedades internas sin localización específica estan generalmente consideradas como un castigo o una venganza del *demiurgos*, que es un *Pachamaman jasuti pachawa* (castigo de Pachamama). Un sentimiento fatalista de culpabilidad aparece cuando se encuentran frente a la posibilidad de fallecer[27].

Desgraciadamente no tuve la posibilidad de pasar más tiempo en Bolivia. Estaba previsto en el protocolo ir a realizarle un muestreo en Achacachi, otra municipalidad donde una fuerte prevalencia de teniasis y de CC ha sido señalada ; pero no tuve tiempo.

Por última observación, fue relativamente difícil encontrar carne cruda infectada por CC, que sea en La Paz o en El Alto. Unos Bolivianos me señalaron lugares donde tenía más chance de poder comprarla. Aparentemente la carne mala se sale en ciertos barrios al atardecer, cuando los cisticercos ni se distinguen. Pero las vendedoras desconfiaban en una "extranjera" y pensaban que yo realizaba una inspección de la carne y probablemente temían ser denunciadas.

5. Conclusión

Este estudio piloto ha sido muy útil ya que permitió poner las bases para un proyecto más importante sobre la cisticercosis que empezará en 2007.

Además, estamos a la espera de los resultados neurológicos de parte de nuestros colegas bolivianos que siguen el proyecto en el terreno. Pues esperamos tener datos sobre la prevalencia de la neurocisticercosis en esta región.

Por fin, una reexaminación de las heces es posible porque están conservadas en una solución de formol al 5% y Tween 20 al 0,3%. Así, una búsqueda de copro-antígenos de *Taenia sp.* podrá ser efectuada mediante la técnica ELISA sobre placas, más sensible que la técnica sobre bandas[34]. Esta técnica ha sido enseñada antes del estudio de campo gracias a una estancia de una semana en el laboratorio del Profesor Philip Craig (Universidad de Salford, R-U) en marzo de 2006.

6. Referencias bibliográficas

1. García HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Verastegui M, Rodriguez S, Gavidia C, Tsang VCW, Falcon N, Lescano AG, Moulton LH, Bernal T, Tovar M, and the Cysticercosis Working Group in Peru. Hyperendemic human and porcine *Teania solium* infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 68(3): 268-275.
2. Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F. Cysticercosis: present stage of knowledge and perspectives. *Acad Press N Y* 1992 : 47-55.
3. Bern C, García HH, Evans C, Gonzalez AE, Verastegui M, Tsang VCW, Gilman RH. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Infect Dis* 1999, 29 : 1203-1209.
4. Martínez-Maya JJ, De Aluja AS, Avila-Ramírez G, Aguilar-Vega L, Plancarte-Crespo A, Jaramillo-Arango CJ. Teniosis y detección de anticuerpos anticisticerco en personas de una comunidad rural del estado de Guerrero. *Salud Púb Mex* 2003 , 45 : 84-89.
5. Sorvillo FJ, Portigal L, DeGiorgio C, Smith L, Waterman SH, Berlin GW, Ash LR. Cysticercosis-related deaths, California. *Emerg Infect Dis* 2004, 10(3) : 465-469.
6. García HH, Araoz R, Gilman RH, Valdez J, Gonzalez AE, Gavidia C, Bravo ML, Tsang VCW, and the Cysticercosis Working Group in Peru. Increased prevalence of cysticercosis and taeniasis among professional fried pork vendors and the general population of a village in the Peruvian highlands. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59(6): 902-905.
7. Morán Alvarez IC, Cruz Licea V. Teniosis-Cisticercosis. Epidemiología y factores de riesgo. *Rev Fac Med UNAM* 2000, 43(2) : 67.
8. Van't Hooft K. Cysticercosis, a Zoonosis in rural and Urban Areas. *Urban Agr Mag* 2000, 1(2).
9. Pawlowski Z, Allan J, Sarti E. Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis : From research towards implementation. *Int J Parasitol* 2005, 35 : 1221-1232.
10. García HH, Gilman RH, Martinez M, et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. *Lancet* 1993, 341 : 197-200.
11. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A et al. Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1992, 46 : 677-685.
12. Barragán ME y Cols. *Cuadernos Hosp Clín* 1985.

13. Angles R, Bautista Z. *Manual de Prevención, Vigilanca y Control de la Téniasis-Cysticercosis*, Bolivia 2002.
14. Sánchez AL, Gómez O, Allebeck P, Cosenza H, Ljungtrom L. Epidemiological study of *Taenia solium* infections in a rural village in Honduras. *Ann Trop Med Parasitol* 1997, 91(2) : 163-171.
15. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RU, Tsang VCW, Pilcher JB, Chayera A, Castro M, Montenegro, Verastegui M, Miranda E. Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1990, 43 : 194-199.
16. The Cysticercosis Working Group in Peru. *Bull World Health Organ* 1993, 71(2) : 223-228.
17. Correa MT, Catacora GF, Escobar JL, Abbas L, Levy M. Rapid appraisal for *Taenia solium* and *Cysticercosis cellulosae* in Cochabamba, Bolivia. *Int Soc Vet Epidemiol Eco* 2003, November :18-21.
18. Fernandez J, Orozco L, Bautista Z. *Reporte de estudio, Serv Neuro, Hosp Obrero N°1* 1995.
19. Gil AD, Samartino L. Zoonosis en los sistema de producción animal de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina. *Food Agr Org*, Livestock Information and Policy Branch, AGAL December 2000, paper N°2 : 34-51.
20. Allan JC, Velasquez-Tohom M, Torres-Alvarez R, Yurrita P, García-Noval J. Field trial of diagnosis of *Taenia solium* taeniasis by coproantigen enzyme linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg* 1996, 54 : 352-356.
21. Allan JC, Velasquez-Tohom M, García-Noval J, Torres-Alvarez R, Yurrita P, Fletes C, De Mata F, Soto de Alfaro H, Craig PS. Epidemiology of intestinal taeniasis in four rural Guatemalan communities. *Ann Trop Med Parasitol* 1996, 90(2) : 157-165.
22. Flisser A. Taeniasis and cysticercosis due to *Taenia solium*. *Prog Clin Parasitol* 1994, 4 : 77-115.
23. Barragán ME, Arce J, De la Quintana M, Duran JC, Matienzo D, Machicao E, Yucra G, Botelho S, Aitken P, Endara J, Pinto S, Michel Zamora M. Prevalencia de la teniasis y la cisticercosis en Bolivia : datos y consideraciones preliminares. *Cuadernos Hosp Clín* 1986, 32(2) : 34-38.
24. Hoberg EP. *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socio-economic significance. *Microbes infect* 2002, 4 : 859-866.
25. Fuentes MV, Valero MA, Bargues MD, Estebán JG, Angles R, Mas-Coma S. Analysis of climatic data and forecast indices for human fascioliasis at very high altitude. *Ann Trop Med Parasitol* 1999, 93 : 835-850.

26. www.ine.gov.bo

27. Estebán JG, Aguirre C, Angles R, Ash LR, Mas-Coma S. Balantidiasis in Aymara children from the Northern Bolivian Altiplano. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59(6) : 922-927.

28. Ritchie LS. *Bull US Army Med Dept* 1948, 8 : 326.

29. Allen AVH, Ridley DS. Further observations on the formol-ether concentration technique for faecal parasites. *J Clin Path* 1970, 23 : 545-546.

30. Jeri C, Gilman RH, Lescano AG, Mayta H, Ramírez ME, González AE, Nazerali R, García HH. Species identification after treatment for human taeniasis. *Lancet* 2004, 363 : 949-950.

31. Plaza J, Gorman T, Alcaino H, González H, Param M, Ramírez O. Saneamiento de carnes porcinas infectadas con *cysticercus cellulosae* mediante application de frío. *Rev Méd Chil* 1981, 109 : 312-317.

32. Agir contre les vers. *Bull PPC OMS*, jan 2004, 4.

33. Allen JC, Craig PS. Coproantigens in taeniasis and echinococosis. *Parasitol Int* 2006, 55 : 75-80.

7. Anexos

Anexo 1 : Hoja de información.

Anexo 2 : Consentimiento de los participantes a la encuesta.

Anexo 3 : Cuestionario socioeconómico y de los hábitos alimenticios.

Anexo 4 : Técnica de concentración de Ritchie (1948)

Anexo 4 bis : Técnica de concentración de Ritchie modificada por Allen y Ridley (1970)

Anexo 5 : Organigrama del estudio.

Anexo 6 : Cuadro de las muestras de alimentos colectados y analizados.

Anexo 1.

Hoja de información

Instituciones proponentes: Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA), Instituto de Investigación para el Desarrollo (IRD)

Investigador principal : Dra. Silvia RAMIREZ, INLASA, Laboratorio de Parasitología, Rafael Zubieta n°1889 (Lado del Estado Mayor General) Miraflores, La Paz, tel: 2226048, 2221901

Título de la investigación:

"Estudio epidemiológico sobre la teniasis por *Taenia solium* en el Departamento de la Paz, Bolivia"

Objetivos : Los datos sobre la epidemiología de la solitaria *Taenia solium* en el Departamento de La Paz son muy escasos, pero se sabe que la infección por este parásito (gusano) está presente y representa un problema importante de Salud Pública. Por lo que, en el presente estudio, se decidió medir la frecuencia de la infección por la teniasis, para poder, a largo plazo, iniciar programas adaptados de control de esta enfermedad.

Procedimiento del estudio :

Se recolectarán muestras de heces fecales de cada participante en un frasco de plástico para tal efecto. A partir de estas muestras, el laboratorio realizará una búsqueda del parásito intestinal *Taenia sp.*

Se llenarán también dos cuestionarios de datos de cada participante: uno para recoger información sobre el medio ambiente socioeconómico, sus desplazamientos y sus hábitos alimenticios; y el otro cuestionario para identificar a las personas que sufren de epilepsia y caracterizar esta última. Este cuestionario será complementado con un examen de serología para la detección de cisticercosis y una radiografía del cráneo para establecer un diagnóstico preciso. Cada paciente recibirá en forma gratuita el tratamiento específico para su enfermedad.

Si el primer examen se revela positivo, es decir si el individuo presenta el parásito (gusano) en su intestino, se proporcionará un tratamiento a la persona en una estructura sanitaria. Se dará una dosis oral única de 2g de niclosamide (antiparasitario) a cada portador de *Taenia sp.* para proceder a la evacuación y recuperación de los anillos del parásito. Antes y después del tratamiento de niclosamide, el paciente tomará una solución de EPS (electrólito-polietilenglicol =

purgante). Se pedirá entonces a los sujetos guardar todas sus heces emitidas durante las 72 horas que siguen el tratamiento en frascos previstos para tal efecto.

Riesgo y perjuicio del estudio :

No existe riesgo particular para las personas sometidas al tratamiento destinado a evacuar al parásito, pues el medicamento utilizado, el niclosamide, no tiene ningún efecto secundario o no deseado. Sin embargo, se debe evitar la toma de este medicamento durante el embarazo y la lactancia.

El hecho de quedarse 3 días en un hospital representa un inconveniente, pero es recomendable administrar el tratamiento en un hospital para un mejor seguimiento de los pacientes, beneficiándose con la desparasitación para el bienestar de su salud.

Los gastos de desplazamientos hacía la estructura sanitaria y de internación serán cubiertos por la institución responsable de la investigación.

Compromiso :

En caso de que la persona tome la decisión de interrumpir el estudio prematuramente, recibirá de todas maneras un tratamiento antiparasitario. La identidad de cada participante se mantendrá en forma confidencial, no obstante, únicamente los datos colectados durante el estudio serán conocidos por el equipo de investigadores encargados de la encuesta, y podrán ser transmitidos a personas externas pero bajo forma anónima.

Por último, cada sujeto recibirá una copia de esta hoja de información sobre el desarrollo de la investigación. En caso de aceptación, un consentimiento escrito deberá estar firmado por el participante. Además, precisamos que la persona es libre de su elección de participar o no a este estudio, y tendrá tiempo necesario para su reflexión, ya que en todo caso será netamente en beneficio de su salud.

Anexo 2.

Consentimiento de los participantes a la encuesta

Instituciones proponentes :

Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA)

Instituto de Investigación para el Desarrollo (IRD)

Título de la investigación:

"Estudio epidemiológico sobre la teniasis por *Taenia solium* en el Departamento de la Paz, Bolivia"

La persona encuestada :

- Certifica haber sido informada sobre los objetivos y las modalidades de desarrollo del estudio mencionado por el investigador encargado del estudio cuyo nombre figura a la parte de abajo de esta página.
- Afirma haber leído atentamente y entendido la hoja de información proporcionada y sobre la cual pudo hacer todas las preguntas que deseaba.
- Certifica haber sido informada de las ventajas y posibles desventajas asociadas a este estudio, y de los inconvenientes que implica su participación en este estudio.
- Certifica que se le concedió un tiempo de reflexión suficiente.
- Fue informada del hecho de que puede retirarse del estudio cuando lo desea y sin perjuicio de ninguna clase.
- Acepta que los datos recogidos durante el estudio puedan transmitirse a personas exteriores participantes al estudio que deberán respetar la confidencialidad de esta información.
- Se compromete a informar al médico responsable de todo cambio o molestia que puede ocurrir durante este estudio y a ajustarse a las recomendaciones del médico responsable del estudio.

El abajo firmante acepta participar en el estudio anteriormente mencionado :

Apellido y nombre del sujeto :.....

Dirección :.....

Número del documento de identidad:.....

Fecha, hora y firma :.....

Nombre y firma del investigador:.....

Anexo 3.

Cuestionario socio-económico y de los hábitos alimenticios

A. Información general

1 Nombre y apellido :.....

2 Edad : .....

3 Sexo : **F** **M**

4 Nombre del municipio :.....

5 Nombre de la comunidad :.....

6 Nombre del jefe de la familia :.....

7 Código de identificación : .....

8 /__/ /__/ /__/__/ /__/__/

* ** *** ****

* municipio

** comunidad

*** familia

****individuo en la familia

B. Información acerca del domicilio

1. Número de habitantes en la vivienda :.....
2. Número de cuartos en la vivienda : .....
3. Presencia de sanitarios o letrinas : **si** **no**
4. Abastecimiento de agua potable : **si** **no**
5. Sistema de evacuación de aguas servidas : **si** **no**
6. Crianza de cerdos : **si** **no**
7. En caso afirmativo, cuantos cerdos pertenecen a la familia :.....

C. Situación socio profesional

1. Nivel de educación :.....
2. Profesión :.....
3. Lugar de trabajo :.....
4. Desplazamientos diarios : **si** **no**
5. En caso afirmativo, ¿cómo? :

   a pie **en coche** **en minibús** **otro** :.....
6. Distancia recorrida en promedio por día :.....**km**
7. Número de desplazamientos por mes hacía :

- **El centro del municipio de pertenencia : .....:.....**
- Otro municipio : .....
- El Alto : .....
- La Paz :.....

D. Hábitos alimenticios

1. Frecuencia de consumo de la carne de cerdo :

. ..... **veces a la semana** .....**veces al mes** **menos de una vez al mes** **Nunca**

2. Procedencia de la carne de cerdo:

Propia **Mercado** **Calle** **Otros** **Todas**

3. Forma en que se consume la carne :

Frita **Hervida** **Horno** **Embutidos** **Todas**

E. Información sobre la salud

1. Eliminación de anillos de gusanos en las heces : **si** **no**
2. Dolor de vientre : **jamás** **rara veza menudo** **permanente**
3. Dolor de cabeza : **jamás** **rara veza menudo** **permanente**
4. Desmayos: **jamás** **rara veza menudo**

Anexo 4.

Técnica de concentración de Ritchie (1948)

Material : Centrifugadora, tubos conicos a centrifugar (15ml) con tapa, frascos de vidrio 20 ml, gasa, embudos, agitador, pipeta pasteur.

Reactivos : Formol al 10%, gasolina, suero fisiológico, lugol.

Modo operativo :

- Mezclar aproximadamente 2 ml de materia fecal con 10 ml de suero fisiológico.
- Filtrar con 2 capas de gasa.
- Centrifugar 1 minuto.
- Descartar el sobrenadante y suspender el residuo en el suero fisiológico.
- Centrifugar y volver a hacer el paso hasta que el sobrenadante esté claro.
- Centrifugar y suspender el residuo en 10 ml de formol al 10%.
- Desleir el residuo y dejar sedimentar 5 minutos.
- Añadir 3 ml de gasolina, tapar y agitar fuertemente a la mano por revocaciones sucesivas durante 30 segundos dejando cuidadosamente escaparse el gas de vez en cuando.
- Centrifugar durante 2 minutos a velocidad de 1500 rpm.
- Eliminar las tres capas superiores por revocación brusca para guardar el residuo.
- Recuperar el fondo con una pipeta pasteur y proceder a un examen directo de este residuo en el lugol.

Anexo 4 bis.

Técnica de concentración de Ritchie modificada por Allen y Ridley (1970)

Material : Centrifugadora, tubos conicos a centrifugar (15ml), gasa, agitador, pipeta pasteur.

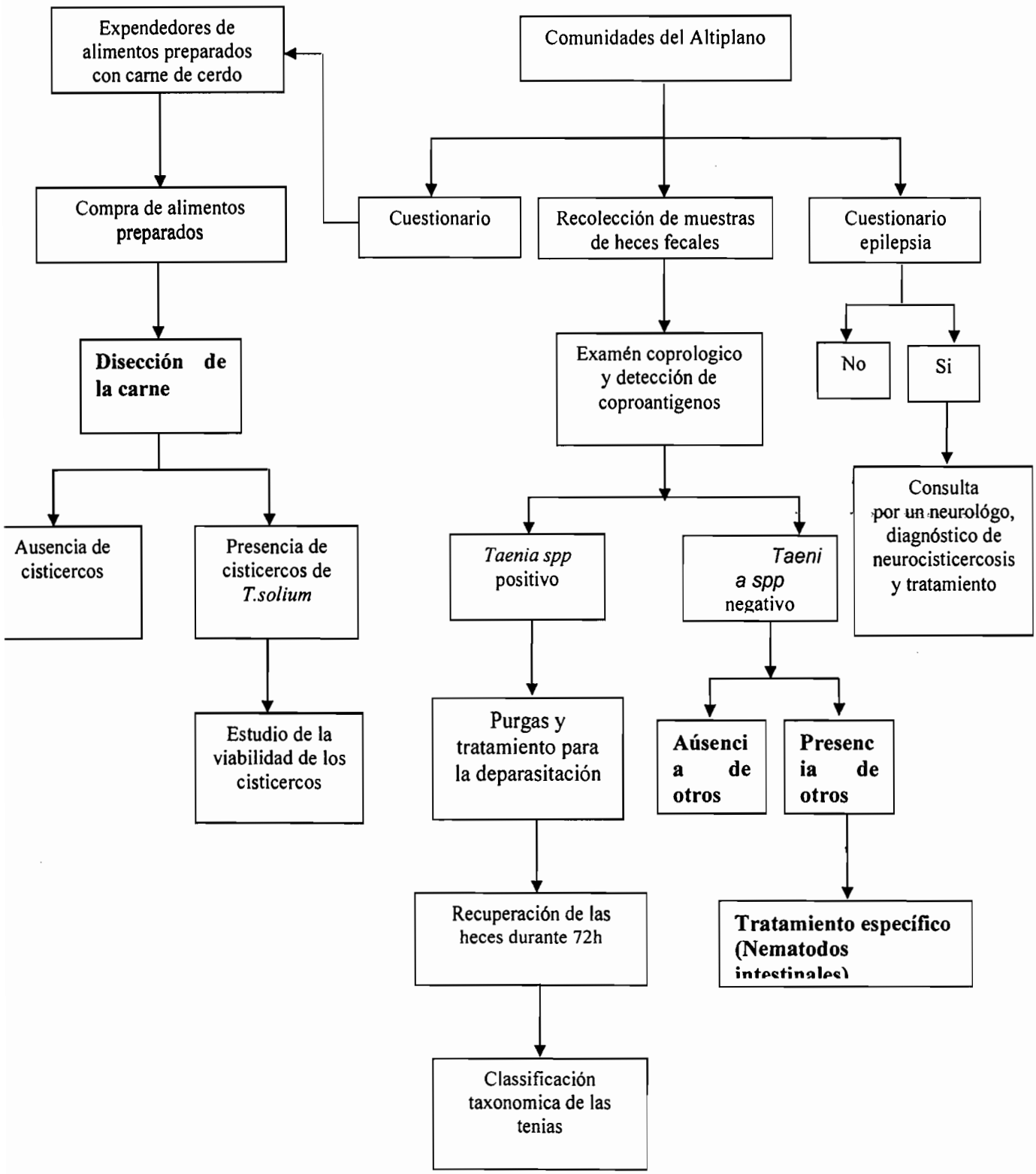
Reactivos : Formol al 10%, gasolina, lugol.

Modo operativo :

- Mezclar la materia fecal con 7 ml de solución de formol al 10% en un tubo a centrifugar.
- Filtrar a través de la gasa y recuperar el líquido en un tubo a centrifugar.
- Añadir 3 ml de gasolina y agitar fuertemente a la mano por revocaciones sucesivas durante 30 segundos dejando cuidadosamente escaparse el gas de vez en cuando.
- Centrifugar a velocidad de 3000 rpm durante 1 minuto (si la centrifugadora no alcanza tal velocidad, dejar 1 minuto y medio a 2000 rpm).
- Verter el contenido entero del tubo en el fregadero, dejando el residuo en el fondo.
- Recuperar el fondo con una pipeta pasteur y proceder a un examen directo de este residuo en el lugol.

Anexo 5.

ORGANIGRAMA DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO



Anexo 6.

Cuadro de las muestras de alimentos colectados y analizados

Alimentos colectados en la ciudad de La Paz

N°	Fecha	Hora	Tipo de alimento	Precio (Bs)	Zona	*Dirección*	Vendedor	Análisis
1	3/04	11:15	Chicharrón	20	Miraflores	Rste "La Curva " Estadium	M	N*
2	4/04	17:40	Chicharrón	8	Cementerio	Av Bautista Garita de Lima	M	N
3	4/04	17:55	Chicharrón	10	Central	Av Buenos Aires	H	N
4	5/04	12:00	Fricasé	6	Cementerio	Calle Obispo Valderama	M rste**	N
5	9/04	13:00	Lechón	6	San Pedro	Angle calles Oruro et Santa Cruz	M suelo	N
6	18/04	9:30	Fricasé	12	San Pedro	Plaza Sucre	M rste	N
7	18/04	10:00	Fricasé	18	San Pedro Alto	Rste "JL" Calle Almirante Grau	M	N
8	19/04	10:00	Fricasé	10	Villa Fatima	Plaza del Maestro	M	N
9	19/04	10:05	Fricasé	10	Villa Fatima	Av 15 Abril	M	N
10	19/04	10:45	Chicharrón	12	Villa Fatima	Rste "Doña Maria" Av Tejada Sorzano	H	N
11	19/04	11:15	Lechón	13	Santa Barbara	Mercado Yungas Calle Yungas	H	N
12	19/04	11:25	Lechón	15	Santa Barbara	Mercado Yungas Calle Yungas	M	N
13	20/04	12:00	Fricasé	12	Norte	Rste "El Parrillero" Calle Sucre	M	N
14	20/04	12:20	Fricasé	10	Central	Puesto "El Tren" Av Buenos Aires	M	N

15	20/04	12:25	Fricasé	10	Central	"Snack 500" Av Muñecas	M	N
16	20/04	12:35	Sandwich	5	Gran Poder	Calle Figueroa	M	N
17	20/04	12:40	Fritanga	20	Gran Poder	Rste "Latino" Calle Figueroa	M	N
18	28/04	16:40	Chicharrón	18	Miraflores Bajo	Rste "Urkupiña" Pza Triangular	H	N
19	28/04	17:00	Chicharrón	15	Miraflores Bajo	Rste "Los Rieles" Pza Triangular	H	N
20	6/05	16:30	Chicharrón	20	Mallasa	Rste "Punateña" Av. Florida	M	N
21	6/05	16:40	Chicharrón a la leña	20	Mallasa	Rste "Irpavi" Av. Florida	M	N
22	6/05	16:45	Lechón a la leña	29	Mallasa	Rste "Casa de campo Don Rulo" Calle 5	H	N
23	6/05	17:10	Chicharrón	18	Mallasa	Rste "La luna" Av. Florida	M	N
24	6/05	17:15	Lechón a la leña	20	Mallasa	Rste "El Sabrozón" Av. Florida	M	N
25	6/05	17:30	Lechón	20	Mallasa	Rste "Litoral" Av. Florida	M	N
26	6/05	18:00	Chicharrón	12	Calacoto	Rste "La Curva" Av. Sanchez Bustamante	M	N
27	6/05	18:05	Fritanga	20	Calacoto	Rste « La cabaña de la tía » Calle 8	M	N
28	6/05	21:25	Chicharrón	5	Gran Poder	Calle Figueroa	M calle	N
29	6/05	21:30	Chicharrón	10	El Rosario	Calle Graneros	M calle	N
30	6/05	21:45	Lechón	15	El Rosario	Rste "State" Calle Illampu	M	N
31	6/05	21:55	Chicharrón	11	El Rosario	Calle Illampu	M calle	N
32	7/05	11:15	Fricasé	16	Miraflores	Chicharroneria "La Cabaña" Estadium	M	N
33	7/05	11:30	Fricasé	15	Miraflores	Rste "Delicius" Av. Saavedra	H	N
34	7/05	11:50	Fricasé	12	Miraflores	Rste "Diaz Romero" Calle	M	N

