

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS
INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD



**“ROL DE LA INFECCIÓN PALÚDICA DURANTE EL EMBARAZO
SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS DE LA MADRE Y DEL
NIÑO EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE LA CIUDAD
DE YACUIBA EN EL DEPARTAMENTO DE
TARIJA EN LOS AÑOS 2004 AL 2005”**

TESIS DE GRADO para optar al título de **MAGISTER SCIENTIARUM**

Mención: Parasitología

Postulante: Helen Castillo Laura

Asesor: Dr. Laurent Brutus

La Paz - Bolivia

2007

**Dedico este trabajo
A nuestro Dios señor todopoderoso
A mis padres Emma y Juan
A mis hermanos Roxana,
David, Erick y Gabriela**

**Amo al Señor porque ha escuchado mis súplicas,
porque me ha prestado atención.
¡Toda mi vida lo invocaré!
Salmo 116:1-2**

Agradecimientos

- A los doctores: Laurent Brutus y Dominique Schneider por su orientación, enseñanzas, apoyo y dedicación en la ejecución de este trabajo.
- A los doctores: Jackeline Alger, Flor Martínez Espinoza, Sergio Sosa Estani por la evaluación de mi trabajo.
- A los bioquímicos: José Santalla, Patricia Oporto, José Antonio Melgarejo, por su desempeño y dedicación.
- A los técnicos en laboratorio: Victor Díaz, Bertha Escalante, Ruth Maldonado, por toda la colaboración que me brindaron.
- A los médicos Jorge Postigo y Claudia Bernal por su trabajo realizado.
- Al personal médico y de enfermería del Hospital Materno-Infantil de la ciudad de Yacuiba.
- A mis compañeros y amigos: Jorge Aruni, Alejandra Salas, Carlos Encinas, Gabriela Romero por el apoyo y la ayuda que me ofrecieron.
- Al IRD en su conjunto, por el apoyo logístico y económico.
- A