						Diaz Romero		
35	7/05	12:20	Fritanga	10	Miraflores	Rste "La ollita beniana" Av. Saavedra	M	N
36	7/05	12:40	Chicharrón	16	Miraflores	Chicharroneria "El sabor de mi llajta" Pza Triangular	H	N
37	7/05	14:20	Fricasé	13	San Sebastian	Rste "Los Rieles" Calle Garcilaso de la Vega"	M	N
38	8/05	17:54	Chicharrón	10	Central	Rste "El Pasajero" Av. Buenos Aires	M	N
39	8/05	18:07	Chicharrón	22	Central	Rste "El paso de los torros" Av. Buenos Aires	M	N
40	10/05	17:02	Chicharrón	5	Cementerio	Calle Heroes del Pacifico	M calle	10 cisticercos no viables
41	10/05	17:10	Chicharrón	10	Cementerio	Rste "El Arroyo" Calle Jose Maria Asin	M	N
42	10/05	17:11	Chicharrón	10	Cementerio	Rste "Pensión de la Amistad" Calle Jose Maria Asin	M	N
43	10/05	17:25	Chicharrón	10	14 de Septiembre	Calle Incachaca	M calle	N
44	10/05	17:27	Chicharrón	8	14 de Septiembre	Plaza Garita de Lima	M calle	N
45	10/05	17:28	Chicharrón	8	14 de Septiembre	Plaza Garita de Lima	M calle	N
46	10/05	17:47	Sandwich	5	14 de Septiembre	Plaza Garita de Lima	M calle	N
47	13/05	16:10	Fricasé	16	Obrajes	Rste "3 de Mayo" Calle Andrés Varragán	M	N
48	13/05	16:20	Lechón	18	Obrajes	Rotiseria "Israel" Calle 17	H	N

49	13/05	16:55	Chicharrón	20	Irpavi Bajo	Chicharroneria "Cala Cala" Calle Carlos Manuel Estrada	M	N
50	13/05	17:05	Chicharrón	23	Irpavi Bajo	Chicharroneria "Quillcollo" Av. Goble	M	N
51	13/05	17:15	Lechón	20	Irpavi Bajo	Rotiseria "Muñoz" Calle Destacamento de la guerra de Chaco	H	N
52	13/05	17:22	Chicharrón a la leña	25	Irpavi Bajo	Chicharroneria "Irpavi" Av. Teniente Coronel Sanchéz	H	N
53	14/05	10:35	Fricasé mixto	20	Central	Rste "Surucachi" Prado	H	N
54	14/05	11:15	Chicharrón	12	San Pedro	Plaza Sucre	M calle	N
55	14/05	11:20	Fricasé	15	San Pedro	Plaza Sucre	M calle	N
56	14/05	11:25	Fricasé mixto	24	San Pedro	Pensión "Lizy" Plaza Sucre	M	N
57	14/05	11:40	Sandwich	5	Sopocachi	Plaza del Estudiante	M calle	N
58	14/05	18:52	Sandwich	6	Sopocachi	Calle Sanchéz Lima	H calle	N
59	14/05	18:58	Chicharrón	13	Sopocachi	Rste "Chifa Jardin" Plaza Avaroa	M	N
60	15/05	16:25	Chicharrón	20	Villa San Antonio	Rste "El Kochalo" Calle Estaban Arce	M	N
61	15/05	17:05	Chicharrón	20	San Sebastian	Chicharroneria "Doña Irmita" Mercado Negro	M	N
62	15/05	17:15	Chicharrón	8	San Sebastian	Mercado Uruguay	M	N
63	15/05	17:40	Chicharrón	8	San Sebastian	Calle Garcilazo de la Vega	M suelo	N
64	16/05	18:35	Chicharrón	8	Santa Rita	"Cafeteria Angelica" Angle calles Entre Rios et Peñas Blancas	M	N
65	16/05	18:45	Chicharrón	5	Cementerio	Angle calles	M suelo	N

						Heroes del Pacifico et Mejillones		
66	16/05	19:25	Lechón	20	Santa Barbara	Rste "Chimichurry" Calle Simon Bolivar	H	N
67	16/05	19:30	Lechón	20	Santa Barbara	Rste "Pollin II" Calle Simon Bolivar	H	N
68	20/05	1:20	Sandwich	2	Central	Teatro al aire libre	M	N
69	20/05	1:20	Sandwich	2	Central	Teatro al aire libre	M	N
70	20/05	13:20	Fricasé	20	Norte	Fricaseria "La Salud" Plaza Alexander	M	N
71	20/05	13:25	Chicharrón	11	San Pedro Alto	Angle calles Tarija et Linares	M calle	N
72	20/05	13:40	Lechón	10	San Pedro	Calle Heroes del Pacifico	M rste	N
73	20/05	13:50	Lechón	20	Sopocachi	Calle Victor Sanginez	M	N
74	20/05	14:05	Chicharrón	19	Sopocachi	Rste "La Cabaña" Calle Victor Sanginez	M	N
75	20/05	14:15	Nudo	25	Sopocachi	Esquina calles Merendez et Pelayo	M calle	N

Alimentos colectados en la ciudad de El Alto

N°	Fecha	Hora	Tipo de alimento	Precio (Bs)	Zona	Dirección	Vendedor	Análi-sis
1	5/04	11 :00	Chicharrón	5	12 Octubre		M	N
2	5/04	11:10	Chicharrón	5	12 Octubre		M	N
3	5/04	11:20	Fricasé	5	12 Octubre		M rste	N
4	5/04	11:30	Lechón	5	12 Octubre		M suelo	N
5	6/04	12:30	Chicharrón	3	San Roque	Ex tranca	M suelo	N
6	6/04	12:30	Chicharrón	3	San Roque	Ex tranca	M suelo	N
7	9/04	10:45	Fricasé	3	Ceja	Calle Chacaltaya	M suelo	N
8	9/04	10:50	Fricasé	3	Ceja	Calle Chacaltaya	M suelo	N
9	9/04	11:00	Fricasé	3	Ceja	Calle Chacaltaya	M suelo	N

10	9/04	11 :10	Chorizo	5 los 500g	Ceja		M suelo	N
11	20/04	18:45	Chicharrón	6	Ceja	Calle 2	M suelo	N
.... 12	29/04	17:45	Chicharrón	6	Ceja		M suelo	N
13	8/05	16:55	Chicharrón	3	San Roque	Tranca	M	llama
14	8/05	17 :15	Chicharrón	5		Av. Juan Pablo II	M suelo	N
15	8/05	17:32	Chicharrón	5	Ceja	Av. 6 de Marzo	M suelo	N
16	10/05	16:00	Chicharrón	3	San Roque	Tranca	M calle	N
17	10/05	16:14	Chicharrón	5	Mariscal Sucre	Ex parada 8	M	N
18	16/05	9 :25	Fricasé	11		"Pensión Esperanza" Av. Juan Pablo II	M	N
19	16/05	9:25	Chicharrón	11		Av. Juan Pablo II	M	N
20	16/05	9:40	Chicharrón	3	Tranca	Tranca	M	N
21	16/05	17:00	Chicharrón	10	Bolivar	Av. Unión	M rste	N
22	16/05	17:02	Chicharrón	10	Bolivar	Av. Unión	M rste	N
23	16/05	17:10	Lechón	10		Carretera a Viacha	M rste	N
24	16/05	17:20	Lechón	8	San Luis	"Doña Alicia" Esquina "Los Hornitos"	M	
25	16/05	17:25	Lechón	8	San Luis	"Don Rosendo" "Los Hornitos"	M	N
26	16/05	17:30	Lechón	7	San Luis	Ultimo "Los Hornitos"	M	N
27	16/05	18:00	Chicharrón	6	Ciudad Satelite	Calle Menecio Nuñez del Prado	M	N
28	17/05	9:10	Fricasé	8		Esquina Av. Juan Pablo II et Av. Esperanza	M rste	N

29	20/05	8:20	Fricasé	7	Ceja	Rste "Sumallajta" Calle 2	M	N
30	20/05	8:40	Fricasé	8	Ceja	Rste "Chicharrón" Calle Jorge Carascos	M	N
31	20/05	8:42	Fricasé	6	Ceja	Pensión "Aduviri"	M	N
32	20/05	8:45	Fricasé	4	Ceja	Rste "Rosario" Av. Franco Valles	M	N
33	20/05	8:50	Fricasé	9	Ceja	Esquina calles 3 et Raúl Salmón	M calle	N
34	20/05	9:00	Fricasé	5	Ceja	Av. Antofagaste	M calle	N
35	20/05	9:05	Fricasé	5	Ceja	"El Sorsal" Av. Antofagaste	M	N
36	20/05	9:15	Fritanga	7	Ceja	Calle C. Medina	M calle	N
37	20/05	9:50	Fricasé	7	Ceja	Chicharroneria "Inpava" Calle 5	M	N
38	20/05	9:50	Chicharrón	7	Ceja	Chicharroneria "Inpava" Calle 5	M	N

Alimentos colectados en Batallas

N°	Fecha	Hora	Tipo de alimento	Precio (Bs)	Zona	Dirección	Vendedor	Análisis
1	20/05	11:20	Nudo	6	Feria	Plaza central	M calle	N
2	20/05	11:25	Nudo	5	Feria	Plaza central	M calle	N
3	20/05	11:27	Chicharrón	8	Feria	Plaza central	M calle	N
4	20/05	11:35	Chicharrón	6	Feria	Plaza central	M calle	N
5	20/05	11:40	Fricasé	5	Feria	Plaza central	M calle	N
6	20/05	11:50	Lechón	8	Feria	Plaza central	M calle	N
7	20/05	11:55	Chicharrón	7	Feria	Plaza central	M calle	N

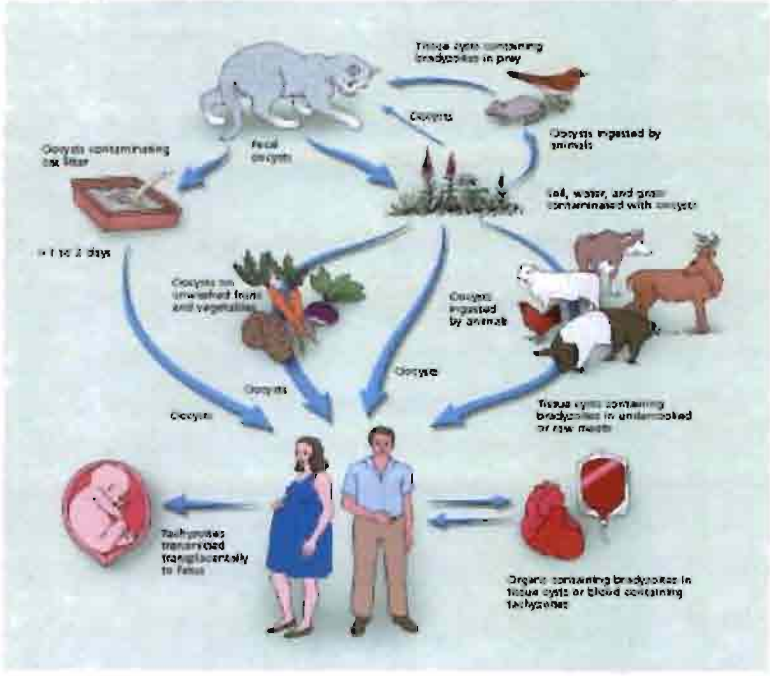
M= mujer, H=hombre
*N= negativo
**rste= restaurante

MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD
UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES
PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS
FICHA N°7

INFORME FINAL

PROYECTO DE PREVENCIÓN TERCIARIA DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE LA PAZ: BÚSQUEDA DE IgM ESPECÍFICAS MEDIANTE TAMIZAJE NEONATAL (NOVIEMBRE 2006- MARZO 2008)



IRD
institut de recherche pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE :
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN "SALUD DE LA MADRE Y DEL NIÑO"

LA PAZ - BOLIVIA
AÑO 2008

PROYECTO DE PREVENCIÓN TERCIARIA DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE LA PAZ: BÚSQUEDA DE IgM ESPECÍFICAS POR TAMIZAJE NEONATAL (MARZO 2007 - MARZO 2008)

INSTITUCION RECTORA :
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
Financiamiento: Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias

Investigadores Principales:

Silvia Ramírez
Unidad de Parasitología
Jefe de Laboratorio
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia
591-22 22 19 01

José Antonio Santalla
Unidad de Parasitología
Resp. de Toxoplasmosis
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz - Bolivia

Co - Investigadores:

Edy Espinoza
Unidad de Parasitología
Bioquímico
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz, Bolivia

Patricia Oporto
Unidad de Parasitología
Bioquímica
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz - Bolivia

Lourdes Torres
Unidad de Parasitología
Técnica Superior
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz, Bolivia

Victor Balboa
Unidad de Parasitología
Técnico superior
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz, Bolivia

Personal de las Unidades de Laboratorio, Trabajo Social y Pediatría
Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud CNS
La Paz, Bolivia

Asesor y Colaboradores:

Laurent Brutus
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
CP 9214, La Paz, Bolivia
591-22 22 19 01

Gabriela Romero
Estudiante de Bioquímica
UMSA (Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas)
La Paz, Bolivia

Instituciones responsables:

Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA)
Unidad de Parasitología
La Paz, Bolivia

Hospital Materno-Infantil CNS
La Paz, Bolivia

Hospital Municipal Modelo Corea
El Alto, La Paz, Bolivia

Hospital La Paz
La Paz, Bolivia

Institución de Apoyo y asesoramiento técnico:

Instituto de Investigación para el Desarrollo (IRD-Francia)
La Paz, Bolivia

Fecha de inicio de la investigación:

Noviembre de 2006

Responsabilidades del equipo

Investigadores: diseño del estudio, capacitación, análisis de datos y redacción de los informes.

Co - investigadores y Colaboradores: apoyo técnico y logístico.

Equipo clínico de los hospitales:

Médico pediatra: Apoyo en toma de muestra y en el llenado de la hoja de encuesta, seguimiento de los casos congénitos y supervisión del tratamiento.

Enfermería: Apoyo en el llenado de la hoja de encuesta, toma de muestra (sangre de talón en papel filtro) y orientación a la madre sobre el estudio.

Equipo laboratorial del INLASA:

Personal de laboratorio: diagnóstico serológico (FEIA, ELISA, ISAGA, Western Blot). Elaboración de listas de resultados.

Equipo laboratorial del Hospital:

Personal de laboratorio: Toma de muestra (Neonatal).

LOCALIZACION DE LA INVESTIGACION

Este proyecto se desarrollará en la ciudad de La Paz e incluirá todo los nacimientos vivos que ocurrieran en los Hospitales señalados entre Noviembre 2006 a Marzo del 2008.

El INLASA es el nivel rector nacional de la Red de Laboratorios del Ministerio de Salud y Deportes. Tiene como objetivos; organizar la red nacional de laboratorios, contribuir a su mejoramiento, apoyar a la capacitación de los recursos humanos, implementar un sistema de gestión de calidad, desarrollar un sistema de información unificado, apoyar al sistema de vigilancia epidemiológica e implementar la investigación aplicada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La toxoplasmosis es una zoonosis y una de las infecciones más frecuentes en los humanos en todo el mundo. Cuando una gestante sufre una infección aguda por *Toxoplasma gondii* puede transmitirla al feto. Si el feto se infecta, la enfermedad puede ser tan grave como para causarle la muerte o graves alteraciones en la vida postnatal, o cursar como una infección subclínica.

El ciclo vital del *Toxoplasma gondii* es bien conocido. La multiplicación sexual del parásito tiene lugar en el intestino del gato, que es el huésped definitivo, los demás animales que parasita son

huéspedes intermediarios, incluidos los humanos. Una vez que se completa el ciclo reproductivo en las vellosidades del íleo del gato, se inicia la eliminación masiva de ooquistes con las heces. Estos ooquistes contaminarán la tierra, frutas y verduras a través de los cuales se infectarán por ingesta directa tanto a animales como a humanos que formarán en sus tejidos quistes con bradizoitos. La ingesta de carnes crudas o poco cocinadas infectadas por estos quistes constituye a su vez una vía de infección para los humanos. También es posible que se produzca la infección por la ingesta de alimentos contaminados por vectores de transmisión de los ooquistes (moscas, cucarachas...) o por el contacto entre la mano, contaminada por la manipulación de carnes, alimentos, o tierra con ooquistes, y la mucosa bucal. Además, existe un mecanismo de transmisión vertical entre la madre que sufre una primoinfección por *Toxoplasma* durante el embarazo y el producto de la gestación con la posibilidad de obtener un recién nacido afecto de toxoplasmosis congénita.

Salvo en casos de grave depresión inmunológica, únicamente existe riesgo de transmisión vertical durante la primoinfección materna. La infección aguda cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática, ocasionalmente puede presentarse un cuadro inespecífico con fiebre, malestar general y linfadenopatías, de forma que pasará desapercibida en la gestante.

Para que el feto se infecte es necesario que el parásito infecte la placenta y la atraviese. El riesgo de afectación fetal está en relación directa con el momento en que la madre contraiga la enfermedad. Si la infección ocurre en el primer trimestre las lesiones van a ser mucho más graves en el feto pero el riesgo de transmisión es bajo. Por el contrario, en la última etapa de la gestación la primoinfección materna por *Toxoplasma* conlleva un alto riesgo de transmisión fetal, si bien la gravedad de las lesiones que provoca el *Toxoplasma* en el feto va a ser mucho menor y la mayoría de los casos congénitos son asintomáticos (Remington *et al.*, 2006).

En las décadas de los setenta y ochenta se pusieron en marcha en algunos países de Europa (Francia en 1978, Bélgica en 1985) programas de prevención primaria y secundaria de la toxoplasmosis congénita. No existen dudas en cuanto a la conveniencia de recomendar las medidas higiénicas y normas culinarias que permiten prevenir la infección de la gestante no inmune por *Toxoplasma* (Breugelmans *et al.*, 2004), pero en cambio existen grandes controversias sobre la oportunidad de implantar programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita como medida de Salud Pública (Gilbert & Peckham, 2002; Kim, 2006). Distintos gobiernos, han revisado muy recientemente este problema y después de estudiar las características de la enfermedad y de su población han desestimado la realización de los mismos optando, en el caso de Dinamarca (Lebech *et al.*, 1999), de Suecia (Evengard *et al.*, 2001), de Suiza (Signorell *et al.*, 2006), de Polonia (Paul *et al.*, 2000) y de Brasil (Camargo Neto *et al.*, 2000, Carvalheiro *et al.*, 2005) por la posibilidad, recientemente surgida, de realizar prevención terciaria mediante el análisis de las muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el tamizaje de metabolopatías. En Estados Unidos, no se realiza el cribado sistemático de la toxoplasmosis, pero ante la inexistencia de una política nacional algunos estados han optado también por la realización del tamizaje sistemático de esta infección en los neonatos (Guerina *et al.*, 1994).

FUNDAMENTO TEORICO

Prevención primaria

La prevención primaria de la primoinfección por *Toxoplasma* consiste en prevenir la enfermedad eliminando los distintos factores de riesgo de contraer el parásito. En un estudio de caso-control realizado en 6 países europeos, 30 a 63% de los casos de seroconversión en mujeres embarazadas son relacionados con el consumo de carnes crudas o poco cocidas y entre 6 y 17% al contacto directo con suelo o al consumo de verduras provenientes de suelos contaminados por ooquistes (Cook *et al.*, 2000). Otros estudios encuentran también estos factores de riesgo (Kapperud *et al.*, 1996; Boyer *et al.*, 2005). El contacto directo con un gato no ejerce mucha influencia ya que los gatos infectados excretan los ooquistes sólo durante las 2 semanas de su vida en las que se infectan por primera vez. Al contrario, los millones de ooquistes así liberados en el suelo son infectantes durante muchos meses, incrementando el riesgo de contraer la enfermedad por esta vía.

En la Tabla I se recogen las medidas destinadas a prevenir la primoinfección por *Toxoplasma* de las gestantes, y por tanto la toxoplasmosis congénita.

Tabla : Prevención primaria de la toxoplasmosis: Recomendaciones para evitar la infección durante el embarazo.

Gatos • Las embarazadas deben evitar el contacto con los gatos y con los materiales que puedan estar contaminados con sus heces. Si no es posible debe utilizar guantes.
Carne • No ingerir carne cruda o poco cocinada. • Utilizar guantes cuando se manipule carne cruda, o lavarse las manos después de hacerlo. • Evitar durante la manipulación de la carne cruda el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos. • Mantener perfectamente limpios los utensilios que se utilicen para preparar la carne.
Vegetales • Usar guantes siempre que se tenga contacto con tierra, en el campo, huerto, jardín, etc. • Lavar muy bien las verduras y frutas que se consuman crudas. • Utilizar guantes para manipular frutas y verduras crudas o lavarse las manos después de hacerlo. • Evitar durante la manipulación de las frutas y verduras el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos.

Las medidas de prevención primaria son eficaces para reducir la incidencia de la primoinfección por toxoplasmosis en mujeres embarazadas. Eso ha sido demostrado por un estudio realizado en Bélgica (Breugelmans *et al.*, 2004). En ausencia de medidas preventivas la incidencia de seroconversión en mujeres embarazadas fue de 1,43% entre 1979 y 1982. Cuando se empezó a informar las mujeres mediante una lista de recomendaciones entre 1983 y 1990, la tasa de seroconversión bajó a 0,53%. Y finalmente la tasa de seroconversión entre 1991 y 2001 fue solo de 0,09% con un programa de información y de clases especializadas dadas a las mujeres embarazadas durante los controles prenatales.

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes que desarrollan toxoplasmosis ocular en su vida han adquirido la infección después del nacimiento y tan solo un tercio congénitamente (Gilbert & Stanford, 2000). Por lo tanto, los programas de prevención primaria podrían ser más eficaces dirigidos a toda la población y no solo a la población de las mujeres embarazadas susceptibles (Gilbert & Peckham, 2002).

Prevención secundaria

La prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita conlleva la puesta en marcha de programas de cribado de la infección materna aguda, la profilaxis farmacológica de la transmisión al feto en los casos en los que ésta se demuestre, el diagnóstico de la posible infección fetal y en su caso la instauración de tratamiento específico prenatal.
Los requisitos para considerar si un programa de cribado es útil y aplicable a la población han sido expuestos y aceptados desde hace varias décadas.
1.- El proceso que se pretende diagnosticar tiene que constituir un problema sanitario importante.
La seroprevalencia en mujeres embarazadas es de aproximadamente 60% en Buenos Aires (Argentina), Santiago (Chile), Armenia (Colombia), Ciudad de Panamá (Panamá) o en la Isla de la Guadalupe (Caribe) (Remington *et al.*, 2006). En varios lugares de Brasil, la seroprevalencia en mujeres embarazadas oscila entre 60 y 80% (Camargo Neto *et al.*, 2000; Carvalheiro *et al.*, 2005).
La incidencia de toxoplasmosis congénita oscila entre 0,8 en los Estados Unidos de América y 10 por 10 000 nacimientos vivos en Francia (Gilbert & Peckham, 2002). En Brasil la tasa de incidencia ha sido estimada a 3 por 10 000 nacimientos vivos (Camargo Neto *et al.*, 2000; Carvalheiro *et al.*, 2005), mientras que en las ciudades de México (México) y Armenia (Colombia) esta tasa de incidencia podría sobrepasar los 20 por 10 000 nacimientos vivos (Vela-Amieva *et al.*, 2005; Gallego-Marin *et al.*, 2005).

Es probable que las tasas de seroprevalencia en mujeres embarazadas y de incidencia de toxoplasmosis congénita en Bolivia varíen mucho según la altura y las regiones ecológicas, siendo en el oriente del país comparables a las de Brasil.
Por lo tanto, es muy probable que la toxoplasmosis congénita en Bolivia constituya un real problema de salud pública.

2.- Debe conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad.
Para que se produzca la transmisión materno-fetal de la toxoplasmosis la madre tiene que sufrir una primoinfección que condicione la infección de la placenta, paso obligatorio para que el *Toxoplasma* alcance al feto por vía sanguínea. Existe una correlación virtualmente perfecta entre la infección placentaria y la presencia de infección en el recién nacido. La frecuencia con la que puede demostrarse la presencia del parásito en la placenta depende del trimestre del embarazo en que ocurre la infección en la gestante. Se estima a un promedio de 29% [25 - 33] la tasa de transmisión materno-fetal (Dunn *et al.*, 1999).

La posibilidad de que se produzca una toxoplasmosis congénita se incrementa al avanzar la edad gestacional (Remington *et al.*, 2006). Se estima un riesgo de transmisión materno-fetal del 6% a 13 semanas de gestación, 40% a 26 semanas y 72% a 36 semanas de amenorrea (Dunn *et al.*, 1999). Sin embargo, el grado de afectación del feto y del recién nacido evoluciona de forma inversa (Dunn *et al.*, 1999). La enfermedad es más grave si el feto se infecta en etapas tempranas

de la gestación produciéndose abortos, muertes fetales o cuadros con graves secuelas neonatales (61% de riesgo de signos clínicos a 13 semanas de amenorrea), mientras que la infección cursa en muchos casos de forma subclínica cuando se produce en gestaciones avanzadas (25% y 9% de riesgo de signos clínicos a 26 y 36 semanas de gestación respectivamente). Estos autores estiman así que el riesgo de padecer de signos clínicos precoces y la posibilidad de sufrir complicaciones importantes de toxoplasmosis congénita son mayores (10%) cuando la infección se contrajo entre 24 y 30 semanas de amenorrea, siendo de sólo 5% antes de 12 o después de 36 semanas (Dunn *et al.*, 1999).

La infección congénita por *Toxoplasma gondii* suele presentarse según cuatro formas distintas: enfermedad neonatal, enfermedad severa o moderada en los primeros meses de vida, secuela en la infancia o adolescencia de una infección no diagnosticada y infección subclínica (Remington *et al.*, 2006).

El número de neonatos infectados congénitamente que nacen asintomáticos o con síntomas inespecíficos constituyen la gran mayoría de los casos, en torno al 85% actualmente. Se reporta hasta 25% de signos clínicos en niños tratados a los 6 o 7 años de vida (Guerina *et al.*, 1994; Lebech *et al.*, 1999; Gras *et al.*, 2001; Wallon *et al.*, 2004). En cohortes históricas de niños no tratados, se reportaba hasta 80% de signos clínicos (Wilson *et al.*, 1980; Koppe *et al.*, 1986). Las lesiones más frecuentes son las calcificaciones intracraneales y la coriorretinitis pero la triada de Sabin (presencia conjunta de calcificaciones intracraneales, hidrocefalia y coriorretinitis) es ahora poco frecuente. En un cohorte de 210 casos congénitos de menos un año de vida, se reportó 10% de formas severas (con compromiso neurológico), 35% de formas moderadas (con calcificaciones intracraneales y coriorretinitis) y 55% de formas subclínicas de las cuales en realidad el 40% presentaría signos clínicos al examinar meticulosamente a los niños (Couvreur *et al.*, 1984). Está aún por dilucidar en qué proporción van a presentar estos últimos niños secuelas posteriormente. Ha de tenerse en cuenta que la coriorretinitis por toxoplasmosis congénita puede manifestarse tardíamente, incluso en la vida adulta.

3.- Tiene que existir una prueba de detección eficaz de la enfermedad, aceptable para la población.

El diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo se basa en la realización del tamizaje sistemático de la infección materna mediante pruebas serológicas que determinen su situación inmunitaria frente al parásito. La presencia de IgG específica se considera indicativa de que existe inmunidad frente al *Toxoplasma*. Si no existe inmunidad la gestante tiene riesgo de contraer la infección y debe ser seguida periódicamente (cada mes o 3 meses) para detectar posibles seroconversiones indicativas de infección aguda. En los casos en que los títulos de IgG obtenidos resultan en la primera prueba muy altos es necesario repetir la determinación realizando pruebas paralelas con el suero original y el obtenido 15-30 días más tarde.

La duración de la respuesta IgM específica en mujeres embarazadas cursando una primoinfección por el *Toxoplasma* podría alcanzar 13 meses en promedio, siendo de casi 2 años para 27% de las mujeres (Gras *et al.*, 2004). Las pruebas de avidez de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma* ofrecen una nueva posibilidad diagnóstica y al parecer permiten establecer la cronología de la infección con un margen de error aceptable. La baja avidez de la IgG se relaciona con una infección reciente, y la alta avidez con una inmunidad antigua (Jenum *et al.*, 1997; Liesenfeld *et al.*, 2001).

Recientemente, un estudio multicéntrico europeo ha permitido establecer que la mejor opción para el diagnóstico de infección aguda es la combinación de una prueba de búsqueda de IgM en primera línea mediante la técnica ISAGA (Immunosorbent Agglutination Assay) seguido de la realización de una prueba de avidez de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma*, alcanzando niveles de sensibilidad (95%) y especificidad (99%) aceptables (Roberts *et al.*, 2001). Esta estrategia de diagnóstico es utilizada en Brasil con buenos resultados (Reis *et al.*, 2006).

Aún aceptando que la sensibilidad y especificidad de las determinaciones que han de llevarse a cabo para detectar la primoinfección materna por el *Toxoplasma* sean altas, el VPP de las mismas será escaso en función de la baja incidencia de primoinfecciones en la población gestante (Wallon *et al.*, 1999).

4.- Debe contarse con pruebas de diagnóstico *in utero* de la infección congénita.
La ecografía no es un procedimiento eficaz para el diagnóstico, aunque es posible detectar diferentes tipos de afectación, incluso las imágenes consideradas como más características (hidrocefalias, calcificaciones cerebrales...), no son patognomónicas. Las lesiones detectables ecográficamente se presentan únicamente en los casos más graves que son los menos frecuentes. Usualmente estos signos de compromiso neurológico no son reportados antes de 22 a 24 semanas de gestación. La presencia conjunta de estos signos ecográficos y de una infección fetal comprobada suele indicar la posibilidad de una terminación del embarazo.

En los últimos años la incorporación de técnicas que recurren a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la presencia del *Toxoplasma* en líquido amniótico ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de la infección fetal. Pero ha de tenerse en cuenta que existe gran variabilidad en los procedimientos y resultados de PCR entre distintos laboratorios, lo que resalta la necesidad de una armonización de los protocolos (Pelloux *et al.*, 1998). La amniocentesis resulta un procedimiento aceptable (con un riesgo de muerte fetal de 0,9%) y la sensibilidad (64% [53 - 75]) y especificidad (100%) de las determinaciones de PCR parecen ser altas, por lo que actualmente es la técnica de elección para el diagnóstico de la infección fetal por *Toxoplasma* (Romand *et al.*, 2001; Teixeira *et al.*, 2002).
La confirmación de la infección por *Toxoplasma gondii* en el feto hace que a las madres que tomaban espiramicina para prevenir la transmisión materno-fetal del *Toxoplasma* se les administre sulfadiacina + pirimetamina para curar la infección congénita.

5.- Debe contarse con tratamientos prenatales eficaces de la infección congénita.
Aunque existen múltiples referencias sobre la eficacia de la espiramicina para reducir el riesgo de transmisión materno-fetal de la infección y de que la administración de una terapia combinada con ciclos de espiramicina y/o sulfadiacina + pirimetamina disminuye la gravedad de la afectación en los casos de infección fetal, no existe actualmente evidencia científica de la eficacia de estos tratamientos.

De la revisión sistemática de los estudios que comparan el estado de los niños procedentes de gestantes con toxoplasmosis agudas según recibieran o no tratamiento, en la que se incluyen un total de 2591 artículos, se obtiene que únicamente 9 artículos cumplieron los criterios mínimos de diseño. Cinco estudios demuestran un descenso significativo en la transmisión de la enfermedad a los recién nacidos de madres tratadas y en cuatro de las publicaciones seleccionadas no se observó reducción de las infecciones neonatales (Wallon *et al.*, 1999; Peyron

et al., 1999). Los resultados de un estudio multicéntrico que se publica simultáneamente contribuyen a incrementar las dudas existentes sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en la disminución de la tasa de transmisión de la infección de la madre al feto, aunque sí se demuestra una reducción significativa en la tasa de secuelas entre los recién nacidos infectados (Foulon *et al.*, 1999).

Más recientemente, varios estudios de cohortes han fallado en demostrar un impacto de cualquier tratamiento prenatal (espiramicina y/o sulfadiacina + pirimetamina) sobre la tasa de transmisión materno-fetal (Gilbert *et al.*, 2001a; EMSCOT, 2003) y/o sobre el riesgo de ocurrencia de lesiones oculares o intracraneales (Gras et al., 2001; Gilbert et al., 2001b). Un solo estudio menciona la reducción del riesgo de lesiones intracraneales cuando el tratamiento prenatal ha sido administrado dentro de las 4 semanas que siguen la seroconversión en comparación con una administración más tardía del tratamiento (Gras *et al.*, 2005). No existe semejante observación para el riesgo de ocurrencia de lesiones oculares. Tampoco existen pruebas de la superioridad de la espiramicina o de la combinación sulfadiacina + pirimetamina para el tratamiento prenatal de las infecciones congénitas. Además, no se sabe si existe una fase de latencia entre las infecciones maternas y fetales, por lo tanto se ignora si, después de haber diagnosticado la infección fetal, el tratamiento prenatal no sería instituido demasiado tarde para prevenir la transmisión materno-fetal.

Estos estudios de cohortes padecen de dificultades metodológicas y de numerosos sesgos que limitan la posibilidad de evaluar correctamente los efectos del tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita (Thiébaut *et al.*, 2006). Además la administración de la combinación sulfadiacina + pirimetamina puede producir varios efectos adversos. Así es imprescindible la realización de estudios clínicos controlados y aleatorizados para documentar los efectos del tratamiento prenatal y justificar su uso sistemático dentro de un programa de prevención secundaria.

6.- Debe contarse con pruebas de diagnóstico postnatal de la infección congénita.

Aproximadamente el 70% de los niños nacidos de madres infectadas no desarrollarán la infección congénita (Dunn *et al.*, 1999). Por lo tanto es imprescindible asegurarse lo antes posible del diagnóstico de infección congénita para evitar tratamientos no necesarios. El criterio de referencia para comprobar la infección congénita en los niños es la persistencia de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma* a los 12 meses de vida (Leven *et al.*, 1996). A parte de este criterio, la búsqueda neonatal de los anticuerpos IgM específicos del *Toxoplasma* constituye un método alternativo reconocido ya que tiene una sensibilidad de 85% en niños nacidos de madres no tratadas durante el embarazo (Lebech *et al.*, 1999) y de 73% en niños nacidos de madres tratadas (Wallon *et al.*, 1999).

7.- Debe contarse con un tratamiento postnatal eficaz de la infección congénita.

Existe un consenso sobre la necesidad de administrar un tratamiento a base de sulfadoxina o sulfadiacina + pirimetamina durante el primer año de vida de los recién nacidos infectados para prevenir la ocurrencia de nuevas lesiones oculares o de complicaciones neurológicas. Un estudio reciente ha demostrado la superioridad del tratamiento específico administrado durante 12 meses en comparación con la ausencia de tratamiento para reducir la aparición de nuevas lesiones oculares y de problemas neurológicos o auditivos (McLeod *et al.*, 2006).

8.- El beneficio obtenido debe superar a los posibles daños que conlleve el cribado.
Se ignora el impacto poblacional que pueden tener los programas de cribado prenatal de la toxoplasmosis, el número de casos que se pueden prevenir o el número de abortos de fetos sanos que pueden generar. No han sido bien establecidos los efectos secundarios que pueden derivarse de los tratamientos prolongados administrados a la madre-feto y al recién nacido. El daño psicológico y la angustia que puede derivarse del cribado prenatal de la toxoplasmosis son también difícilmente evaluables.

9.- El programa de cribado ha de ser coste-efectivo.
Es imposible calcular el coste-efectividad del tamizaje prenatal de la toxoplasmosis congénita en Bolivia porque incluso se ignora la incidencia de la enfermedad, pero tampoco se han realizado cálculos objetivos en los países en los que sí se ha determinado y realizan sistemáticamente prevención secundaria de esta infección. La relación costo-beneficio del cribado prenatal de la toxoplasmosis no ha sido considerada hasta la fecha de forma estricta, ni siquiera en los países que tienen implantados estos programas en función de la incidencia de la enfermedad que padecen, porque, al igual que ocurre con los cálculos de impacto y magnitud de la enfermedad, no se conocen con exactitud los datos necesarios para llevarlo a cabo (riesgo de infección congénita clínica, efectividad del tratamiento, efectos secundarios, daño psicológico asociado, etc.). El amplio margen de variación de los parámetros en los que se fundamentan los cálculos dificulta la realización de los mismos y hace que los posibles resultados obtenidos deban de ser interpretados con cautela.

Prevención terciaria

La prevención terciaria de la toxoplasmosis congénita se realiza mediante el tamizaje de la existencia de infección en los recién nacidos, ya que más del 85% de los casos cursan de forma asintomática, con el fin de instaurar un tratamiento que permita mejorar, o evitar, las secuelas de la infección en los niños afectados.

Esta posibilidad de abordar la prevención de la toxoplasmosis congénita fue considerada por primera vez en Massachussets y Nueva Inglaterra (EE.UU.), en una población de niños procedentes de gestantes en la que no se había realizado tamizaje de la toxoplasmosis durante la gestación (Guerina *et al.*, 1994). Se determinó la presencia de IgM e IgG en una serie de 635.000 muestras de sangre seca de talón recogida para el tamizaje sistemático de metabolopatías. La prueba resultó positiva en 100 niños, confirmándose la existencia de infección congénita en 52. En 2 casos existían datos clínicos sugestivos de infección, los 50 niños restantes se identificaron únicamente por la prueba de cribado. Pudieron evaluar a un total de 48 de estos niños, demostrando la existencia de afectación del sistema nervioso central o de la retina, no sospechada, en 19 de ellos (40%). Tras un año de tratamiento, únicamente un niño presentaba déficit neurológico, una hemiplejia atribuible a una lesión cerebral presente en el momento del nacimiento. Se pudo realizar el seguimiento oftalmológico de 39 niños en un periodo de 1 a 6 años. Cuatro (10%) manifestaron lesiones oculares. Concluyen que los programas de prevención terciaria de la toxoplasmosis permitirían identificar las infecciones subclínicas y tratarlas precozmente, con reducción del grado de afectación y secuelas a largo plazo.
Después de los programas pilotos de EE.UU, Dinamarca (Petersen & Eaton, 1999) implanta la práctica sistemática del cribado neonatal como medida gubernamental para prevenir la toxoplasmosis congénita. Esta decisión se toma en base a los resultados obtenidos en el estudio

danés en el que se determinó la presencia de IgM específica en las muestras de sangre seca de talón, a la vez que se detectaban las seroconversiones sufridas por las madres durante la gestación (Lebech *et al.*, 1999). En el estudio piloto se analizaron más de 21 000 tarjetas determinando IgM e IgG específicas y en el caso de que fueran positivas se identificaba el suero materno obtenido en el primer trimestre para investigar a las mujeres que habían sufrido una seroconversión. La sensibilidad de estas pruebas de cribado neonatal alcanzó el 78%, únicamente dos recién nacidos de madres que experimentaron seroconversión en la gestación tuvieron hijos con IgM negativa al nacer. El valor predictivo positivo fue 64%, valor que se considera excelente para la detección de una enfermedad rara (incidencia de alrededor de 3 cada 10 000).

Se concluye que los programas de tamizaje neonatal basados en la detección de anticuerpos específicos IgM permiten identificar entre el 75-85% de los casos de toxoplasmosis congénita, la mayoría asintomáticos. En Polonia se ha llevado a cabo un programa similar demostrando una sensibilidad de la prueba utilizada para el diagnóstico (ELISA para anticuerpos IgM específicos contra el *Toxoplasma* en muestras disecadas de sangre de talón en papel de filtro) del 86.7% (Paul *et al.*, 2000). A priori, los programas de cribado neonatal tendrían la ventaja sobre los de prevención secundaria de que se evitarían abortos de fetos sanos y la necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas invasivas y a tratamientos prolongados de eficacia incierta que suponen una importante carga psicológica y angustia familiar. En contra estaría el hecho de que el cribado neonatal conlleva asumir un retraso en el inicio del tratamiento en los niños infectados. Se desconoce en qué medida este retraso podría tener un efecto adverso sobre la evolución de las lesiones existentes o la aparición de secuelas posteriores (Tabla II).

Tabla II.-Ventajas e inconvenientes de los programas de prevención terciaria, cribado neonatal de la toxoplasmosis congénita.

Ventajas
• Bajo costo, prueba sencilla y aceptable. • Recogida de muestras sistematizada. • Agresividad nula para el recién nacido. • Escasa preocupación de la familia. • Aceptable eficacia diagnóstica de las pruebas. • Tratamiento efectivo.
Inconvenientes
• Posibles diagnósticos falsos negativos (respuesta inmunitaria tardía del recién nacido). • No se realiza prevención de la transmisión materno-fetal. • Instauración tardía del tratamiento.

En varios países del mundo, los programas de prevención terciaria por tamizaje neonatal han demostrado ser eficaces para la detección de una enfermedad poco frecuente como en el caso de la toxoplasmosis congénita (Tabla III).

Tabla III.- Datos de prevalencia en mujeres embarazadas y de incidencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos según resultados de varios programas de tamizaje neonatal

País	Referencias	Prevalencia en mujeres embarazadas (%)	Incidencia por 10 000 nacimientos vivos
EE.UU.	Jara *et al.*, 2001 ; Jones *et al.*, 2003	14,9	0,8
Suecia	Evengard *et al.*, 2001	18,0	0,7
Dinamarca	Lebech *et al.*, 1999	27,8	4,2
Suiza	Signorell *et al.*, 2006	35,0 a 53,0	1,2 a 8,0
Polonia	Paul *et al.*, 2000 ; Paul *et al.*, 2001	43,7 a 58,9	5,5 a 10,7
Brasil	Mozzatto *et al.*, 2003 ; Carvalheiro *et al.*, 2005	48,5 a 61	3,3 a 8,0

JUSTIFICACIÓN

Vista la complejidad que ofrece la prevención, diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita, es evidente que cada gobierno ha de determinar la política sanitaria a seguir en función de la incidencia de la enfermedad en el área correspondiente y de la infraestructura sanitaria de que se disponga para el correcto diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.

Dentro de la organización sanitaria ha de existir un organismo que se ocupe específicamente de la valoración de los programas de cribado que puedan implantarse, analizando la evidencia, coordinando estudios, valorando resultados, proponiendo líneas de investigación y, en definitiva, emitiendo recomendaciones, guías clínicas y protocolos nacionales. Este es el papel del INLASA como cabecera de la Red Nacional de Laboratorios. De no hacerse así seguirán introduciéndose de forma parcial y paulatina prácticas médicas de utilidad incierta, delimitándose un mapa de servicios más en consonancia con costumbres e inclinaciones personales que con una auténtica necesidad sanitaria.

OBJETIVOS DE INVESTIGACION

Objetivo general: - Probar un sistema piloto de cribado neonatal de la toxoplasmosis congénita (con tamizaje, diagnóstico confirmatorio y tratamiento de los recién nacidos con infección por *T. gondii*) en hospitales de la ciudad de La Paz y El Alto (Noviembre 2006 - Marzo 2008).

Objetivos específicos: - determinar la prevalencia materna de la toxoplasmosis en tres hospitales de referencia en la ciudad de La Paz y El Alto,

- determinar la prevalencia de la toxoplasmosis congénita en tres hospitales de referencia en la ciudad de La Paz y El Alto.

METODOLOGIA

Variables

La prevalencia 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 los recién nacidos o de sus madres durante 4 meses. Los casos (*C*) serán los recién nacidos o de sus madres seroreactivos para la toxoplasmosis.

La sensibilidad de una prueba de diagnóstico se describe como el porcentaje de personas con la enfermedad de interés que tienen resultados positivos en la prueba. Se calcula de la siguiente forma:

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

La especificidad se define como el porcentaje de personas sin la enfermedad de interés que tienen resultados negativos en esa prueba. Se calcula de la siguiente forma:

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

Metodología de diagnóstico

Suele realizarse el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis en la mujer embarazada cuando existe un programa de tamizaje prenatal sistemático o cuando existen signos clínicos compatibles con una infección aguda o sospecha de infección congénita. En este caso el diagnóstico serológico se basa en títulos altos de anticuerpos IgG (por encima de 300 UI/ml) o en la seroconversión de estos anticuerpos en dos pruebas seguidas realizadas a 2-3 semanas de intervalo (Remington *et al.*, 2006). Un aumento significativo (más de 4 veces) del título de anticuerpos IgG entre las dos muestras procesadas en paralelo, es diagnóstico de certeza de infección aguda. En la práctica y en ausencia de un programa de cribado prenatal, es poco frecuente encontrar una seroconversión debido a la falta de seguimiento durante el embarazo. En este caso se ha recomendado buscar la presencia no solamente de anticuerpos IgG pero también IgM en la sangre materna (mediante técnica de ELISA o ISAGA). La ausencia de IgM descarta la posibilidad de primoinfección materna. La persistencia de los anticuerpos IgM durante meses o incluso años, hace que esta determinación sea útil tan solo como cribado para localizar las posibles infecciones agudas. Otra técnica que suele tener utilidad para catalogar una infección aguda es el estudio de la avidez de los anticuerpos IgG (Jenum *et al.*, 1997; Flori *et al.*, 2004). Los anticuerpos IgG de baja avidez predominarían durante las 20 primeras semanas después de la infección mientras que el predominio de los IgG de alta avidez sería indicativo de infección pasada. Recientemente se ha demostrado que la mejor alternativa para el diagnóstico de primoinfección por el *Toxoplasma* en la mujer embarazada consiste en la búsqueda de IgM mediante técnica ISAGA seguido por el estudio de la avidez de los anticuerpos IgG (Roberts *et al.*, 2001).

Los anticuerpos maternos del tipo IgG son transferidos por la madre al feto, ya que atraviesan la barrera hematoplacentaria. En los recién nacidos no infectados, estos anticuerpos van disminuyendo progresivamente hasta desaparecer entre los 6 y los 12 meses de vida. En el recién nacido con toxoplasmosis congénita, el título de anticuerpos IgG frente a *T. gondii* puede aumentar progresivamente y, en cualquier caso, estos anticuerpos persisten detectables más allá de los 12 meses de vida. La detección de anticuerpos de tipo IgG entre los 6 y 12 meses de vida es diagnóstico de toxoplasmosis congénita (Remington *et al.*, 2006). El recién nacido con toxoplasmosis suele producir IgM específicas frente a *T. gondii* que pueden detectarse más tempranamente desde el nacimiento hasta los primeros 6 meses de vida. Mediante técnicas de fluoroinmunoensayo (FEIA) en muestras de sangre de talón recolectadas sobre papel filtro es posible detectar IgM en un 75 a 85% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita (Eaton *et al.*, 1996). Otras técnicas más complejas comparando perfiles de anticuerpos de la madre y del niño, como la inmunotransferencia sobre membranas (Immunoblotting o Western Blot), permiten detectar la aparición de anticuerpos IgG e IgM propios del niño hasta en el 90% de los casos de infección congénita (Rilling *et al.*, 2003; Tissot Dupont *et al.*, 2003; Gallego Marin *et al.*, 2005). Se ha descrito incluso la utilización de la prueba de avidez de los anticuerpos IgG en muestras de sangre del recién nacido sobre papel filtro para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita (Buffolano *et al.*, 2004).

Protocolo de tratamiento

El diagnóstico precoz de la toxoplasmosis congénita es esencial para iniciar cuanto antes el tratamiento de la infección. El tratamiento precoz y prolongado (durante un año) con pirimetamina + sulfadoxina o sulfadiazina evita la progresión de la enfermedad y la aparición de las formas tardías de la misma, y disminuye las secuelas (McLeod *et al.*, 2006). Existen muchos esquemas de tratamiento a base de esta combinación de drogas. Además se debe administrar una dosis de ácido folínico cada semana para prevenir la ocurrencia de la toxicidad hematológica. El ácido folínico es un elemento que se emplea para contrarrestar la pérdida de folatos por el efecto tóxico de algunos fármacos. Los folatos son componentes sanguíneos. El ácido folínico es la forma activa del ácido fólico y debe suplementarse siempre que se use pirimetamina. La toma cotidiana durante 12 meses de una dosis de pirimetamina + sulfadiazina ha sido propuesta por numerosos autores pero suele provocar muchos efectos adversos, especialmente toxicidad hematológica. La administración de una dosis combinada de pirimetamina + sulfadoxina permite espaciar las tomas cada quince días y disminuye los efectos adversos (Villena *et al.*, 1998). Se administran cada 15 días, 1,25 mg/kg de pirimetamina y 25mg/kg de sulfadoxina o sea 1/4 de comprimido por cada 5 kg de peso del niño.

Requisitos para el cribado de una enfermedad

Fundamentalmente, los criterios se pueden resumir en 5 puntos: *a)* la enfermedad da lugar a una morbilidad grave (mental y física) o una mortalidad, si no se diagnostica en el período neonatal; *b)* la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal; *c)* hay un tratamiento efectivo disponible; *d)* la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (> 1/10.000-15.000 recién nacidos), y *e)* hay un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste. Según estos criterios, la toxoplasmosis en la embarazada y el neonato es una enfermedad elegible para incluir en un programa de cribado, especialmente en el periodo neonatal.

TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Tipo del estudio

Se realizará un estudio de corte transversal en todos los nacimientos vivos ocurridos entre el mes de Marzo 2007 y el mes de Marzo del 2008 en el Hospital Materno-Infantil (CNS La Paz). La enfermedad será definida como los casos de toxoplasmosis congénita observados durante los diez meses de duración del estudio.

Desarrollo de actividades de diagnóstico

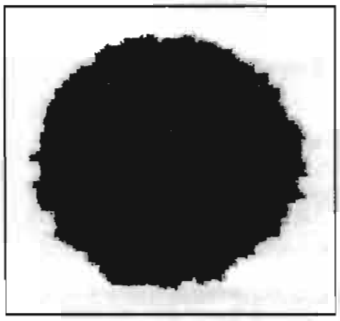
En el hospital participante (ciudad de La Paz)

Se realizarán para cada recién nacido, cuyas madres hayan aceptado ser parte del estudio, exámenes sistemáticos al nacimiento y en los primeros meses de vida. Se incluirán todos los nacimientos vivos ocurridos en el hospital. Se espera un número total de 7000 nacimientos.

Antes y después del alumbramiento, los equipos de Trabajo Social y Médico del servicio de neonatología y el equipo del INLASA, informarán a los padres o tutores de los objetivos y procedimientos de la investigación. Después de haber recibido en forma escrita el consentimiento escrito de los padres, llenarán la solicitud de examen de laboratorio. Se procederá al examen clínico del recién nacido según normas y procedimientos del establecimiento de salud. Para cada niño incluido en el estudio y teniendo en cuenta las posibilidades, el médico o la enfermera colectará información sobre el estado clínico del neonato (edad gestacional, peso al nacer, búsqueda de signos clínicos compatibles con la toxoplasmosis congénita tal como coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia, microftalmia, hepatoesplenomegalia,...) (figura n°1).

Figura n°1: Síntomas de toxoplasmosis congénita

La obtención de muestras de sangre sobre papel absorbente (S&S#903) está estandarizada y requiere seguir unas determinadas pautas, así como utilizar el material adecuado y específico para evitar, en la medida de lo posible, la obtención de muestras inaceptables. La extracción de sangre la deberá realizar exclusivamente personal sanitario y nunca los padres, para evitar muestras de baja calidad, tal y como se aprecia en la figura 2.

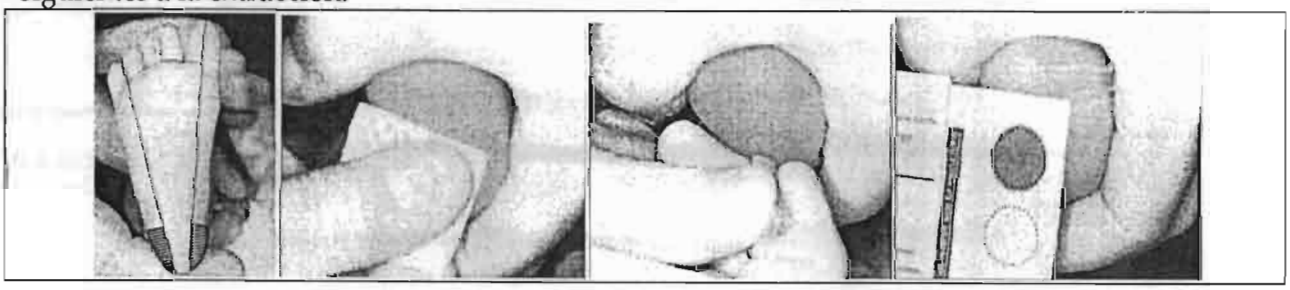


Deje que absorba una cantidad de sangre suficiente para llenar por completo el círculo preimpreso en el papel de filtro. Llene todos los círculos necesarios con sangre. No acumule capas sucesivas de gotas de sangre ni aplique sangre más de una vez al mismo círculo de obtención. Evite tocar las gotas de sangre o que éstas se rieguen.

Figura n°2: Buena calidad de la muestra de sangre en papel absorbente

Pocas horas antes del egreso o alta médica de la madre con su niño, el personal del INLASA o el personal del Hospital procederá a una toma de sangre del talón según los procedimientos establecidos y descritos a continuación (figura n°3).

De forma resumida, conviene recordar que antes de la punción se debe limpiar el área con una gasa empapada con alcohol y nunca utilizar derivados yodados. Después de la punción con lanceta estéril con punta < 2,4 mm o dispositivo capilar, se debe limpiar la primera gota de sangre con una gasa estéril, dejar que se forme una nueva gota grande de sangre y que ésta caiga sobre el papel absorbente, de forma que la sangre se absorba y llene el círculo por completo con una sola aplicación. Debe aplicarse la sangre solamente en uno de los lados del papel. Ambos lados deben ser examinados para asegurarse de que la sangre ha traspasado uniformemente el papel. De acuerdo con la metodología utilizada, son cinco círculos de sangre que deben ser rellenados. Debe evitarse tocar o manchar las gotas de sangre con agua, desinfectantes, jabones o alcohol, para evitar cualquier tipo de contaminación e interferencias. Dejar secar los círculos de sangre en una superficie horizontal plana no absorbente que esté seca y limpia, durante al menos 1 hora a temperatura ambiente (15-22 °C). Evitar la luz solar directa. Las muestras, una vez obtenidas, deben enviarse al laboratorio lo antes posible, a poder ser dentro de las 24 horas siguientes a la extracción.



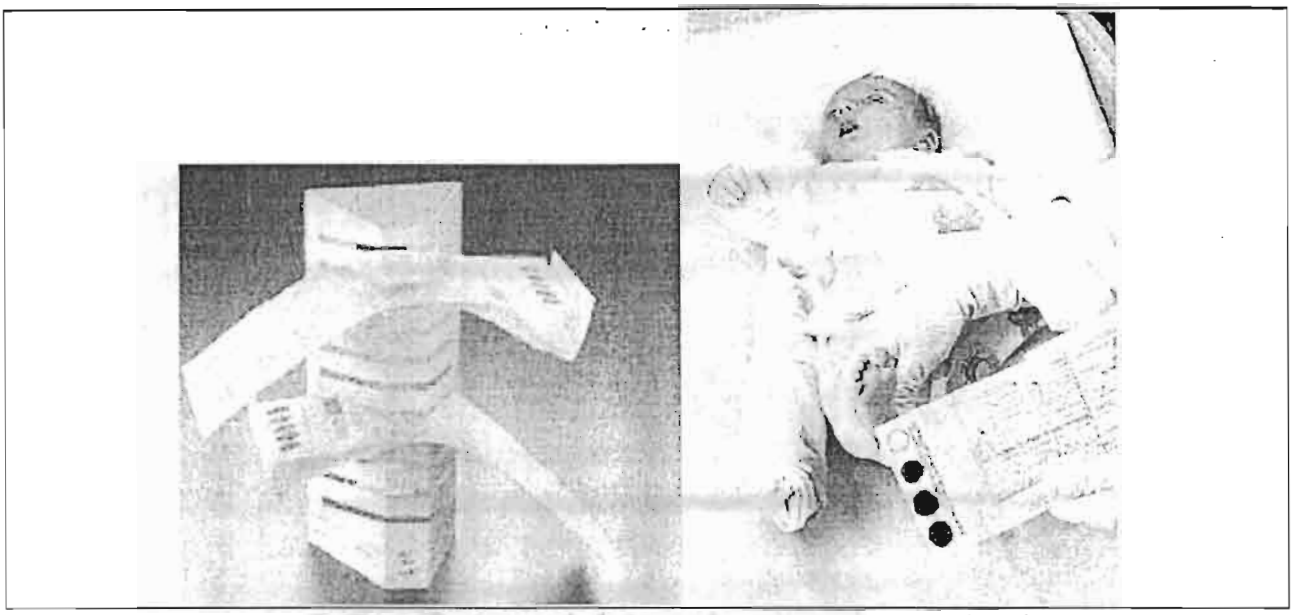


Figura n°3: Procedimientos de la toma de sangre en papel absorbente

En el laboratorio de parasitología del INLASA (ciudad de La Paz)

A la llegada de los papeles absorbentes al laboratorio, se procederá a la realización de la prueba de tamizaje que consiste en la búsqueda de IgM específicas de *Toxoplasma gondii*. Un circulo de 3mm de diámetro de papel absorbente con la sangre del neonato será cortado y procesado según requerimientos de la técnica de fluoroinmunoensayo (Neonatal *Toxoplasma gondii* IgM FEIA; AniLabsystems, Finlandia). Las muestras serán procesadas en duplicado. Todas las muestras cuyos valores serán encontrados superiores al punto de corte definido por el fabricante de la prueba, serán procesadas nuevamente por la misma técnica.

Los resultados negativos serán entregados en menos de una semana al equipo de laboratorio del hospital participante para su notificación respectiva a los padres de familia de los recién nacidos y al equipo médico.

En caso de positividad confirmada de la prueba de tamizaje, se informará del resultado al equipo médico del Hospital y a los padres de familia. Se procederá lo más antes posible a la convocación de la madre y del niño en el laboratorio del Hospital para realizar un control serológico. Se tomará una muestra de sangre venosa a la madre y al niño para luego realizar una prueba de inmunotransferencia sobre membranas que permitirá comparar los perfiles de anticuerpos de tipo IgG e IgM de la madre y del niño (*Toxoplasma* Western Blot IgG/IgM; LDBIO Diagnostics, Francia). En caso de una toxoplasmosis congénita, la prueba de inmunoblotting pondrá en evidencia IgG e IgM neosintetizados propios del niño. En caso de ser necesario, el laboratorio podrá realizar también una técnica de inmunocaptura (Toxo-ISAGA IgM; bioMérieux, Francia) para confirmar la presencia de IgM específicas.
Una vez utilizadas, las muestras de sangre en papel absorbente serán almacenadas a 4 °C para su conservación.

Desarrollo de actividades de tratamiento

Los niños congénitamente infectados se beneficiarán en forma gratuita del tratamiento y recibirán una dosis combinada de pirimetamina + sulfadoxina (Fansidar®; 1,25 mg/kg de pirimetamina y 25mg/kg de sulfadoxina cada 15 días durante un año + una dosis semanal de ácido folínico) otorgada y supervisada por la unidad de pediatría y neonatología del hospital participante. Los niños infectados serán también valorados clínicamente para buscar lesiones oculares, auditivas o neurológicas de toxoplasmosis congénita. Estos niños serán seguidos periódicamente para evaluar la buena tolerancia del tratamiento y la eficacia del mismo sobre la prevención de nuevas lesiones.

Análisis de viabilidad y factibilidad

El hospital seleccionado dispone del personal adecuado (laboratorio, enfermeras y médicos). El equipo INLASA/IRD proporcionará a los recursos humanos de este centro la capacitación necesaria en cuanto a las técnicas utilizadas en este protocolo.
Mediante el Proyecto de Lucha contra las Grandes Endemias, el laboratorio de parasitología del INLASA cuenta con los equipos e insumos necesarios para la investigación. Los recursos humanos del laboratorio de parasitología del INLASA han recibido la capacitación correspondiente en la utilización de estas nuevas técnicas de diagnóstico por parte del personal del IRD.

Aspectos éticos

A todas las pacientes se les solicitará su consentimiento firmado; en el caso de mujeres embarazadas menores de edad, serán los padres o tutores quienes otorguen dicho consentimiento. El equipo médico del Hospital explicará en detalle a los posibles voluntarios, los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos como voluntario en idioma castellano o propio del voluntario. Si están de acuerdo, se les solicitará que firmen el Formato de Consentimiento (modelo en anexo). En caso de incluir algunas personas analfabetas, se les pedirá su consentimiento verbal, la impresión de su huella digital del dedo pulgar de la mano derecha en el Formato de Consentimiento. Todos los sujetos recibirán copias de los Formatos de Consentimiento. Toda la información del sujeto será confidencial, en la medida de lo legalmente posible.
Cuando el paciente opte no participar en el estudio será evaluado por el personal del hospital en la manera acostumbrada.

Árbol de decisión

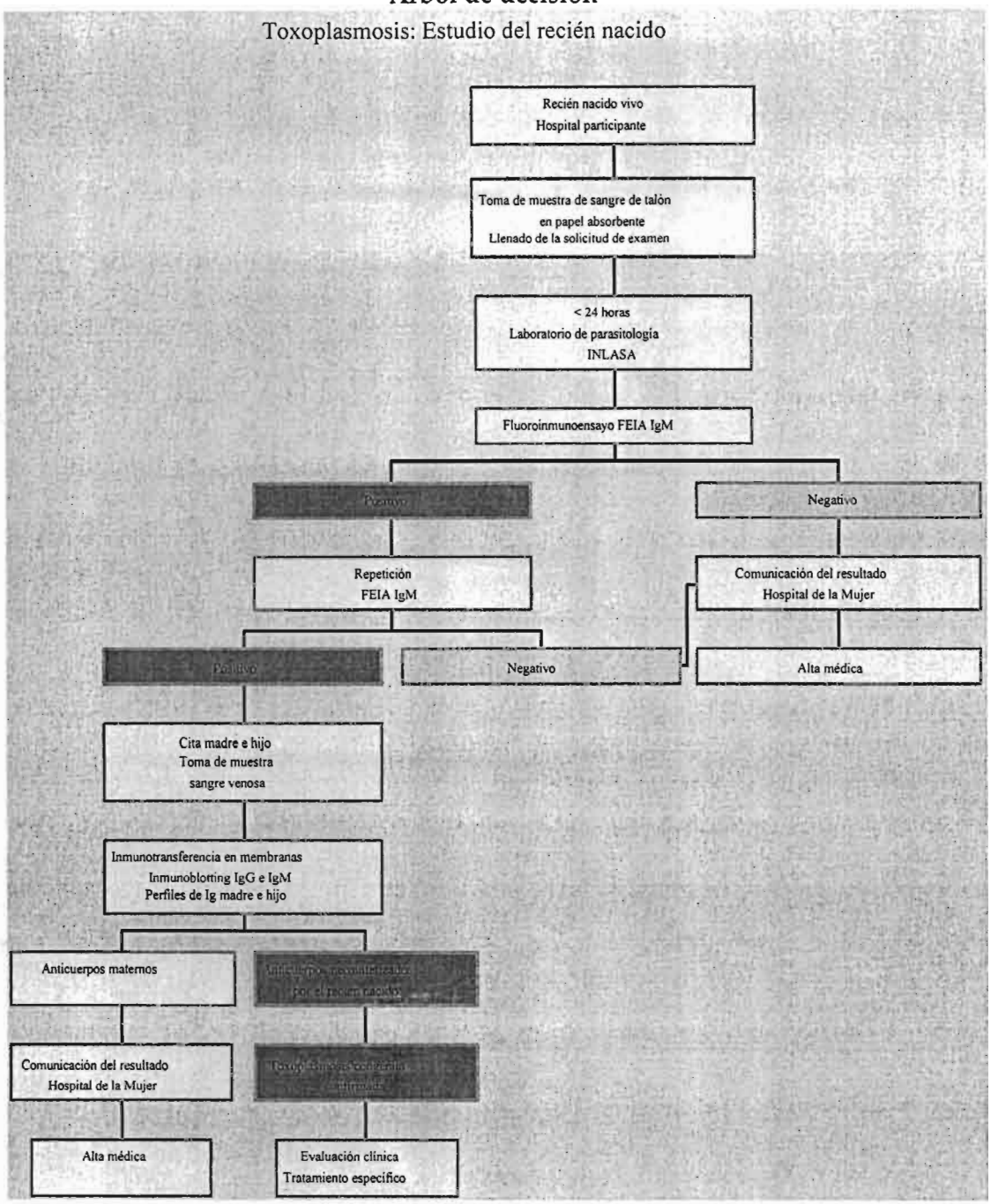


Figura n°4: Árbol de decisión

Análisis de datos

Los resultados serán analizados de forma coordinada con el equipo del Hospital y el laboratorio de parasitología del INLASA/IRD en La Paz mediante el programa de estadística STATA (versión 8) y Epi Info.

Compromisos adquiridos para la divulgación y utilización de los resultados de la investigación.

Los resultados de la investigación pertenecerán a las instituciones proponentes que se comprometen a difundirlos hacia el Ministerio de Salud y Deportes y al público en general mediante informes técnicos, artículos en revistas especializadas internacionales y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. El Ministerio de Salud y Deportes (INLASA) podrá utilizar esta información a fin de fortalecer las actividades de investigación y de vigilancia epidemiológica a la conclusión del presente estudio.

RESULTADOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS:
Marzo. 2007 a Marzo. 2008 HOSPITAL MATERNO INFANTIL CNS y Noviembre 2006 a Diciembre 2007 Hospital Corea (ciudad de El Alto) y Hospital La Paz.

Edad de las madres

Se registró esta variable en 6880 madres donde el promedio fue de 27 años con una desviación estándar=6,4 comprendiendo como valor mínimo 13 años y como valor máximo a 48 años (tabla 1).

Se realizó el análisis de los promedios de las edades por cada hospital mediante una prueba no paramétrica (Mann-Withney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios de edad entre los hospitales (p=0,48).

Tabla 1: Promedio de la edad de las madres según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	27,4*	6,1	13-48*	6880
La Paz	25,9*	6,3	14-45*	1487
Corea	25,7*	6,6	13-48*	1223
Materno-Infantil	28,4*	5,7	14-46*	4170

* años
p= 0,48

La variable edad fue clasificada en intervalos, se realizó la descripción globalmente como para cada uno de los hospitales de estudio.

En la tabla 2 se observa que 13,9% de las madres es menor a los 21 años de edad, y el 30,1% se encuentra entre los 31 y los 50 años de edad, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de la edad en las madres de los hospitales (p=0,48: Chi^2= 2,45).

Tabla 2: Distribución de edad de las madres en intervalos de clase de 10 años según los hospitales

Edad	HOSPITAL						
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS		TODOS
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	(%)
< 21 años	338	22,7%	293	24,0%	324	7,8%	13,9
21 a 30 años	788	53,0%	649	53,1%	2416	58,0%	56,0
31 a 51 años	361	24,3%	281	23,0%	1428	34,3%	30,1
TOTAL	**1487**	**100%**	**1223**	**100%**	**4205**	**100**	**100**

P= 0,48

Antecedentes gineco-obstétricos de las madres

Las variables consideradas para este estudio fueron: el número de gestaciones, número de partos, tipo de parto, número de abortos, hijos nacidos vivos y nacidos muertos.

La descripción de estas características se las realizó tanto global como por hospitales.

Antecedentes de gestaciones previas

Se registró esta variable en el total de la población de madres que presentaron su parto en los hospitales en estudio.

Antes de realizar la descripción de esta variable se la clasificó en dos grupos: el primero conformado por primigestas y el segundo por multigestas.

En la tabla 54 se observa las proporciones de madres primigestas y multigestas según los hospitales de estudio. No existe diferencia entre los dos hospitales de estudio con relación a la proporción de primigestas (p=0,34: Chi^2=2,13).

El porcentaje de madres primigestantes es de 32,5% en los hospitales (tabla 3).

Tabla 3: Madres multigestas y primigestas según los hospitales

Gestaciones	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Primigestas	470	32,2%	418	34,3%	1318	32,1%
Multigestas	991	67,8%	800	65,7%	2782	67,9%
TOTAL	**1461**	**100%**	**1218**	**100%**	**4100**	**100%**

p= 0,34

Se consideró realizar la comparación de promedios de las gestaciones previas en las madres multigestantes para los hospitales del estudio.

Se observa que el promedio de las gestaciones en el hospital La Paz es de 1,5 ; del hospital Corea es de 1,7 y del materno-infantil es 1,4 (tabla 4).

En vista de que número de gestaciones es una variable discreta, se utilizó a una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), en el cual se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de gestaciones previas (p=0,04).

Tabla 4: Promedio de gestaciones previas (multigestas) según los hospitales de estudio

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	1,5	1,6	1-12	6788
La Paz	1,5	1,7	1-12	1463
Corea	1,7	2,0	1-11	1222
Materno-Infantil CNS	1,4	1,4	1-10	4101

p= 0,04

Antecedentes de partos previos en madres multigestantes

De un total de 4573 de madres multigestantes, solo 4287 madres refirieron haber tenido al menos un parto previo.

Como se muestra en la tabla 5 la media de partos en el hospital La Paz es 2,0 con una desviación estándar de 1,35 y la media de partos en el hospital Corea es de 2,4 con una desviación estándar de 1,7 El valor mínimo fue de 1 parto y el valor máximo de 9 partos. Se realizó el análisis de los promedios de partos por cada hospital mediante una prueba no paramétrica (Mann-Withney), donde se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de partos previos en las madres de los hospitales (p=0,01).

Tabla 5: Antecedentes de partos previos en madres con al menos una gestación previa según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	2,2	1,6	1-9	4287
La Paz	2,0	1,35	1-8	876
Corea	2,4	1,7	1-9	821
Materno-Infantil CNS	2,0	1,35	1-8	2590

p= 0,01

Tipo de parto en madres con antecedentes de partos previos

Se consideró el tipo de parto: vaginal (al parto normal) y cesárea. Se obtuvo información acerca de esta variable en 4150 madres con antecedentes de uno o más partos previos.

Tipo de parto en madres con antecedentes de partos previos en ambos hospitales

En la tabla 6 se muestran los antecedentes del tipo de parto en los hospitales donde un 24,4% del total de las madres refirieron haber culminado sus partos por cesárea.

Mediante la prueba del Chi^2 se observa que en los Hospitales de la ciudad de La Paz existe 24,8% de madres con antecedente de partos por cesárea a diferencia del Hospital de la ciudad de El Alto con 12,5%. (p=0,0001).

Tabla 6: Tipo de parto en las madres con antecedentes de partos previos según los hospitales

Tipo de parto	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal	1187	79,9%	1093	87,5%	2924	70,5%
Cesárea	298	20,1%	155	12,5%	1226	29,5%
TOTAL	**1485**	**100%**	**1248**	**100%**	**4150**	**100%**

P=0,0001

Embarazo Actual

Se consideró para este estudio el tipo de parto de la gestación actual.

Tipo de parto en la gestación actual según los hospitales

El embarazo actual concluyó por vía vaginal ó cesárea.

Se observa en la tabla 7 que existe mayor proporción de madres (18,2%) en el hospital La Paz con relación al hospital Corea (11,8%), que concluyeron su embarazo por cesárea, con una diferencia significativa (p=0,01; Chi^2= 6,72).

Tabla 7: Tipo de parto de la gestación actual según los hospitales de estudio

Tipo de parto	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal	1187	79,9%	1093	87,5%	2924	70,5%
Cesárea	298	20,1%	155	12,5%	1226	29,5%
TOTAL	**1485**	**100%**	**1248**	**100%**	**4150**	**100%**

p= 0,01

Características del recién nacido

Se registró: el sexo, la edad gestacional y el peso al momento del nacimiento.

Distribución de recién nacidos por hospital

La población de recién nacidos fue de 6999 de los cuales 1503 corresponden al hospital de La Paz, 1291 recién nacidos al hospital Municipal Modelo Corea y 4205 corresponden al Hospital Materno-Infantil.

La distribución de recién nacidos según hospitales de estudio se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Nacimientos ocurridos según los hospitales de estudio

Hospital	Frecuencia	Porcentaje
La Paz	1497	21,6%
Municipal Corea	1259	18,1%
Materno-Infantil CNS	4187	60,3%
TOTAL	**6943**	**100%**

Sexo del recién nacido

La variable sexo en el recién nacido fue recolectado en el total de la población de neonatos, el análisis se realizó tanto global como por hospital.

Sexo del recién nacido en los hospitales de estudio

Como se puede observar en la tabla 9 que un 47,2% de los niños nacidos en el hospital La Paz pertenecen al sexo femenino, donde en el hospital Corea la mayor proporción de los recién nacidos (50,6%) son del sexo femenino.

Tabla 9: Sexo del recién nacido según los hospitales

Recién nacidos	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Masculino	771	52,8%	624	50,6%	2077	50,2%
Femenino	688	47,2%	608	49,4%	2051	49,8%
TOTAL	**1459**	**100%**	**1232**	**100%**	**4128**	**100%**

Edad gestacional del recién nacido

Esta variable fue determinada mediante el método de Capurro.

Se registró esta variable en 6999 recién nacidos, donde la media de la edad gestacional en los hospitales fue de 39,0 semanas, con una desviación estándar de 1,4 como se puede observar en la tabla 10.

La comparación de promedios de la edad gestacional en cada hospital se realizó mediante una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios de la edad gestacional del recién nacido en los hospitales ($p= 0,12$).

Tabla 10: Promedio de la edad gestacional en recién nacidos según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	38,9*	1,7	32 - 44*	6805
La Paz	39,1*	1,8	32 - 44*	1453
Corea	38,9*	1,9	34-42*	1218
Materno-Infantil CNS	38,9*	1,6	38 - 44*	4132

* = semanas , P= 0,12

Edad gestacional del recién nacido según los hospitales de estudio

Fueron considerados como recién nacidos prematuros a todos los niños con una edad gestacional inferior a 37 semanas y a los recién nacidos a término con una edad gestacional superior o igual a 37 semanas.

En la tabla 11 se puede observar que no existe diferencia entre las proporciones de recién nacidos prematuros en los hospitales de estudio (p=0,47: Chi^2=0,51).

Se aprecia que existe un 3,8% de recién nacidos prematuros en los hospitales (tabla 11).

Tabla 11: Tasa de prematuréz en los recién nacidos según los hospitales de estudio

Prematuridad (semanas)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 37	45	3,1%	41	3,4%	198	4,8%
≥ a 37	1407	96,9%	1176	96,6%	3934	95,2%
TOTAL	**1503**	**100%**	**1291**	**100%**	**4205**	**100%**

p= 0,47

Peso del recién nacido

Se consideró como bajo peso al nacer un valor inferior a los 2500 gramos en el recién nacido.

Esta variable fue determinada en 6739 recién nacidos, donde la media del peso en los hospitales fue de 3223,4 gramos con una desviación estándar de 455,7gramos. El valor máximo fue de 5325 gramos y el valor mínimo de 1750 gramos (tabla 12).

La comparación de promedios del peso del recién nacido en cada hospital se realizó mediante una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios del peso del recién nacido en ambos hospitales (p= 0,49).

Tabla 12: promedio del peso al nacimiento en ambos hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	3223,4*	455,7	1750-5325*	6739
La Paz	3194,2*	454,8	1880-5250*	1464
Corea	3179,1*	458,0	1800-4470*	1223
Materno-Infantil CNS	3247,5*	453,9	1750-5325*	4050

* gramos
p= 0,49

Bajo peso en el recién nacido

Se puede observar que un 4,5% de los recién nacidos en los hospitales presentó bajo peso en el nacimiento (tabla 13).

Mediante la prueba del Chi^2 se pudo observar que no existe diferencia entre las proporciones de recién nacidos con bajo peso en los hospitales (p=0,80; Chi^2=0,06).

Tabla 13. Tasa del bajo peso del recién nacido en los hospitales de estudio

Recién nacidos	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2500 g	65	4,4%	65	5,3%	156	3,9%
≥ 2500 g	1397	95,6%	1158	94,7%	3890	96,1%
TOTAL	**1462**	**100%**	**1223**	**100%**	**4046**	**100%**

g= gramos
p= 0,80

Prevalencia de la toxoplasmosis

La prevalencia de la toxoplasmosis fue determinada mediante la búsqueda de anticuerpos IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* en los recién nacidos, mediante la técnica FEIA para IgM y la técnica de ELISA DSL y DIASORIN para IgG.

En esta población los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* encontrados en las muestras de los recién nacidos fueron consideradas como las IgG provenientes de la madre.

Determinación de IgM

Primer tamizaje

Se observa que en el primer tamizaje mediante la técnica de FEIA para la determinación de IgM en el recién nacido, se encontraron 8 casos positivos; 3 en el hospital La Paz, 2 en el hospital Corea y 3 en el Hospital Materno-Infantil CNS.(tabla 14).

Tabla 14: Presencia de anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* en el recién nacido durante el primer tamizaje

Recién nacidos (IgM)	HOSPITAL							
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS		Todos	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	3	0,2%	2	0,2%	3	0,1%	8	0,1%
Seronegativos	1436	99,8%	1250	99,8%	4090	99,9%	6776	99,9%
TOTAL	**1439**	**100%**	**1252**	**100%**	**4093**	**100%**	**6784**	**100%**

Segundo Tamizaje

Se repitieron por el método de FEIA las 8 muestras positivas del primer tamizaje, en el segundo tamizaje solo 4 muestras dieron nuevamente positivos, uno en los Hospitales La Paz y Materno-Infantil ambos de la ciudad de La Paz y 2 en el Hospital Corea de la ciudad de El Alto.

Confirmación

Para la confirmación de toxoplasmosis congénita se realizó las técnicas: ISAGA en el recién nacido, Western blot y la técnica de Avidez IgG a la madre y el recién nacido.

Como se puede apreciar en la tabla 15 los 4 casos fueron confirmados de toxoplasmosis congénita, mediante la técnica de Western blot .

Tabla 15: Prevalencia de anticuerpos IgM anti -*Toxoplasma gondii* en los recién nacidos según los hospitales

Recién nacidos (IgM)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	1	0,1%	2	0,2%	1	0,1%
Seronegativos	1438	99,9%	1250	99,8%	4092	99,1%
TOTAL	1439	100%	1252	100%	4093	100%

Determinación de IgG

Se puede observar que existe un 22,6% (481/2124) de recién nacidos con anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en los tres hospitales (tabla 16).

No existe diferencia entre las tasas de seropositivos para IgG anti-*Toxoplasma gondii* en cada hospital (p=0,5; Chi^2=1,26).

Tabla 16: Prevalencia de anticuerpos IgG anti -*Toxoplasma gondii* según Hospital

Anticuerpo (IgG)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	172	24,0%	121	22,6%	188	21,6%
Seronegativos	546	76,0%	414	77,4%	683	78,4%
TOTAL	718	100%	535	100%	871	100%

P= 0,5

Efecto de las características de las madres en estudio sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Para el análisis del efecto de las características de las madres sobre la tasa de seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*, se agruparon los datos comparables entre los 3 hospitales de estudio.

Se estudio el efecto de: la edad, número de gestaciones previas, número de partos, número de abortos, hijos nacidos vivos y nacidos muertos sobre la tasa de prevalencia de los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en las madres incluidas en este estudio.

Edad de la madre y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

En base a la edad promedio se conformaron dos grupos de edad: el primero conformado por las madres menores a 26 años y el segundo por madres mayores o iguales a 26 años.

Para evaluar el efecto de la edad materna sobre la seropositividad para la toxoplasmosis, se utilizó la prueba de Chi^2, donde se observó que no existe efecto de la edad de las madres sobre la seropositividad para IgG ($p=0,96$; $Chi^2=2,77$).

En la tabla 17 se aprecia que la proporción de madres seropositivas es equivalente en el grupo de madres menores a los 26 años y el grupo de las madres mayores a los 26 años de edad.

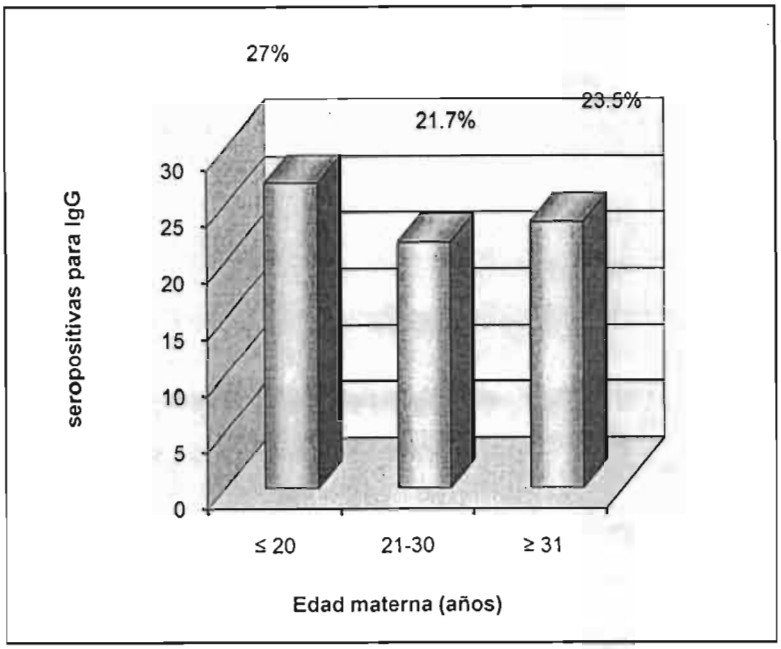
En la figura 1 se observa que no existe mayor seropositividad al avanzar la edad.

Tabla 17: Efecto de la edad de las madres sobre la presencia de anticuerpos IgG anti- *Toxoplasma gondii*

Madres	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	n°	%	n°	
≥ a 26 años	246	21,3%	909	0,96
< a 26 años	233	24,3%	724	(0,91-1,00)
TOTAL	**479**		**1633**	

RP = Razón de Prevalencias
p= 0,04

Figura 1: Efecto de la edad materna sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*



Número de gestaciones y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Se clasificó a esta variable en dos grupos: el primero conformado por madres primigestantes y el segundo conformado por madres multigestantes.

No existe efecto del número de gestaciones sobre la seropositividad de IgG anti-*Toxoplasma gondii* (p=0,45; Chi^2 =0,01).

En la tabla 18 se observa que la proporción de madres seropositivas es comparable en ambos grupos.

Tabla 18: Efecto del número de gestaciones sobre la seropositividad de IgG anti -*Toxoplasma gondii*

Madres	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	n°	%	n°	
Primigestantes	147	22,8%	498	1,00
Multigestantes	328	23,0%	1098	(0,95-1,05)
TOTAL	**475**		**1596**	

RP = Razón de Prevalencias
p= 0,45

Antecedentes de partos previos y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Para el análisis del efecto del antecedente de partos sobre la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*, se clasificó a esta variable en dos grupos: el primero conformado por madres que refirieron no haber tenido partos previos y el segundo por madres que refirieron haber tenido al menos un parto previo.

Mediante la prueba del chi^2 se observó que no existe efecto del número de partos sobre la seropositividad para IgG en la madre, esta asociación no es significativa (p=0,15; Chi^2=1,01). La razón de prevalencias para este análisis fue de 1,02 (0,97-1,07).

Dentro de la población de madres que refirió no haber presentado partos se observa un 21,8% de seropositivas para IgG y dentro la población de madres que refirió haber presentado al menos un parto previo tabla se observó un 23,7% de seropositivas tabla 19.

Tabla 19: Efecto de los antecedentes de partos previos sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Partos	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	N°	%	n°	
0 partos	178	21,8%	638	1,02
≥ a 1 parto	297	23,7%	955	(0,97-1,07)
TOTAL	**475**		**1593**	

RP = Razón de Prevalencias
P= 0,15

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y antecedentes de abortos

Se observa que no existe efecto de la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre la tasa de abortos referidos por las madres, esta asociación no es estadísticamente significativa (p=0,70; Chi^2=0,18).

En la tabla 20 se aprecia que la proporción de madres que refirieron haber presentado al menos un aborto es comparable en el grupo de madres seropositivas y seronegativas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 20: Efecto de la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre los antecedentes de abortos en madres con gestaciones previas

IgG para *T. gondii*	Madres con 1 o más abortos		Madres sin abortos	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	123	22,1%	131	1,08
Seronegativas	432	20,4%	544	(0,75-1,56)
TOTAL	**555**		**685**	

RP = Razón de Prevalencias
P= 0,70

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y antecedentes de hijos nacidos vivos y muertos

No existe efecto de la seropositividad de IgG anti-*Toxoplasma gondii* en las madres sobre los antecedentes de hijos nacidos muertos de madres con partos previos, esta asociación no es estadísticamente significativa (p=0,69; chi^2=0,16).

En la tabla 21 se observa que las proporción de madres con antecedentes de hijos nacidos muertos es comparable en el grupo de madres seropositivas y seronegativas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 21: Efecto de la presencia de IgG anti- *Toxoplasma gondii* con antecedentes de hijos nacidos vivos y muertos en las madres con gestaciones previas

IgG para *T. gondii*	Hijos nacidos muertos		Hijos nacidos vivos	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	3	2,2%	132	0,77
Seronegativas	12	2,9%	407	(0,22-2,70)
TOTAL	**15**		**539**	

RP = Razón de Prevalencias
p= 0,69

Efecto de la seropositividad de IgG para *Toxoplasma gondii* sobre las características del recién nacido

Se analizó el efecto de la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre: edad gestacional y el peso del recién nacido.

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y edad gestacional en el recién nacido

Fueron considerados como recién nacidos prematuros a todos los niños con una edad gestacional inferior a 37 semanas y a los recién nacidos a término con una edad gestacional superior o igual a 37 semanas.

No existe efecto de la seropositividad de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* de la madre sobre la tasa de prematuréz en el recién, esta asociación no es estadísticamente significativa (p=0,61; Chi^2=0,26).

Se observa en la tabla 22 que la proporción de recién nacidos prematuros es equivalente en el grupo de las madres seronegativas y seropositivas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 22: Efecto de la seropositividad para IgG sobre la tasa de prematuréz en el Recién nacido

IgG para *T. gondii*	Niños prematuros < a 37 semanas		Niños a término ≥ a 37 semanas	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	8	4,1%	189	0,82
Seronegativas	32	4,9%	616	(0,38-1,75)
TOTAL	**40**		**805**	

P=0,61

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y bajo peso en el recién nacido

Se consideró como bajo peso al nacer un valor inferior a los 2500 gramos en el recién nacido.

Se observa que no existe efecto de la seropositividad para IgG anti-*toxoplasma gondii* en la madre sobre la tasa de bajo peso del recién nacido (p= 0,52; Chi^2=0,41).

En la tabla 23 se observa que la proporción de recién nacidos con bajo peso nacidos de madres seropositivas es de 5,6% y la proporción de recién nacidos de madres seronegativas es de 4,5%.

Tabla 23: Efecto de la seropositividad para IgG sobre el bajo peso del Recién nacido

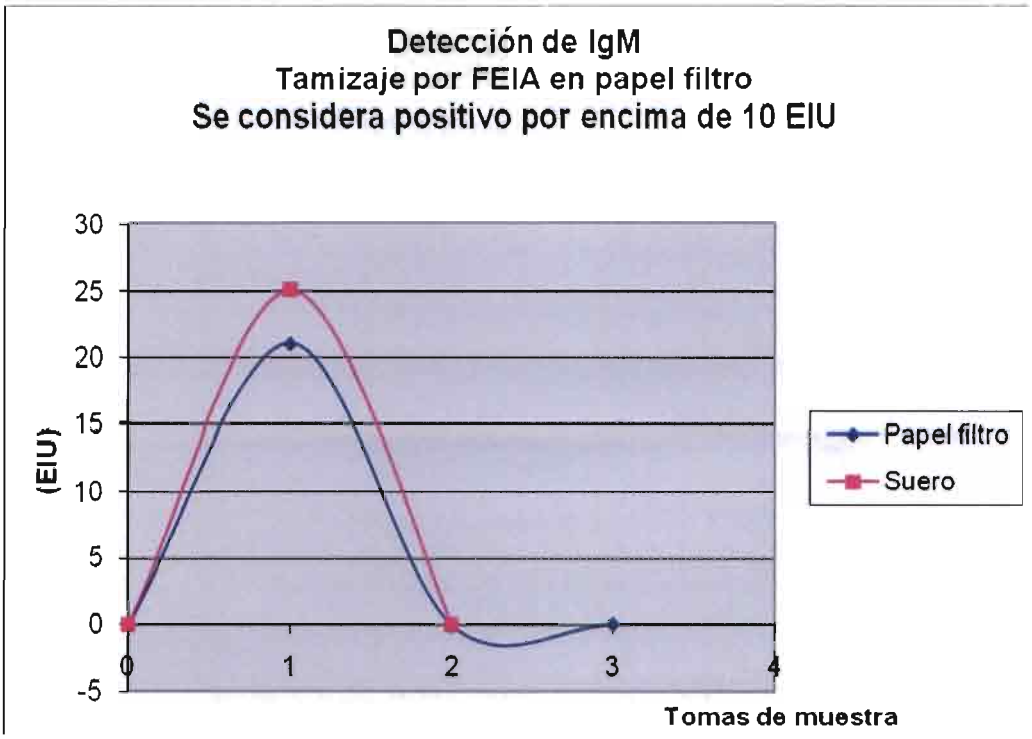
IgG para *T. gondii*	Niños con bajo peso < a 2 500 g		Niños con peso	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	11	5,6%	186	1,24
Seronegativas	29	4,5%	619	(0,63-2,45)
TOTAL	**40**		**805**	

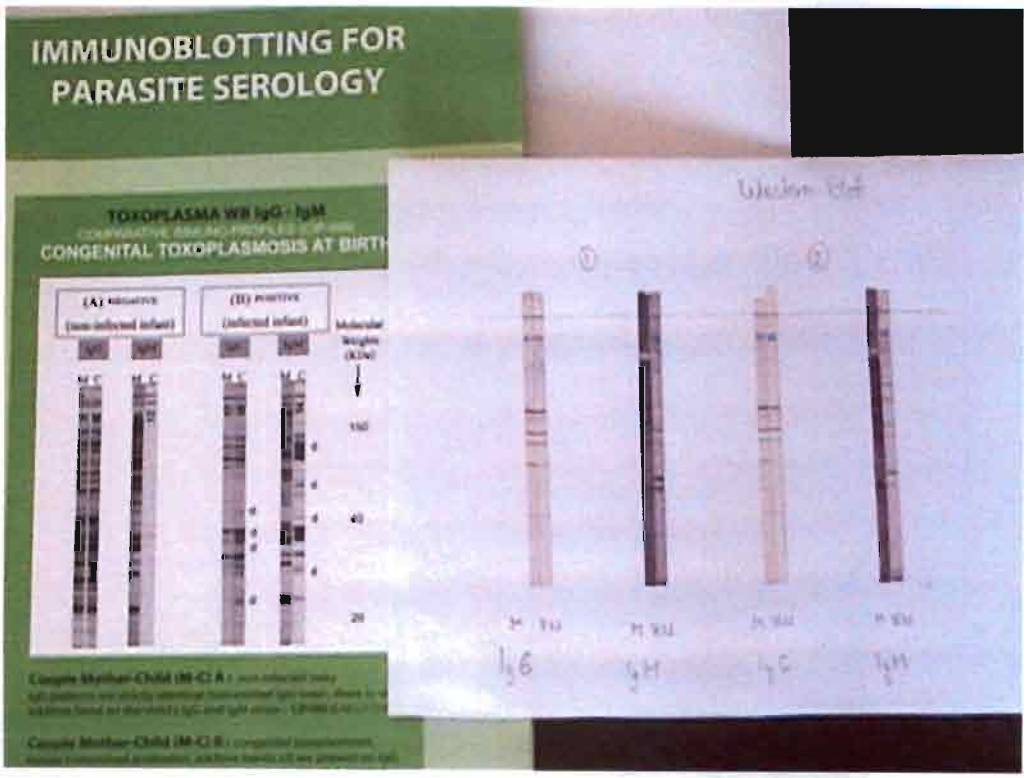
RP = Razón de Prevalencias
P= 0,52

Características de los casos congénitos de Toxoplasmosis

En los cuatro casos confirmados se pudo observar:

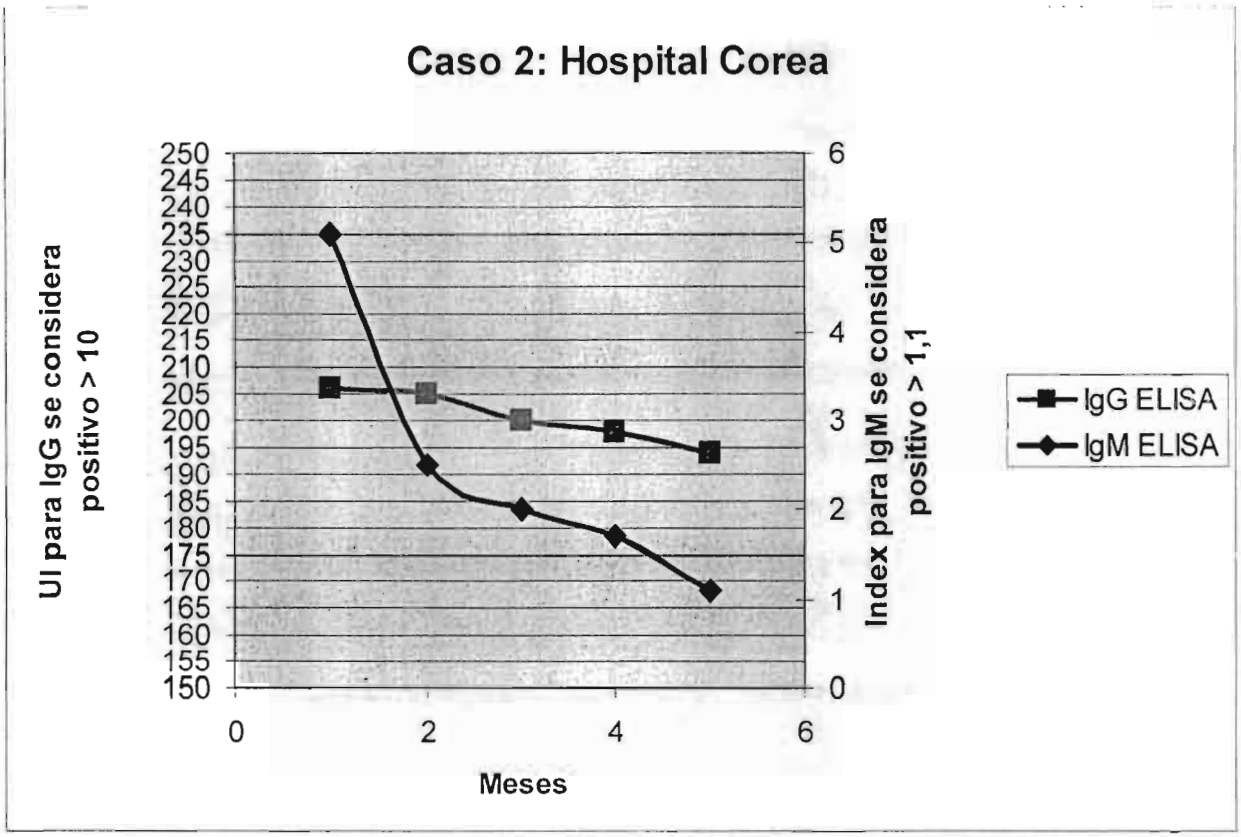
Caso 1 Hospital La Paz: Peso de 3 000 gramos, edad gestacional de 39 semanas.

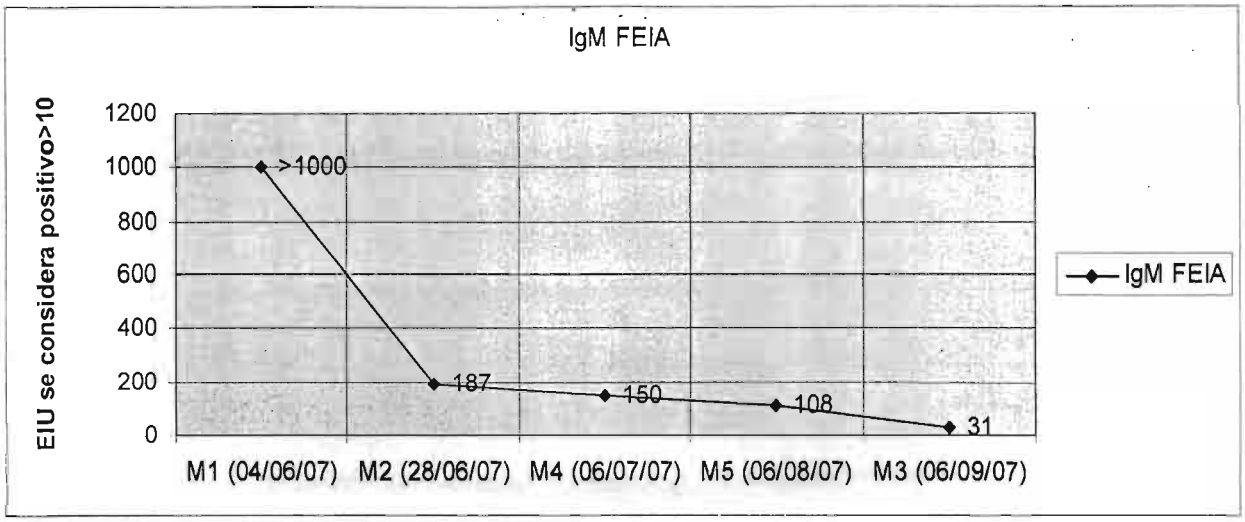




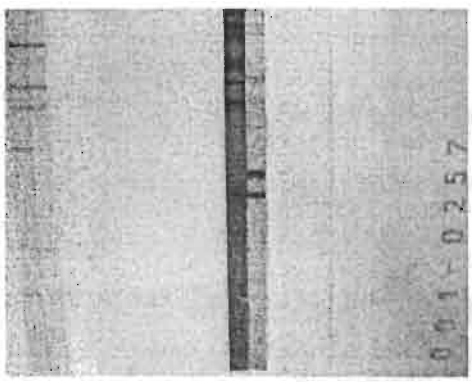
Caso 2 Hospital Corea: Peso de 2 500 gramos, edad gestacional de 36 semanas, en el examen físico presentó ictericia neonatal.

CASO 2			
RECIEN NACIDO			
IgM FEIA (Papel)	M1 (04/06/07) 1.16×10^{37} EIU	M2 (28/06/07) 187 EIU	M3 (06/09/07) 31 EIU
IgM Diasorin (Suero)	M1 (28/06/07) 5.1 (Indice)	M2 (23/07/07) 2.5 (Indice)	
IgG (Suero)	M1 (28/06/07) 206 UI	M2 (23/07/07) 205 UI	M3 (06/09/07) 194 UI
Western blot	M1 (28/06/07) Presencia de bandas		

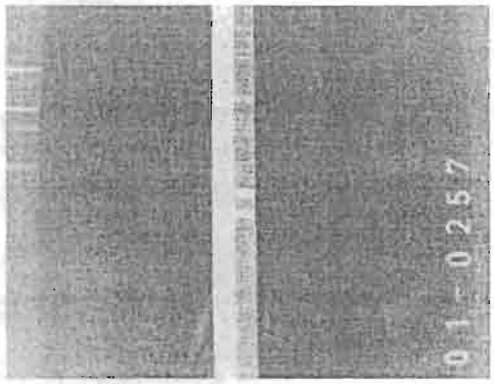




Confirmacion por Western Blot Madre- Recién Nacido



Perfil : IgG Izq-IgM Der



Perfiles por LabImage

Caso 3 Hospital Corea: Peso de 3 200 gramos, edad gestacional de 36 semanas,

- Seguimiento IgG (ELISA-DSL)

Madre: UI=381 (positivo)

RN1: UI=328

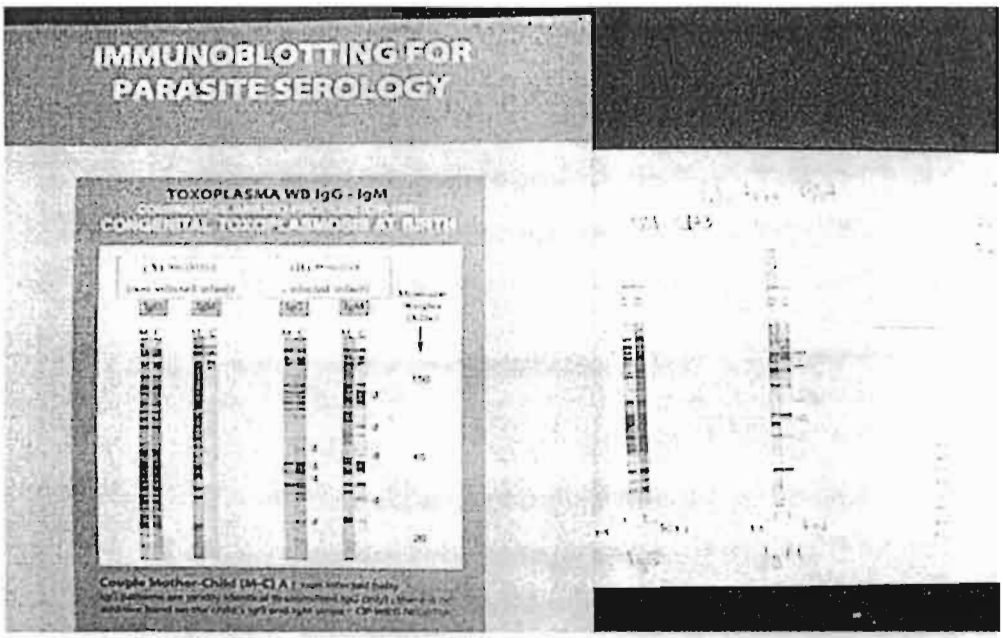
RN2: UI=334

- Determinación en suero de IgM por inmunoaglutinación (ISAGA)

RN: Indice=10 (positivo)

- Comparación de perfiles de IgG e IgM Madre - RN (Western Blot)

Presencia de bandas complementarias en Tira IgM RN



Caso 4 Hospital Materno Infantil: Después del primer tamizaje, la madre y el niño se fueron al área rural (Nor Yungas) sin poder realizar las pruebas confirmatorias.

BIBLIOGRAFÍA

Boyer K.M. *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am. J Obstet Gynecol* **2005**; 192: 564-571.

Breugelmans M. *et al.* Prevention of toxoplasmosis during pregnancy - an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* **2004**; 32: 211-214.

Buffolano W. *et al.* Delayed maturation of IgG avidity in congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23: 825-830.

Camargo Neto E. *et al.* High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int. J Epidemiol* **2000**; 29: 941-947.

Carvalheiro C.G. *et al.* Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* **2005**; 133: 485-491.

Cook A.J.C. *et al.* Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* **2000**; 231: 142-147.

Couvreur J. *et al.* A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0-to-11-month-old infants detected prospectively. *Ann Pediatr (Paris)* **1984**; 31: 815-819.

Dunn D. *et al.* Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* **1999**; 353: 1829-1833.

Eaton R.B. *et al.* Multicentric evaluation of a fluorometric enzyme immunocapture assay to detect *Toxoplasma*-specific immunoglobulin M in dried blood filter paper specimens from newborns. *J Clin Microbiol* **1996**; 34: 3147-3150.

European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* **2003**; 110: 112-120.

Evengard B. *et al.* Low incidence of *Toxoplasma* infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* **2001**; 127: 121-127.

Flori P. *et al.* Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**; 11: 669-674.

Foulon W. *et al.* Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am. J Obstet Gynecol* **1999**; 180: 410-415.

Gallego-Marin C. *et al.* Clinical validation of a Western Blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindio) Colombia. *J Trop Ped* **2005**; 52: 107-112.

Gilbert R. & Stanford M. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophtalmol* **2000**; 84: 224-226.

Gilbert R. *et al.* Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* **2001**; 127: 113-120.

Gilbert R. *et al.* Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int. J Epidemiol* **2001**; 30: 1303-1308.

Gilbert R. & Peckham C. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* **2002**; 9: 135-141.

Gras L. *et al.* Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int. J Epidemiol* **2001**; 30: 1309-1313.

Gras L. *et al.* Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* **2004**; 132: 541-548.

Gras L. *et al.* Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* **2005**; 94: 1721-1731.

Guerina N.G. *et al.* Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* **1994**; 330: 1858-1863.

Jara M. *et al.* Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* **2001**; 20: 1132-1135.

Jenum P.A. *et al.* Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G Avidity. *J Clin Microbiol* **1997**; 35: 1972-1977.

Jones J.L. *et al. Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* **2003**; 9: 1371-1374.

Kapperud G. *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* **1996**; 144: 405-412.

Kim K. Time to screen for congenital toxoplasmosis? *Clin Infect Dis* **2006**; 42: 1395-1397.

Koppe J.G. *et al.* Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* **1986**; 1: 254-256.

Lebech M. *et al.* Classification and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1996**; 15: 799-805.

Lebech M. *et al.* Feasibility of neonatal screening for *Toxoplasma* infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* **1999**; 353:1834-1837.

Liesenfeld O. *Et al.* Effect of testing for IgG avidy in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* **2001**; 183: 1248-1253.

McLeod R. *et al.* Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study. *Clin Infect Dis* **2006**; 42: 1383-1394.

Mozzatto L. & Soibelmann R. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med. trop. S Paulo* **2003**; 45: 147-151.

Paul M. *et al.* Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr*

Infect Dis J 2000; 19: 30-36.

Paul M. *et al.* Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznan region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1912-1916.

Pelloux H. *et al.* A second European collaborative study on polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii,* involving 15 teams. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 165: 231-237.

Petersen E. & Eaton R.B. Control of congenital infection with *Toxoplasma gondii* by neonatal screening based on detection of specific immunoglobulin M antibodies eluted from phenylketonuria filter-paper blood-spot samples. *Acta Paediatr* 1999; 432: 36-39.

Peyron F. *et al.* Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane database of systematic reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD0011684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684.

Reis M.M. *et al. Toxoplasma*-IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med. trop. S Paulo* 2006; 48: 93-98.

Remington J.S. *et al.* Toxoplasmosis. In: Remington J.S., Klein J.O. *Infectious diseases of the fetus and newborn.* 6th ed. Pennsylvania: Elsevier & Saunders, 2006: 947-1091.

Rilling V. *et al.* Evaluation of a commercial IgG/IgM Western Blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 174-180.

Roberts A. *et al.* Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 467-474.

Romand S. *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296-300.

Signorell L.L. *et al.* Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in Northwestern Switzerland, 1982-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 123-128.

Teixeira P.V. *et al.* Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35: 1-6.

Thiebaut R. *et al.* Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 3-9.

Tissot Dupont D. *et al.* Usefulness of Western Blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 122-125.

Vela-Amieva M. *et al.* Short report: neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 142-144.

Villena I. *et al.* Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 295-300.

Wallon M. *et al.* Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999; 158: 645-649.

Wallon M. *et al.* Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1511-1514.

Wallon M. *et al.* Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* **2004**; 113: 1567-1572.

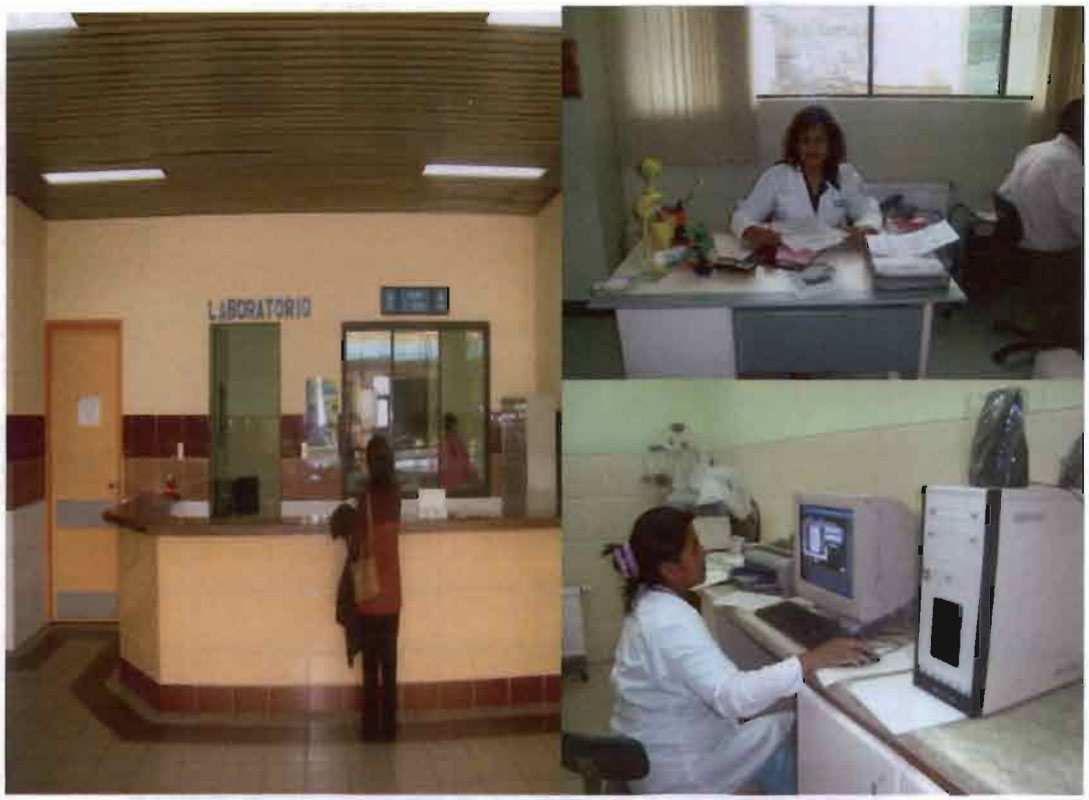
Wilson C.B. *et al.* Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatr* **1980**; 66: 767-774.

ANEXOS

HOSPITAL MATERNO INFANTIL

TOMA DE MUESTRA Y CAPACITACIÓN

APOYO DEL LABORATORIO DEL HOSPITAL



APOYO DE TRABAJO SOCIAL

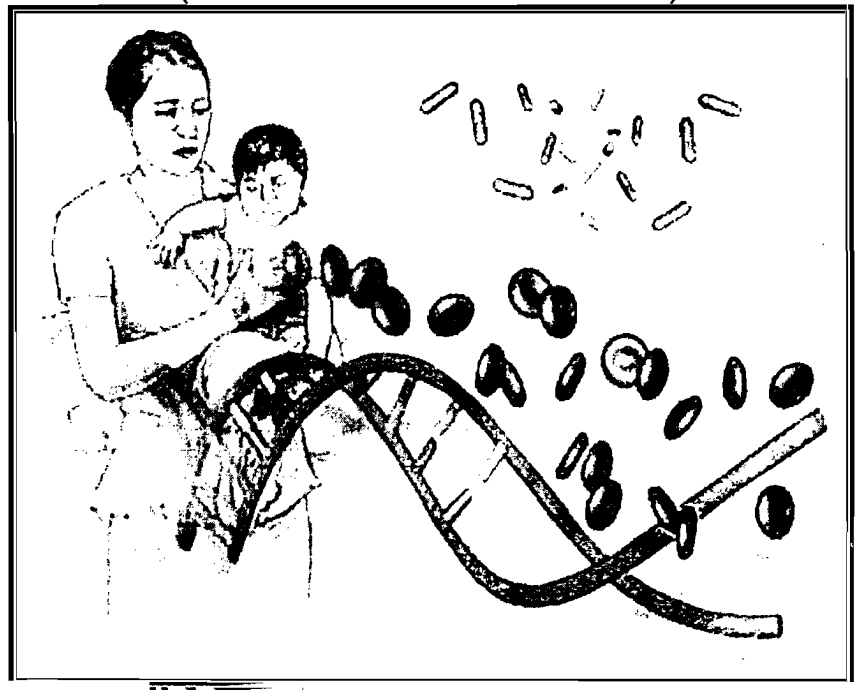
MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD
UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES
PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS
COMPONENTE INVESTIGACION FICHA N°8

INFORME FINAL

Optimización y validación del tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénita

(Noviembre 2006 - Diciembre 2008)



IRD
Institut de recherche pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE:
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN "SALUD DE LA MADRE Y DEL NIÑO"

LA PAZ - BOLIVIA
AÑO 2008

1.2. Título

"Optimización y validación del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita"

(Octubre 2006 – Diciembre 2008)

2. Tipo de estudio clínico

Se refiere a una especialidad farmacéutica en condiciones de uso diferentes a las de su autorización. Propuesta de cambio de posología.

3. Descripción de los productos en estudio

La denominación genérica del producto propuesto en este protocolo es benznidazol, su nombre comercial es Radanil®, fabricado en Brasil.

Envase de 100 comprimidos ranurados, con 100 mg de benznidazol en cada uno, fabricado por productos Roche Q.F.S.A. Estr. Dos Bandeirantes, 2020, Río de Janeiro, Brasil.

Como características organolépticas presenta: color blanco, de sabor amargo, sin olor.

4. Datos relativos al promotor

Jean Vacher - IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
Representante del IRD en Bolivia
Av. Hernando Siles 5290, La Paz, Bolivia.
Teléfono: 591 – 2 - 2 22 19 01
Fax: 591 – 2 - 2124108.
CP 9214

5. Director técnico responsable de la elaboración / Control de las muestras

Dominique Schneider
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
La Paz, Bolivia
Teléfono: 591 – 2 - 2 22 19 01

dschneider@club-internet.fr

6. Monitor

Jean Philippe Chippaux

Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

CP 9214, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2- 2 22 19 01

chippaux@ird.fr

7. Datos de los investigadores del estudio.

7.1. Investigadores principales:

Jean-Philippe Chippaux (Investigador principal)

Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

CP 9214, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

José Santalla (Responsable de Chagas)

Laboratorio de Parasitología

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia.

Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

7.2. Co-investigadores:

Alejandra Salas Clavijo

Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"

IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)

La Paz, Bolivia

asalcla@yahoo.es

Dominique Schneider
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
La Paz, Bolivia
dschneider@club-internet.fr

Jorge René Postigo
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
La Paz, Bolivia
jorgepostigo2003@ yaho.com

Mario Romero
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
La Paz, Bolivia

Tatiana Rios
Laboratorio de Parasitología
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia.
Teléfono: 591 - 2 - 2 22 19 01

7.3. Colaboradores:

Dr. Luís Oreste Arnéz Aponte
Director Hospital Municipal Maternológico "Dr. Percy Boland Rodriguez"
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Dr. Juan Carlos Cabrera Méndez

Cardiólogo, Hospital Municipal Maternológico "Dr. Percy Boland Rodriguez"
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

Dr. Edwin Roman
Pediatra, Hospital Municipal Maternológico "Dr. Percy Boland Rodriguez"
Santa Cruz de la Sierra, Bolivia

8. Centros en que se realizará el estudio

Hospital Municipal de la Mujer "Dr. Percy Boland Rodriguez" Hospital Universitario, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Hospital Municipal francés, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

Hospital Obrero N° 3, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

9. Duración prevista del estudio

La duración prevista del estudio será de 17 meses.

IV. Justificación y Objetivos

1. Generalidades

La enfermedad de Chagas (Trypanosomiasis americana) es una enfermedad parasitaria causada por el *Trypanosoma cruzi,* la cual se observa en regiones tropicales de Centro y Sud América.

La región endémica y la población expuesta, se definen por la presencia del vector. Se distribuye desde el sur de Estados Unidos de Norte América, hasta el sur de Argentina. La Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que 16 a 18 millones de personas estarían ya infectadas en las zonas endémicas de América Latina y la mitad de estas, serían mujeres que podrían eventualmente transmitir la enfermedad a través de la vía

congénita. El riesgo de infección se encuentra fuertemente asociado a las condiciones socio - económicas que prevalecen en estas regiones (WHO, 1991).

1.1. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Bolivia

La enfermedad de Chagas representa un verdadero problema de salud pública en Bolivia, ya que el 60% del territorio nacional es considerado como zona geográfica endémica a causa de la presencia del vector, comprendida entre 300 y 3500 m.s.n.m.

En Bolivia fueron descritas ocho especies de Triatomas, pero *Triatoma infestans* es el responsable del 80% de los casos de transmisión vectorial. La seroprevalencia estimada para la población total del país fue de 40%, siendo las poblaciones pobres, sin educación y con insuficientes condiciones higiénicas de vida, las más afectadas (Azogue, 1993; Ministerio de Salud y Previsión Social, 1998 - 2002; Ministerio de Salud, 2004; WHO, 2004).

En cuanto a la economía, se estimó que la capacidad de trabajo manual se encuentra reducida en 25% durante el periodo sintomático de la fase crónica, lo que traduce una perdida económica de aproximadamente 210 dólares por año y por individuo, es decir, una pérdida de 105 000 años productivos con una perdida económica para el país de 39 millones de dólares (Ministerio de Salud y Previsión Social, 1998-2002).

De acuerdo con las acciones del Programa Nacional de Lucha Contra la Enfermedad de Chagas, los niveles de infestación vectorial fueron significativamente reducidos, gracias a las actividades de rociado y mejoramiento de viviendas. Durante los años 1999-2000, la tasa de infestación vectorial (viviendas infestadas) fue de 66% en las regiones endémicas y en el año 2004 los índices de presencia del vector fueron inferiores al 2%, dicha reducción se observó en todos los departamentos en los que se realizó esta intervención (Ministerio de Salud, 2004)

1.2. Transmisión congénita

La prevalencia materna y la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita no está bien definida en Bolivia, debido al escaso número de estudios realizados, a variaciones

regionales importantes y a la inexistencia o poca especificidad de síntomas clínicos (Torrico *et al.*, 2004).

La seroprevalencia materna en el país, fue estimada entre 19,9% y 54,2% (1985 y 2004), que posteriormente fue confirmada por nuestro estudio realizado entre los años 2003 a 2005, observándose que a pesar de ello, la tasa de transmisión vertical es relativamente constante de una zona a la otra (alrededor de 6%).

Con la disminución progresiva de la transmisión vectorial, las vías de transmisión transfusional y congénita toman importancia, lo que modifica el patrón epidemiológico de la transmisión en regiones consideradas como endémicas, ya que de vectorial pasó a ser congénita y de rural pasó a ser urbana (Astorga *et al.*, 1982; Muñoz *et al.*, 1982; Astorga *et al.*, 1984; Streiger *et al.*, 1995; Boggio, 1997; Cassab *et al.*, 1999; García *et al.*, 2001; Barbieri *et al.*, 2003;).

Por lo tanto la transmisión congénita constituye un problema importante en la epidemiología de la enfermedad en general, ya que representa una fuente continua de nuevos casos cada año en los países de América Latina a pesar del eficaz control vectorial. La probabilidad de transmisión vertical es extremadamente variable entre países y áreas geográficas: siendo alrededor de 28% (Bittencourt, 1985; Blanco *et al.*, 1999; Nisida *et al.*, 1999; Blanco *et al.*, 2000). En nuestro estudio, observamos una tasa de incidencia de la enfermedad de Chagas congénita de 5%.

La incidencia de la enfermedad de Chagas congénita (frecuencia de nacimientos infectados) varía entre 10 y 40 por 1000 nacimientos en Bolivia (Jijena *et al.*, 2003; Torrico *et al.*, 2004). En comparación con otras patologías congénitamente transmisibles, la enfermedad de Chagas congénita continúa siendo la causa más frecuente de infección congénita.

1.3. Tratamiento y prevención de la enfermedad de Chagas congénita

Las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad tienen un costo elevado, además, de una administración compleja: el benznidazol, único medicamento utilizado en Bolivia, debe ser administrado en dos tomas diarias durante 60 días consecutivos.

La justificación de este complejo esquema de administración terapéutica, proviene de antiguos estudios, generalmente dirigidos al tratamiento de afecciones neoplásicas, (indicación inicial del benznidazol). La concentración necesaria para impedir el desarrollo del parásito en medios de cultivo es de 0,4 a 0,8 µg por ml y la concentración necesaria para eliminar al parásito es de 3 a 6 µg por ml (Richle et Raaflaub, 1980). Según estos mismos autores, la vida media de la molécula es de 14 horas en promedio. La administración de 2 a 4 $mg \cdot kg^{-1}$ por día permitiría conseguir la dosis terapéutica (Workman *et al.*, 1984). Estos resultados medidos en animales o personas adultas condujeron a posologías y modalidades de administración actualmente preconizadas por la OMS, siendo 5 a 7,5 $mg \cdot kg^{-1}$ repartidos en dos tomas diarias. Sin embargo, la complejidad que esta representa conduce a frecuentes abandonos del tratamiento, especialmente en los medios cuya calidad de vida es modesta y en quienes la prevalencia de la enfermedad es bastante elevada. Coura *et al.* (1997) mostraron que la dosis de 5 $mg \cdot kg^{-1}$ por día en dos tomas diarias resultó eficaz en adolescentes. Un estudio sobre el tratamiento de recién nacidos infectados fue realizado al final de los años 90 en Bolivia por Azogue (1999). El benznidazol administrado a la dosis de 10 $mg \cdot kg^{-1}$en dos tomas diarias, durante un mes había mostrado una excelente tolerancia y eficacia. Sosa-Estani *et al.* (1998) obtuvieron de la misma manera resultados satisfactorios en niños, con una sola administración cotidiana de 5 $mg \cdot kg^{-1}$.

En los recién nacidos, una dosis diaria única de 7,5 $mg \cdot kg^{-1}$ debería permitir mantener una concentración letal o al menos inhibitoria suficiente para las 24 horas de un día.
La presencia de efectos adversos, particularmente cutáneos, aumentan con la edad y llegan a ser máximos en la edad adulta. De una manera general, se considera que el riesgo de efectos adversos es aceptable en niños de menos de 15 años y puede hacerse difícilmente soportable más allá de los 30 años.

Estudios experimentales mostraron que los efectos adversos severos, particularmente polineuritis, encefalopatías o lesiones testiculares y ováricas, dependían de la dosis y se hacían evidentes cuando la posología era al menos 5 veces superior a la dosis preconizada, repetida durante varias semanas (Bernarcchi *et al.*, 1986; Vieira *et al.*, 1989; Flores-Vieira *et al.*, 1997a et b). Finalmente, Aguilar *et al.* (1987) mostraron que los fenómenos de activación de nitro reducción,

que son el origen de la toxicidad del benznidazol, se encontraron reducidos en ratones recién nacidos en relación a ratones adultos. Deduciendo así que el mejor periodo para realizar el tratamiento era inmediatamente después del nacimiento. Lo que concuerda con observaciones que indican eficacia del tratamiento en fase aguda, coincidiendo con la infección en recién nacidos (fase aguda de la enfermedad), en la cual, el tratamiento tiene mayor eficacia (Cançado, 2002).

Efectos adversos menos severos fueron también atribuidos al tratamiento. Estos aparecen una a dos semanas después del inicio del tratamiento y los más frecuentes son: erupciones cutáneas, prurito que se observa en alrededor del 30 y 15% respectivamente. Otras alteraciones (cefalea, epigastralgia, fiebre, nauseas, mialgia o astenia) aparecen en menos del 10 % de los sujetos. No existe ninguna prevención para estos efectos adversos y el tratamiento sintomático es la única medida recomendada (Sosa-Estani *et al.*, 2005).

2. Justificación

El promedio de la tasa de transmisión congénita (5%) conduce a una incidencia anual de 1 500 nacimientos infectados por 100 000 partos. Las variaciones geográficas conllevan probablemente a diferencias regionales importantes, pero se estima el número de recién nacidos infectados a más de 5 000 por año. Muy pocos de estos son tamizados y tratados. Sin embargo, se constata que 30% de estos, abandonan el tratamiento, a pesar de los esfuerzos realizados para persuadir a los padres de continuar el tratamiento de su niño e impedir la interrupción del mismo. Existe el riesgo de incremento de esta tasa, debido a la generalización del tamizaje e inadecuado tratamiento por falta de una vigilancia constante. Proponemos evaluar la factibilidad y eficacia de un protocolo menos complejo, basado en la frecuencia de abandonos posteriores al primer mes de tratamiento y a la irregularidad de las tomas. Por otro lado, el riesgo de transmisión congénita durante ulteriores embarazos tiene que ser tomado en cuenta, sobre todo en el caso de la joven mujer, riesgo que amerita el tratamiento de las madres jóvenes.

Actualmente se recomienda retrazar el tratamiento, debido a los posibles efectos adversos que podrían obligar a la madre a interrumpir el amamantamiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, esta postergación lleva a la ausencia de tratamiento. Por tanto, proponemos un ensayo

destinado a medir la frecuencia de los efectos adversos que conllevan a la interrupción del amamantamiento. Para minimizar los riesgos y responder a un riesgo máximo, es que solo las mujeres menores a 30 años serán incluidas. Es decir, se trata efectivamente de las mujeres en las cuales la incidencia de los efectos colaterales son *a priori* menores, además, la eventualidad de embarazos ulteriores es más elevada.

Finalmente esperamos que al haber sido sensibilizadas al tratamiento de la enfermedad de Chagas, ellas podrían asegurar de mejor manera a su bebe.

Es así que proponemos conducir dos intervenciones que permitirán precisar diversos aspectos indispensables para optimizar el control de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas y su tratamiento.

- Un ensayo clínico en recién nacidos infectados por *T. cruzi* tratados con benznidazol con el fin de optimizar el tratamiento en estos niños.
- Un ensayo de tratamiento simultaneo de madres y sus recién nacidos infectados, que complementará el objetivo antes mencionado.

Estos estudios contribuyen al interés de responder a los objetivos del Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias, investigación conducida por el INLASA.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general:

Optimizar y validar el tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénito, mediante un ensayo clínico controlado, en 3 Hospitales de la ciudad de Santa Cruz, de Noviembre 2006 a Diciembre 2007.

3.2. Objetivos secundarios:

Reducir e impedir la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas mediante la optimización del tratamiento.

Realizar un tamizaje serológico sistemático de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas.

Realizar un tamizaje parasitológico sistemático de la enfermedad de Chagas en recién nacidos de mujeres infectadas por *T. cruzi.*

Optimizar el tratamiento de recién nacidos infectados por *T. cruzi,* reduciendo la duración del tratamiento a la mitad del tiempo (de 2 meses a 1 mes) y administrando una única dosis diaria de 7,5 $mg \cdot kg^{-1}$ en lugar de dos tomas diarias de 5 $mg \cdot kg^{-1}$.

4. Referencias bibliográficas

Aguilar E, de Arranz CK, de Toranzo EG, Castro JA.- Liver microsomal benznidazole and nifurtimox nitroreductase activity in male rats of different age. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1987, **289**: 11-17.

Andrade AL de, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM.- Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*, 1996, **348** (9039): 1407-1413.

Astorga RL *et al.,* Estudio sobre enfermedad de Chagas congénita en zonas endémicas II, Maternidad de Ovalle – Valle del Limari (Chile). *Parasitol al Día*, 1984, **8**: 8-12.

Astorga RL, Thiermann E, Lorca MH, Muñoz PC del V, Gamboa, Atias AM.- Estudio sobre enfermedad de Chagas congénita en zonas endémicas-Maternidad de Vicuña Valle del Elqui (Chile). Proceedings of the 1 International Parasitology Symposium, 1982 Jun 20-22, Santiago de Chile: 259-264.

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**: 108-109.

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

Azogue E.- Women and congenital Chagas' disease in Santa Cruz, Bolivia: Epidemiological and sociocultural aspects. *Soc Sci Med*, 1993, **37**: 503-511.

Azogue EC.- Tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito con nifurtimox y benznidazol. Una experiencia en Santa Cruz, Bolivia. *Rev Inst Med Sucre*, 1999, **64**: 39-43.

Barbieri G, Ramirez E., Manzur R., Moran L, Loza L, Iglesias M, Alcorta M, Yachelini P.- Incidencia de transmisión de enfermedad de Chagas congénito en Santiago del Estero. Reporte de 4 años. *Rev Méd Chile*, 2003, **34**: 86-93.

Bernacchi AS, de Castro CR, de Toranzo EG, Castro JA- Effects of nifurtimox or benznidazole administration on rat testes: ultrastructural observations and biochemical studies. *Exp Mol Pathol*, 1986, **45**: 245-256.

Bittencourt AL, Barbosa HS, Rocha T, Sodré I, Sodré A.- Incidência do transmissão da doença de Chagas em partos prematurados na maternidade Tsylla Balbino (Salvador, Bahia). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 131-134.

Bittencourt AL, Barbosa HS.- A importancia do estudo do feto macerado para o diagnóstico da forma congênita da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 260-263.

Bittencourt AL, Barbosa HS.- Incidência do transmissão congênita da doença de Chagas em abortos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1972, **14**: 257-259.

Bittencourt *et al.*- Incidence of congenital Chagas disease in Bahia, Brazil. *J Trop Pediatr*, 1985, **31**: 242-248.

Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, Gürtler RE.- Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. *Trop Med Intern Health*, 2000, **3**: 293-301.

Blanco SB, Segura EL, Gürtler RE.- El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 1999, **59**: 138-142.

Boggie G.- Modelo de regresión logística aplicado a un estudio sobre enfermedad de Chagas. *Cad Saude publ*, 1997, **13**: 389-396.

Cançado JR.- Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 2002, **44**: 29-37.

Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W.- Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminary. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1997, **30**: 139-144.

Flores-Vieira CL, Antunes Barreira A.- Experimental benznidazole encephalopathy: I. Clinical-neurological alterations. *J Neurol Sci*, 1997, **150**: 3-11.

Flores-Vieira CL, Chimelli L, Franca Fernandes RM, Antunes Barreira A.- Experimental benznidazole encephalopathy: II. Electroencephalographic and morphological alterations. *J Neurol Sci*, 1997, **150**: 13-25.

Garcia AH, Bahamonde MIM, Verdugo SB, Correa JS, Pastene CO, Solari A, Tassara RO, Lorca MH.- Infección transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile. *Rev Méd Chile*, 2001, **123**: 143-7.

Jijena JM, Frias M, Reynols L, Rengel D, Ajata JP, Aguado N.- Chagas congénito en el hospital regional San Juan de Dios. *Meditar*, 2003, **8**: 2-7.

Ministerio de Salud y Previsión social. Programa para el control y la eliminación de la enfermedad de Chagas en Bolivia; La Paz, 1998.

Ministerio de Salud. Situación de Salud Bolivia 2004. http://www.sns.gov.bo/asis/ASIS%202004%20v62.pdf

Muñoz PC del V, Lorca MH, Thiermann E, Astorga BL, Atias AM, Pino S.- Transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi*-Investigación en la maternidad del Hospital San Juan de Dios, de Santiago. *Rev Chil Pediatr*, 1982, **53**: 22-27.

Nisida IVV, Amato Neto V, Braz LMA, Duarte MIS, Umezawa ES. A survey congenital Chagas' disease, Carried out at three health institutions in Sao Paulo city, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 1999, **41**: 305-311.

Richle RW, Raaflaub J.- Difference of effective antitrypanosomal dosages of benznidazole in mice and man. Chemotherapeutic and pharmacokinetic results. *Acta Trop*, 1980, **37**: 257-261.

Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C.- Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**: 526-529.

Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, Vigliano C, de Rissio AM, Segura EL.- Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina (B Aires)*, 2005, **65**: 85-86.

Streiger M, Fabbro D, del Barco M, Beltramino R, Bovero N.- Chagas congénito en la ciudad de Santa Fe. Diagnostico y tratamiento. *Medicina (B Aires)*, 1995, **55**: 125-132.

Toranzo EG de, Masana M, Castro JA.- Administration of benznidazole, a chemotherapeutic agent against Chagas disease, to pregnant rats. Covalent binding of reactive metabolites to fetal and maternal proteins. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1984, **272**: 17-23.

Torrico F, Alonso-Vega C, 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. *Am J Trop Med Hyg*, 2004, **70**: 201-209.

Vieira CL, Lamano-Carvalho TL, Favaretto AL, Valenca MM, Antunes-Rodrigues J, Barreira AA.- Testes alterations in pubertal benznidazole-treated rats. *Braz J Med Biol Res*, 1989, **22**: 695-698.

WHO- Control of Chagas' disease. First report. WHO Technical Report Series 1991; No. 811.

WHO- The Atlas of Heart Disease and Stroke 2004. http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf

Workman P, White RA, Walton MI, Owen LN, Twentyman PR.- Preclinical pharmacokinetics of benznidazole. *Br J Cancer*, 1984, **50**: 291-303.

V. Tipo de estudio clínico y diseño del mismo

1. Tipo de estudio

El presente estudio es un ensayo clínico de fase IV, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado.

Este ensayo clínico permitirá optimizar el tratamiento de los recién nacidos por el benznidazol, reduciendo la frecuencia de tomas por día, así como la duración a la mitad de tiempo del tratamiento. Se propone, tratar a la madre infectada, al mismo tiempo que su recién nacido, con el fin de mejorar la adhesión al tratamiento. Este ensayo nos permitiría por una parte, tratar a la madre para reducir el riesgo de transmisión congénita de *T. cruzi* en ulteriores embarazos y por otra parte, tratar al recién nacido que será beneficiado con mejores condiciones de tratamiento así como de un aporte suplementario de benznidazol a través de la leche materna.

1.1. Proceso de aleatorización

Se utilizará el método de aleatorización de la tabla de números al azar del programa Excel.

1.2. Tipo de control

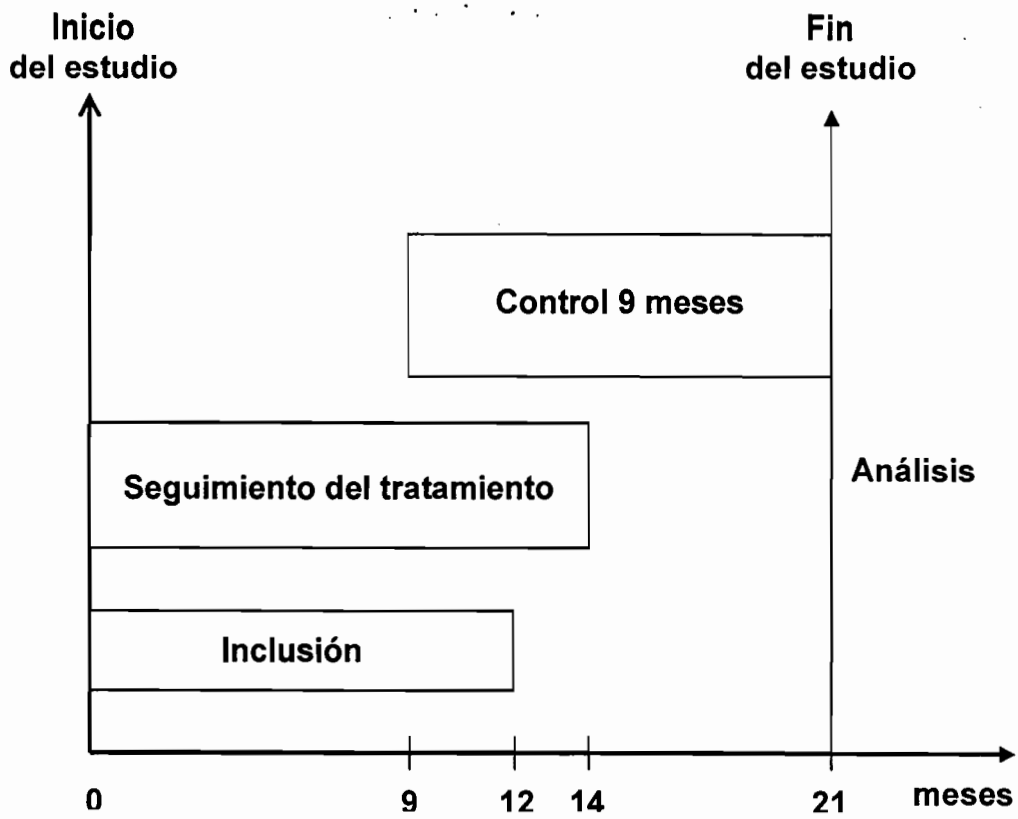
Los recién nacidos control, serán los niños que recibirán el tratamiento estándar ya establecido de 5 $mg \cdot kg^{-1}$ durante dos meses.

1.3. Técnicas de enmascaramiento

No se realizará doble ciego ni se utilizará placebo.

1.4. Período de seguimiento

El período de seguimiento clínico tendrá una extensión entre 9 ± 2 meses después de iniciado el tratamiento, según el grupo de estudio y la vigilancia de los grupos será idéntica durante toda la duración del ensayo.



Planificacíon del estudio

2. Diseño del estudio

El objetivo principal de este ensayo clínico es el de optimizar el tratamiento de los recién nacidos por el benznidazol, reduciendo la frecuencia de tomas por día, así como la duración a la mitad de tiempo del tratamiento. Se propone eventualmente, tratar a la madre infectada, al mismo tiempo que su recién nacido, con el fin de mejorar la adhesión

al tratamiento. Este ensayo nos permitiría por una parte, tratar a la madre para reducir el riesgo de transmisión congénita de *T. cruzi* en ulteriores embarazos y por otra parte, tratar al recién nacido que será beneficiado con mejores condiciones de tratamiento así como de un aporte suplementario de benznidazol a través de la leche materna.

VI. Análisis estadístico

Se realizará un análisis paramétrico para los criterios de decisión, mediante una comparación de promedios a través de la prueba de chi2.

El análisis de la adhesión, consistirá en un modelo de Cox, considerando a las personas que no siguieron el tratamiento correctamente.

Se introducirá los datos en el programa Excel y serán transferidos al programa STATA, versión 8 para su procesamiento y análisis.

Dicho análisis será realizado en la UR 010 del IRD.

VII. Selección de sujetos

1. Lugar de estudio

Escogimos al Instituto Municipal Maternológico "Dr. Percy Boland Rodriguez", Hospital Municipal Francés y Hospital N°3 de la Caja Nacional de Salud, de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, ubicada al este de Bolivia que cuenta con 800 000 habitantes. El promedio de partos en éstas maternidades es de alrededor de 12 000 por año y los controles prenatales se realizan en más de 6 500 mujeres por año de las cuales 85% consultan antes del 5to mes. Esta maternidad urbana esta bien equipada y la organización del servicio prenatal, permite realizar todas las pruebas que requerimos.

En la región de Santa Cruz, la prevalencia de la enfermedad de Chagas evaluada en mujeres de edad fértil, mediante una sola prueba serológica, mostró valores de 54% en los años 80 (Azogue & Darras, 1991), ésta probablemente ha disminuido, al momento, la estimamos en 30%, lo que nos permite esperar alrededor de 3500 mujeres tamizadas serológicamente positivas durante su embarazo y/o al momento del parto. Una encuesta realizada en Percy Boland en 1979-1980 había mostrado que la prevalecía de la infección chagásica fue de 51% en las madres conduciendo a una prevalecía de la transmisión congénita de 6,3% (Azogue et al., 1985). Los mismos autores

mostraron, además, que la tasa de transmisión congénita fue significativamente superior en los recién nacidos con menos de 2000 g. Con una tasa mínima de transmisión congénita cercana al valor de 5%, pensamos reclutar alrededor de 180 recién nacidos infectados cada año.

2. Reclutamiento de los recién nacidos

El tamizaje de las madres infectadas por *T. cruzi* se realizará al momento del parto, mediante una única prueba (Chagas Stat-Pak®). La confirmación de la prueba será efectuada con la ayuda de una segunda prueba inmunológica de naturaleza y principios diferentes por el laboratorio de maternidad (HAI o ELISA). En los hijos de madres infectadas por *T. cruzi,* se realizará una búsqueda extemporánea de parásitos circulantes con la ayuda de 4 tubos de hematocrito. En caso de positividad, este niño será incluido en el ensayo y tratado con benznidazol. Se realizará también, una toma de muestra de sangre para efectuar una prueba de ELISA de tercera generación que será analizada ulteriormente en el laboratorio de Parasitología-INLASA La Paz.

2.1. Criterio de inclusión:

- Niño nacido de madre serológicamente positiva para *T. cruzi* y parasitológicamente positivo.
- Madres de niños parasitológicamente positivos y menores de 30 años, para el primer grupo de estudio.

2.2. Criterios de exclusión:

- Rechazo de participación.
- Niño con malformación severa o en estado general deficiente.
- Contraindicación por el pediatra o neonatólogo.
- Madres de niños parasitológicamente positivos y mayores de 30 años o con contraindicación por el cardiólogo.

3. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Chagas

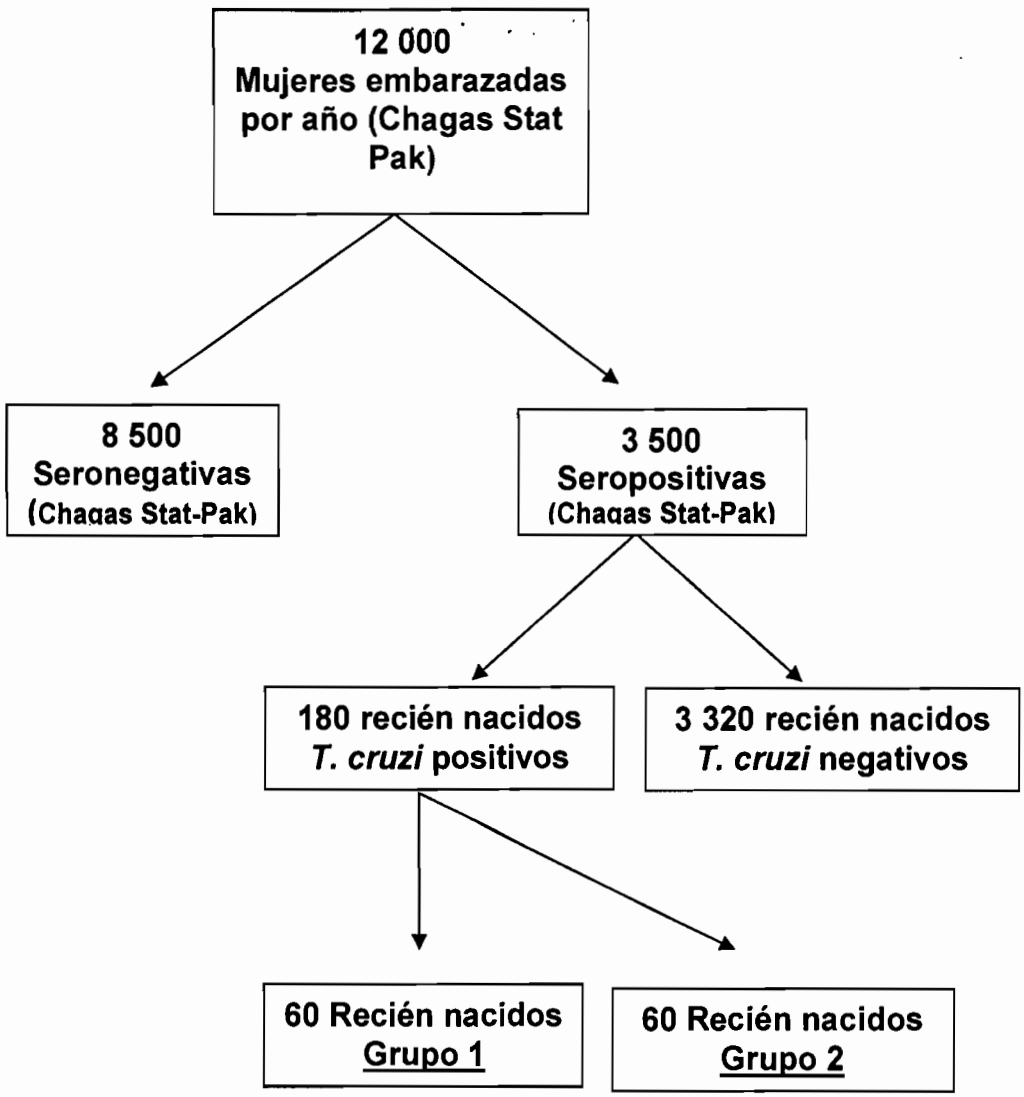
Se considerará como enfermo de Chagas congénito a todo recién nacido que presentara *T. cruzi* circulante.

Se considerará como enferma de Chagas, a toda mujer serológicamente positiva.

4. Sujetos previstos

El control de la eficacia necesitaría un efectivo muy importante. En 17 meses de reclutamiento, sería posible detectar en el mejor de los casos, tan solo una diferencia del orden de 7% (93% *versus* 100%). Esta es la razón por la cual, este criterio no interviene directamente en la decisión.

Para evaluar la adhesión, observamos que con un riesgo $\alpha = 0,05$ y riesgo $ß = 0,30$ el efectivo requerido en cada uno de los grupos es de 60 sujetos, lo cual es realizable en 1 año.



Efectivos y constitución de grupos

5. Criterios de retirada y análisis de las retiradas y abandonos

5.1 Sujetos retirados del estudio

Será retenido como criterio de retirada del estudio a aquellos niños (eventualmente la madre) que no tomaran correctamente su dosis diaria de benznidazol, es decir esta administración no deberá ser interrumpida durante 30 o 60 días consecutivos (según grupo de estudio).

No será tolerada una interrupción superior a 2 días consecutivos, ni más de 3 días de interrupción a lo largo del mes.

5.2. Análisis de las pérdidas postrandomización (retiradas y abandonos)

El análisis estadístico comprobará que los sujetos perdidos de vista o retirados no difieren significativamente de los sujetos del estudio.

5.3. Tratamiento de las pérdidas prerrandomización.

Un análisis estadístico verificará que la población de madres que rechazaron su participación, no difieren significativamente de las incluidas en el estudio.

5.4. Duración del período de reclutamiento

Se examinará de manera exhaustiva todos los partos durante un año.

VIII Descripción del tratamiento

1. Descripción de las dosis

Los recién nacidos incluidos en el ensayo serán repartidos al azar en dos grupos:

- un primer grupo de recién nacidos recibirá benznidazol durante 2 meses, a una dosis de 5 $mg \cdot kg^{-1}$ diaria, dividida en dos tomas;

- un segundo grupo de recién nacidos será tratado por benznidazol durante 1 mes con una sola toma diaria de 7,5 $mg \cdot kg^{-1}$. Esta dosis permite una concentración suficiente durante 24 hrs. (la vida media del benznidazol es de aproximadamente 12 hrs.).

2. Presentación del benznidazol (Radanil®)

Debido a la única presentación del benznidazol (Radanil®), comprimidos de 100mg, nos proponemos reacondicionar el medicamento en cápsulas de color diferente correspondientes a concentraciones de benznidazol precisas:

Cápsula	Concentración benznidazol
A	8mg
B	10mg
C	13mg
D	15mg

Este reacondicionamiento nos permitirá la cobertura de todas las posologías necesarias para nuestro estudio y será realizado por una empresa farmacéutica con experiencia galénica.

El tratamiento de las madres se realizará con la forma galénica original.

3. Valoración del cumplimiento

Se realizarán visitas domiciliarias semanales, en las cuales se pesará a los niños para la modificación de la dosis según el peso alcanzado por cada niño. Además se realizaran visitas a requerimiento.

IX. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

Al inicio del estudio, se realizará una difusión con conferencias audiovisuales al presonal en general y por turnos al personal involucrado (médicos pediatras, enfermeras y personal de laboratorio).

Al momento de la primera entrega del tratamiento a domicilio, el médico encargado informará oralmente y por escrito (anexo 2) tanto a la madre como a la familia del niño, acerca de la enfermedad de Chagas (formas de transmisión, síntomas, consecuencias, así como toma de muestra, tratamiento instaurado por el proyecto y beneficios en la salud del niño y de la madre) con la ayuda de un rotafolio.

Al momento del nacimiento, al término del primer y segundo mes, una búsqueda de parásitos será efectuada en la sangre periférica de todos los niños por microhematocrito. Una extracción de

sangre será procesada para la realización de una búsqueda de parásitos circulantes y la realización de una prueba de ELISA (WIENER®) de tercera generación.

Al 9 ± 2 meses, será realizada la última extracción de sangre en el niño para el test inmunológico ELISA (WIENER®) de tercera generación, para confirmar la curación.

En las madres tratadas al mismo tiempo que su niño, las extracciones serían efectuadas al mismo momento incluida la de 9 ± 2 meses para el test inmunológico ELISA (WIENER®) de tercera generación para confirmar la curación en el niño y la bajada significativa del título en la madre.

1. Variables de evaluación

Se evaluará en el estudio:

1.1. Eficacia

En ambos tratamientos (30 días *versus* 60 días), esperamos una eficacia de 100%, la cual será evaluada por la titulación serológica a los 9 ± 2 meses.

1.2. Adhesión

Según el Programa Nacional, y los diversos equipos que tratan los recién nacidos (como la nuestra que hizo un seguimiento del tratamiento del recién nacido infectado en Caraparí y en Yacuiba), la adhesión al tratamiento de 2 meses es del 70% en el mejor de los casos ambulatorios y del 85% en los programas de investigación al final del primer mes. Nuestra meta es de lograr una adhesión del 90% para un tratamiento de 30 días comparada con una adhesión de 75% para un tratamiento de 60 días.

1.3. Criterios de decisión

Serán retenidos tres criterios:

- el criterio principal se referirá a la adhesión al tratamiento y consistirá en verificar que los recién nacidos tomen correctamente su dosis diaria de benznidazol sin interrupción durante 30 o

60 días consecutivos (no será tolerado una interrupción superior a 2 días consecutivos, ni más de 3 días de interrupción a lo largo del mes); siendo requerida al menos una adhesión de 90%;

- el criterio secundario será la eficacia del tratamiento en los recién nacido, que será verificada, por una parte, mediante la desaparición de la parasitemia al primer y segundo mes y por otra parte por la negativización de la serología que será efectuada al 9 ± 2 meses;

- el tercer criterio será la reducción del título serológico entre 1, 2, y 9 ± 2 meses en el niño, lo que permitirá apreciar de mejor manera, el impacto del tratamiento.

2. Desarrollo del estudio

2.1 Seguimiento del tratamiento

El tratamiento completo será otorgado, por los médicos del ensayo. La vigilancia de las tomas, será efectuada a domicilio y al menos una vez por semana por los médicos; este mismo estará encargado de verificar el número de comprimidos restantes en el envase al momento de su visita.

Para el grupo que recibe el tratamiento de 2 meses una nueva entrega de medicamento por un mes será otorgado a la madre y la vigilancia se proseguirá en este segundo grupo de la misma manera que durante el mes precedente.

Una nueva entrega de medicamento para el mes siguiente será otorgada a ella y la vigilancia se proseguirá de la misma manera que durante el mes precedente.

Visitas domiciliarias serán efectuadas para confirmar la ausencia del triatomino.

Los ensayos inmunoenzimáticos "ELISA" serán todos realizados al mismo tiempo al final del estudio. En caso de fracaso del tratamiento, los niños infectados serán denunciados al Programa Nacional de Lucha Contra la Enfermedad de Chagas, con el fin de que reinicie el tratamiento.

Mil muestras de las madres serán utilizadas para la validación del test inmunocromatográfico Chagas Stat-Pak® en sangre total, como se establece en el protocolo del estudio realizado conjuntamente con Médicos Sin Fronteras Bolivia (MSF).

2.2. Métodos diagnósticos

Se utilizará para la evaluación, métodos parasitológico directo (Microhematocrito), métodos serológicos: Chagas-Stat-Pak® Chembio y ELISA Wiener® recombinante.

2.2.1. Microhematocrito: Permite usar pequeños volúmenes de sangre en tubos capilares heparinizados y centrifugarlos (12000 r.p.m.) durante 5 minutos. El parásito será detectado al microscopio (ocular 10x, objetivos 10x) por su movimiento característico en la interfase eritrocito / plasma.

2.2.2. Chagas-Stat-Pak® Chembio:

Es una técnica Inmunocromatográfica, antígenos recombinantes usando sangre total o plasma que da un resultado extemporáneo.

2.2.3. ELISA Wiener Tercera generación

Es una técnica inmunoenzimática, antígenos recombinantes solubles de *T. cruzi* que permite establecer una cinética de la tasa de anticuerpos.

X. Reacciones adversas

Los efectos adversos serán investigados y registrados durante toda la duración del tratamiento (erupción, vómitos, diarrea, llanto inconsolable, insomnio, agitación) y serán tratados sintomáticamente. En caso de severidad particular no imputable a una fase aguda de la enfermedad de Chagas (pérdida de peso, deshidratación, otros) así como en los casos de oposición por parte de la madre, se suspenderá el tratamiento y podrá ser retomado ulteriormente con el respectivo consentimiento de los padres. En caso de aparición de efectos adversos severos en una madre tratada, sobre todo si conlleva a un riesgo de suspensión de amamantamiento, el tratamiento será suspendido y eventualmente retomado ulteriormente si la madre lo deseara.

XI. Aspectos éticos

El ensayo se desarrollara bajo las condiciones generales de las normas nacionales y de la declaración de Helsinki.

Todas las madres serán informadas oralmente y por escrito de las condiciones del estudio (anexos 1 a 6).

Esperamos un consentimiento firmado de las madres mayores de edad y del tutor en caso de madres menores, este será otorgado a la madre y se adjuntará una copia a la historia clínica. Todos los participantes tendrán conocimiento de su posible rechazo antes como durante el estudio.

La madre tendrá los números de teléfonos de los investigadores y podrá llamar en caso de necesidad. Ante la presencia de posibles efectos adversos o que implicaran gravedad, aseguramos que el niño será remitido al hospital para su atención especializada y los gastos serán cubiertos por el proyecto.

Los expedientes clínicos de los pacientes y demás datos originales serán manejados confidencialmente por el equipo de investigación y del hospital Percy Boland y se conservarán el máximo período de tiempo permitido.

Los resultados tanto de la madre como del recién nacido se mantendrán confidenciales y serán entregados a ellas mismas.

Todos los gastos, consultas médicas, análisis, tratamientos, transporte, comunicación telefónica, etc. Estarán a cargo del equipo de investigación.

El ensayo contará con el seguro formal cubierto por el IRD.

RESULTADOS

FICHA N° 8 CHAGAS:

Título General de la Ficha: Prevención de la enfermedad de Chagas congénito en el Municipio de Santa Cruz (ciudad de Santa cruz de la Sierra)

Título Técnico: Optimización y validación del tratamiento de la Enfermedad de Chagas Congénita

Estado de avance de la ficha programa Chagas Grandes Endemias (15 de febrero del 2008)

ANTECEDENTES:

Responsables de la ficha:

- Administrativo = Silvia Ramírez (INLASA)

-Técnicos = Jean-Philippe Chippaux (IRD)

José Antonio Santalla (INLASA)

La ficha programa Chagas Grandes Endemias comprende dos operaciones: la encuesta Caraparí (medio rural) y el ensayo clínico de Santa Cruz (medio urbano).

La evolución de la ficha programa, inicialmente prevista para desarrollarse en la municipalidad de Santa Cruz, está justificada por el atraso que se dio en el desembolso del financiamiento Grandes Endemias.

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar las consecuencias de la Enfermedad de Chagas durante el embarazo sobre la salud del recién nacido (prematuridad, peso al nacer, estado clínico, infección congénita) e identificar los factores de riesgo de transmisión congénita en el Hospital Percy Boland (Santa Cruz).

1. **Santa Cruz**

Este estudio comprende un sólo componente: ensayo clínico de la optimización del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito.

Participantes: INLASA = J. Santalla, P. Oporto, T. Rios; IRD = J.P. Chippaux, D. Schneider, J. Postigo, N.A. Salas, M. Romero, siete contratos IRD.

1.1. Optimización del tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito

Este estudio ha comenzado con la ficha programa Chagas y con financiamiento IRD. Se desarrolla en tres hospitales de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra: el Hospital materno Municipal Percy Boland (PB) desde noviembre del 2006, el Hospital francés (HF) y el Hospital N°3 de la Caja Nacional de Salud (CNS) desde marzo del 2007.

Objetivos: a) evaluar la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres embarazadas en el municipio de Santa Cruz, b) evaluar la incidencia y la tasa de transmisión de la enfermedad de Chagas congénito, c) optimizar el tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita al reducir de dos a una sola toma al día y la duración del tratamiento de dos a un solo mes, d) confirmación de los factores de riesgo de infección congénita, e) capacitación del personal de salud a esta nueva posología si es que se revela eficaz.

Actividades: a) tamizaje sistemático de la infección chagásica en todas las mujeres embarazadas que se encuentran en las maternidades de los tres hospitales, b) reconocimiento parasitológico de la infección por *T. cruzi* en todos los recién nacidos de madre seropositiva , c) repartición aleatoria en dos grupos de recién nacidos infectados, d) tratamiento de los recién nacidos infectados en función del grupo al que pertenecen (grupo A = 2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses y B = 7,5 mg/kg una vez al día durante un mes), e) vigilancia a domicilio de los efectos no deseados y de la adhesión al tratamiento, f) control de la eficacia del tratamiento a uno y dos meses de vida por diagnóstico parasitológico y a nueve meses de vida por titulación serológica, g) elección al azar de recién nacidos no infectados para comparar sus parámetros clínicos con aquellos de los niños infectados con el fin de evaluar los factores de riesgo de infección, h) capacitación del personal de salud para el tamizaje de la infección chagásica y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Resultados: en los tres hospitales, 14006 mujeres embarazadas fueron objeto de una búsqueda de la infección chagásica (10 509 en PB, 1 501 en HF y 1 996 en CNS). La prevalencia observada fue de 24 % (24,3% en PB, 26,3% en HF y 18,1% en CNS). La incidencia de la enfermedad de Chagas congénito era de 0,7% (0,9% en PB, 0,5% en HF y 0,5% en CNS) y la tasa de transmisión congénita de 2,8% (3,9% en PB, 2,1 en HF y 2,5 en CNS).
En total, 110 niños han estado o siguen todavía bajo tratamiento.
Continuación prevista: falta incluir 10 niños para llegar a formar los dos grupos de 60 niños tratados en vista de la comparación de tratamientos. Esperamos que esta inclusión pueda terminarse en marzo del 2008. La vigilancia de los niños tratados hasta el noveno mes de vida podrá ser efectuada por dos personas y no necesitará el personal y la logística actuales.

2. Caraparí

Esta operación comprende dos componentes: el seguimiento de las mujeres embarazadas para encontrar y tratar a los recién nacidos con Chagas congénito, y una encuesta epidemiológica estándar para evaluar la prevalencia de la infección de Chagas en la población general y así tratar a los niños infectados de menos de 10 años.

Participantes: INLASA = J. Santalla, T. Ríos, E. Espinosa, J. Melgarejo; IRD = J.P. Chippaux, D. Schneider, J. Postigo, tres contratos.

1.1. Seguimiento de las mujeres embarazadas y tratamiento de la enfermedad de Chagas congénito.

Este componente ha comenzado con financiamiento del IRD, empresa TOTAL y la OPS en 2004 y se ha continuado con la ficha programa Chagas a partir de enero 2006 y los mismos apoyos financieros.
Objetivos: a) conocer la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres en edad fértil, b) conocer la incidencia del Chagas congénito y la tasa de transmisión congénita, c) tratar a los recién nacidos con la enfermedad de Chagas congénito, d) formar al personal de salud del municipio de Caraparí para el tamizaje y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Actividades: a) censo de las mujeres embarazadas, b) tamizaje de la infección de Chagas en todas las mujeres embarazadas por dos técnicas inmunológicas (Chagas Stat-Pak® y confirmación por ELISA de tercera generación), c) tamizaje parasitológico de *T. cruzi* en todos los recién nacidos con la ayuda de microhematocritos, d) tratamiento de los recién nacidos infectados con benznidazol (2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses), e) control de la parasitemia en los lactantes tratados al primer y séptimo mes de vida.

Resultados: en el curso de la realización de la ficha programa, 322 mujeres embarazadas y 326 recién nacidos (entre los cuales cinco pares de gemelos) han sido vigilados. La prevalencia de infección por *T. cruzi* en las mujeres embarazadas fue del 67% y la incidencia de la enfermedad de Chagas congénita en los recién nacidos fue del 3,6%.
Capacitamos a diez personas para el tamizaje y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Continuación prevista: se ha parado el reclutamiento por nuestro equipo desde el 1ro de enero del 2007; hemos mantenido la vigilancia de las mujeres embarazadas y de los lactantes tratados hasta el séptimo mes de vida. El programa se continuará por los agentes que hemos formado y remunerado durante el estudio. De hecho, estos agentes han sido reclutados por el municipio para seguir con el tamizaje de la infección chagásica en las mujeres embarazadas, el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénito y el tratamiento de los recién nacidos infectados.

1.2. Encuesta epidemiológica general

Este componente ha comenzado con la ficha programa Chagas en enero del 2007 con el apoyo financiero del IRD y de Total. Está destinado a completar las informaciones obtenidas gracias al primer componente.

Objetivos: a) establecer el mapa de prevalencia de la infección chagásica dentro de la población del municipio de Caraparí., b) tratar a los niños infectados de menos de 10 años, c) definir las medidas de prevención.

Actividades: a) censo de toda la población del municipio de Caraparí, b) elegir al azar una muestra representativa de la población, c) identificar la infección chagásica por dos técnicas inmunológicas (Chagas Stat-Pak® y confirmación de ELISA tercera generación) en todos los individuos de esta muestra representativa, d) identificar la infección chagásica en todos los niños menores de 10 años del municipio, e) formar al personal de salud del municipio de Caraparí para el reconocimiento y para hacerse cargo de la infección chagásica en los niños menores de 10 años, f) tratamiento de los niños infectados con benznidazol (2,5 mg/kg dos veces al día durante dos meses) con la colaboración de los agentes de la municipalidad, g) vigilancia de los efectos no deseados ocasionados por el tratamiento por el benznidazol, siempre con la participación de los agentes de salud del municipio.

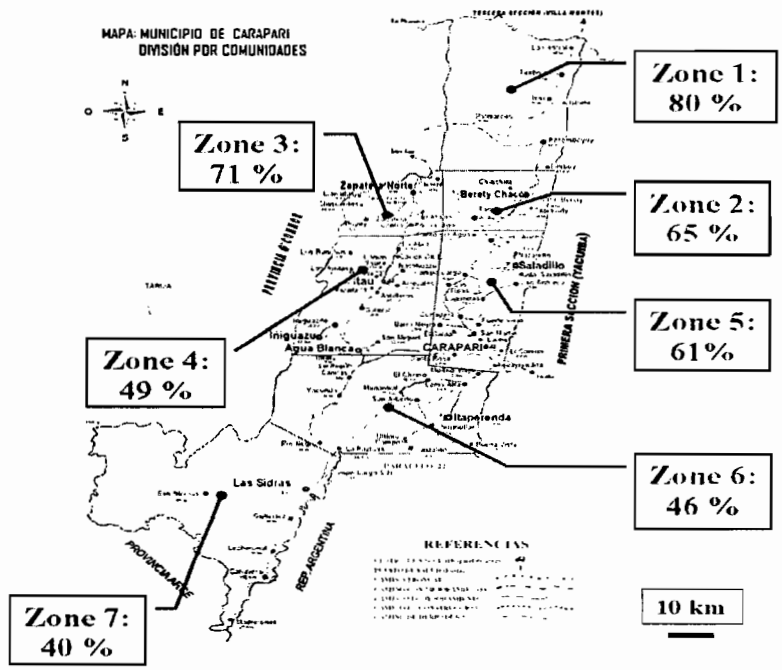
Resultados: el censo efectuado en las 78 comunidades del municipio de Caraparí ha permitido registrar 2 078 familias haciendo un total de 8 810 personas, de las cuales 5 195 adultos (de más de 15 años) y 3 615 jóvenes de 15 años o menos. Luego del muestreo efectuado en dos niveles (comunidad + habitaciones), se han identificado 1 100 sujetos en los cuales el reconocimiento de *T. cruzi* debía ser efectuado.

Sobre 1057 tomas efectuadas, 46% tenían un resultado serológico positivo (→ prevalencia media = 45%, con un neto gradiente del norte hacia el sur del municipio: prevalencia superior al 60% en el norte e inferior al 30% en el sur). Estos resultados deben ser confirmados por ELISA (en curso de realización) y analizados estadísticamente (sobre ajuste en torno a la edad).
Por otra parte, y bajo reserva de la confirmación al final del análisis, habrá una prevalencia del 18% de infecciones por *T. cruzi* en niños menores de 10 años, es decir alrededor de 300 niños que deben ser tratados con benznidazol.

1.3. Continuación del estudio

La mayoría de las actividades del segundo componente están terminadas desde el 30 de junio. Solamente queda el tratamiento de los niños menores de 10 años infectados por *T. cruzi* y la capacitación del personal de salud al tratamiento y a la vigilancia de los efectos no deseados. Falta entonces financiar dos misiones a Caraparí para dos personas (para la capacitación del personal de salud y la puesta en práctica del tratamiento por el benznidazol), al igual que los medicamentos para el tratamiento de los efectos no deseados.

Prevalencia de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Carapari-Tarija, en función de zona geográfica (Junio 2007)



SEGUNDA FASE DE LA FICHA

Título General de la Ficha: Prevención de la enfermedad de Chagas congénito en el Municipio de La Paz

Resp. Dr. José Santalla
Participantes: Dra. Patricia Oporto, Lab. Parasitologia INLASA
Dr. Edy Espinoza, Lab. Parasitologia
Dra. Tatiana Rios, Lab. Parasitologia INLASA
Dra. Gisela Durán, Lab. Parasitologia INLASA
Dr. Jorge Aruni, Lab. Parasitologia INLASA

Fecha de realización: Sep. 2008 – Diciembre 2008

1. Evaluación y antecedentes de los resultados o productos

ANTECEDENTES:
La ficha programa Chagas Grandes Endemias comprende tres operaciones: la encuesta Caraparí (medio rural), el ensayo clínico de Santa Cruz (medio urbano) y el estudio piloto en la ciudad de La Paz (medio urbano).
La evolución de la ficha programa, inicialmente prevista para desarrollarse en la municipalidad de Santa Cruz, está justificada por el atraso que se dio en el desembolso del financiamiento Grandes Endemias.

OBJETIVO GENERAL:
Evaluar mediante un estudio piloto las prevalencias de la enfermedad de Chagas congénito en región sin transmisión vectorial.

METODOS:

SEGUNDA FASE DEL COMPONENTE INVESTIGACIÓN

3. La Paz:
3.1. Determinación de la prevalencia materna de la enfermedad de Chagas en región urbana sin transmisión vectorial

Este estudio piloto ha comenzado con la ficha programa Chagas del proyecto Grandes endemias en su segunda fase. Se desarrolla en un hospital de la ciudad de La Paz: el Hospital Materno Infantil (CNS) desde septiembre del 2008.

Objetivos: a) evaluar la prevalencia de la infección chagásica en las mujeres embarazadas en el municipio de La Paz, b) evaluar la incidencia y la tasa de transmisión de la enfermedad de Chagas congénito, c) evaluar el uso de un cuestionario como herramienta de tamizaje d) confirmación de los factores de riesgo de infección congénita, e) información, socialización y capacitación de la población materna y del personal de salud.

Actividades: a) tamizaje sistemático de la infección chagásica en todas las mujeres embarazadas que se encuentran en la consulta prenatal del hospital b) reconocimiento parasitológico de la infección por *T. cruzi* en todos los recién nacidos de madre seropositiva, c) elaboración de un cuestionario epidemiologico por parte de la madre, h) capacitación del personal de salud para el tamizaje de la infección chagásica y para hacerse cargo de la enfermedad de Chagas congénito.

Resultados: en el hospital, 1 137 mujeres embarazadas fueron objeto de una búsqueda de la infección chagásica. La prevalencia observada fue de 1.2 %.

Se realizaron 1 137 pruebas de Stat Pak y ELISA WIENER 3v. en casos positivos y seguimiento de la cinética de anticuerpos, 6 niños han estado bajo seguimiento, 4 rechazos y queda pendiente el seguimiento de 4 niños más por parte del Programa Nacional de Chagas.

2. Evaluación de los efectos:

Los grupos beneficiados del estudio abarcan a las:

- **1 137 madres y los recién nacidos positivos seguidos** que fueron tamizados para la búsqueda de infección por *Tripanosoma cruzi* y la transmisión congénita.
- La evaluación del grupo beneficiado es excelente, porque se le brindo la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento efectivos sobre una patología nunca antes diagnosticada a nivel congénito en las regiones y centros de componentes del estudio.
- Por las prevalencias de la infección encontradas en las regiones de estudio el proyecto responde a una necesidad básica de salud pública.
- La utilización del producto representa un impacto a nivel de la Salud Pública del país porque brinda datos epidemiológicos nuevos y actuales sobre la situación real de la transmisión congénita e infección vertical de la Enfermedad de Chagas; por primera vez se estudia la enfermedad de Chagas congénita en región sin transmisión vectorial.
- Las personas beneficiadas son grupos de alto riesgo contra la patología parasitaria estudiada principalmente madre y niño, el proyecto ha respondido a

solucionar una falta de conocimiento sobre la situación de esta enfermedad, principalmente apoyando con datos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento específico.

- ❖ Se otorga una herramienta de tamizaje que es el cuestionario epidemiológico estandarizado, probablemente su utilidad esta por el costo y facilidad únicamente en región sin transmisión vectorial.

3. Evaluación de los supuestos o condicionantes externos al proyecto:

Se han cumplido las variables exógenas de relación con el estudio, principalmente en cuanto a la formación y capacitación de elemento técnico y profesional del Laboratorio de Parasitología del INLASA y los centros de salud componentes del estudio, además se ha aportado de manera decidida con resultados a nivel de la Unidad de Epidemiología del MSyD del país.

La inestabilidad laboral del personal a contrato que trabajo durante la ejecución del estudio ha sido el principal problema que ha perjudicado el normal desarrollo de las actividades programadas; además ha existido poco apoyo a nivel de algunas autoridades de los Programas Nacionales y a nivel local.

4. Productos logrados conforme el Marco Lógico del Proyecto:

Producto	Programado	Logrado
1. Apoyo en la investigación, conocimiento y diagnóstico de la enfermedad de chagas congénita y vertical, hacia el servicio de Epidemiología.	El laboratorio de Parasitología diagnosticara los casos positivos hasta cumplir con la norma biomédica.	El laboratorio de Parasitología cumplió con el diagnóstico
2. Hasta el 31 de diciembre de 2008, se realizó el reporte de los resultados obtenidos en la ficha N° 8 investigación	Obtener, resultados epidemiológicos en la ficha N°8 del Proyecto correspondiente al Laboratorio de Parasitología.	Se consiguió resultados nuevos epidemiológicos de trascendencia en la Salud Públicas del país.

correspondiente al Laboratorio de Parasitología.		
3. Formación y capacitación de personal local	Realizar la capacitación y formación del personal local del Laboratorio de parasitología	Personal del Laboratorio del capacitado en toma de muestra, diagnostico y teoría de la enfermedad de chagas congenito
4. Socialización a personas de la población especialmente materna	Socializar la ficha de investigación a nivel de la población en general y de los estamentos de salud	Se alcanzó más de 1.137 personas informadas sobre la problemática de la enfermedad específica. Específicamente el grupo materno de los controles prenatales.

5. Otros aspectos:

a) Aspectos que corresponden a la etapa de formulación y programación
- El planteamiento del problema inicial fue el que se plasmó en el trabajo porque se contó con apoyo de la contraparte del equipo de investigación (IRD) y de los hospitales involucrados en el estudio.
- Existió una demora significativa en el inicio del Proyecto, demora ocasionada por aspectos administrativos para la adquisición de reactivos y equipos necesarios para el estudio.

b) Aspectos relacionados con la ejecución del Proyecto
- La realización del estudio le ha brindado al Laboratorio de Parasitología la oportunidad de ampliar los conocimientos y capacidades en el diagnóstico de la Enfermedad de chagas.
- La calidad del trabajo realizado por el laboratorio de Parasitología le ha dado a las comunidades trabajadas la oportunidad de acceder a un diagnóstico que normalmente no lo tienen.

c) Aspectos relacionados con la operación del estudio
- Existió demora en la aplicación técnica del estudio, pero una vez solucionado el ritmo de trabajo fue constante y rutinario, esta es una prueba que estudios de tamizaje son perfectamente aplicables a nivel nacional.

- La sostenibilidad se consolido en la parte inicial del estudio gracias al apoyo de la contraparte (IRD-Francia), se requiere dar continuidad a este estudio para implementar una segunda fase y poder ampliar a más comunidades y municipios, el sistema de tamizaje neonatal brinda oportunidades de diagnóstico oportuno y temprano a una de las poblaciones más vulnerables que lo representan el binomio madre-niño.

ANEXOS

Investigación: Estudio Piloto de Chagas Congénito en zona sin transmisión vectorial. Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias, Hospital materno Infantil CNS.

BD Descartex

Investigación: Ficha N° 8 de Chagas congénita, difusión de la información hacia la población en general (Feria de la CNS, dic. 2008).

MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES

INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD
Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias
LABORATORIO DE PARASITOLOGÍA

FICHA Nº 9 MALARIA:

Título General de la Ficha: Eficacia de la prevención por quimioprofilaxis del paludismo por *Plasmodium vivax* en mujeres embarazadas (departamento de Santa Cruz).

Título Técnico: Consecuencias del paludismo por *Plasmodium vivax* al momento del parto institucional en los municipios de La Guardia y El Torno, departamento de Santa Cruz, Bolivia, Noviembre 2006 – Abril 2007.

1. Evaluación y antecedentes de los resultados o productos

ANTECEDENTES:
La evolución de la ficha programa, inicialmente prevista para desarrollarse en 5 municipios del departamento de Santa Cruz y sobre el efecto de una profilaxis contra la malaria durante el embarazo, está justificada por el atraso que se dio en la puesta a disposición del financiamiento del proyecto Grandes Endemias .

OBJETIVO GENERAL:
Evaluación de la prevalencia de la malaria por *Plasmodium vivax* en mujeres embarazadas al momento del parto institucional y del estado de salud de las madres (anemia materna y complicaciones del parto) y del niño (prematuridad, bajo peso al nacer) por evaluación clínica y laboratorial en los municipios de la Guardia y El Torno del departamento de Santa Cruz (Bolivia) durante el periodo Diciembre 2006 – Junio 2007.

METODOS:
Todas las mujeres embarazadas que cumplieron con los requisitos del protocolo y con consentimiento fueron elegibles para participar en la ficha de investigación. El reclutamiento empezó el mes de Diciembre del 2006 y terminó el mes de Junio del 2007 en los dos hospitales seleccionados de El Torno y La Guardia de la provincia Andrés Ibáñez del departamento de Santa Cruz. Se les tomó sangre del dedo y de la placenta al momento del parto para la búsqueda de parásitos de malaria (gota gruesa, frotis e improntas). Además se midió la tasa de hemoglobina en la sangre de las madres. Los recién nacidos fueron examinados clínicamente y se registró sus pesos y tallas.

RESULTADOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS:

RESULTADOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS:

Se incorporaron 489 mujeres embarazadas en ambos hospitales.
La prevalencia de la malaria al momento del parto es de 3% y se distribuye principalmente entre los meses de Diciembre a Febrero. Ningún caso positivo fue sintomático (ausencia de fiebre al momento del parto).
18,1% de todas las mujeres han señalado haber tenido episodios de malaria antes de la gestación (siendo de 13,1% en La Guardia y 20,7% en El Torno).
La tasa de anemia materna (hemoglobina <11g/dl) es de 37,5% en toda la población (siendo de 28,3% en la Guardia y de 42,2% en El Torno).
Existe mayor porcentaje de infecciones palúdicas por *Plasmodium vivax* en sangre periférica (1,9%) que en sangre de placenta (0,6%).
Los neonatos de las madres infectadas por paludismo al momento del parto nacen con 227 gramos menos en promedio que los recién nacidos de madres no infectadas. El paludismo por *Plasmodium vivax* se acompaña de un aumento del riesgo de bajo peso al nacer de los bebés.
Ninguna prueba rápida (Optimal®) dio positividad, inclusive en las muestras positivas por técnicas parasitológicas. Eso demuestra la baja sensibilidad de estos métodos diagnósticos en casos asintomáticos con baja parasitemia crónica.

2. Evaluación de los efectos:

Los grupos beneficiados del estudio abarcan a las:

- 489 madres y recién nacidos tamizados para la búsqueda de infección materna por *Plasmodium* y transmisión congénita.
- La evaluación del grupo beneficiado es excelente, porque se le brindo la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento efectivos.
- Por las prevalencias de la infección encontradas en las regiones de estudio el proyecto responde a una necesidad básica de salud.
- La utilización del producto representa un impacto a nivel de la Salud Pública del país porque brinda datos epidemiológicos nuevos y actuales sobre la situación real de la transmisión e infección vertical del Paludismo.
- Las personas beneficiadas son grupos de alto riesgo contra la patología parasitaria estudiada principalmente madre y niño, el proyecto ha respondido a solucionar problemas de conocimiento sobre la situación de esta enfermedad, principalmente apoyando con datos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento específico.

3. Evaluación de los supuestos o condicionantes externos al proyecto:

Se han cumplido las variables exógenas de relación con el estudio, principalmente en cuanto a la formación y capacitación de elemento técnico y profesional del Laboratorio de Parasitología del INLASA, además se ha aportado de manera decidida con resultados a nivel de la Unidad de Epidemiología del MSyD del país.

La inestabilidad laboral del personal a contrato que trabajo durante la ejecución del estudio ha sido el principal problema que ha perjudicado el normal desarrollo de las actividades programadas; además ha existido poco apoyo a nivel de algunas autoridades de los Programas Nacionales y a nivel local.

Se ha fortalecido una pequeña red de laboratorios en cuanto a las capacidades resolutivas sobre el manejo y diagnóstico del Paludismo.

4. Productos logrados conforme el Marco Lógico del Proyecto:

Producto	Programado	Logrado
1. Apoyo en la investigación, conocimiento y diagnóstico del Paludismo hacia el servicio de Epidemiología.	El laboratorio de Parasitología diagnosticara y aplicará tratamiento en casos positivos hasta cumplir con la norma biomédica.	El laboratorio de Parasitología cumplió con el diagnóstico y tratamiento
2. Hasta el 31 de diciembre de 2007, se realizó el reporte de los resultados obtenidos en la ficha N° 9 investigación correspondiente al Laboratorio de Parasitología.	Obtener, resultados epidemiológicos en la ficha N°9 del Proyecto correspondiente al Laboratorio de Parasitología.	Se consiguió resultados nuevos epidemiológicos de trascendencia en la Salud Públicas del país.
3. Formación y capacitación de personal local	Realizar la capacitación y formación del personal local del Laboratorio de parasitología	Se formó 3 persona a nivel del Laboratorio de Parasitología durante 3 años y a 5 personas en el diagnóstico del Paludismo en los diferentes centros miembros del estudio

5. Otros aspectos:

a) Aspectos que corresponden a la etapa de formulación y programación
   - El planteamiento del problema inicial fue el que se plasmó en el trabajo porque se contó con apoyo de la contraparte del equipo de investigación (IRD) y de los hospitales involucrados en el estudio.
   - Existió una demora significativa en el inicio del Proyecto, demora ocacionada por aspectos administrativos para la adquisición de reactivos y equipos necesarios para el estudio.
   - La demora administrativa provoco una demora en iniciar el estudio en una época climátologicamente y epidemiológicamente correctas, para poder recolectar el mayor número de casos posibles.

b) Aspectos relacionados con la ejecución del Proyecto
   - La realización del estudio le ha brindado al Laboratorio de Parasitología la oportunidad de ampliar los conocimientos y capacidades en el diagnóstico del Paludismo.
   - La calidad del trabajo realizado por el laboratorio de Parasitología le ha dado a las comunidades trabajadas la oportunidad de acceder a un diagnóstico que normalmente no lo tienen.

c) Aspectos relacionados con la operación del estudio
   - Existió demora en la aplicación técnica del estudio, pero una vez solucionado el ritmo de trabajo fue constante y rutinario, esta es una prueba que estudios de tamizaje son perfectamente aplicables a nivel nacional.
   - La sostenibilidad se consolido en la parte inicial del estudio, se requiere dar continuidad a este estudio para implementar una segunda fase y poder ampliar a más comunidades y municipios, el sistema de tamizaje materno brinda oportunidades de diagnóstico oportuno y temprano a una de las poblaciones más vulnerables que lo representan el binomio madre-niño. Se debe considerar el trabajar en el tamizaje durante la gestación.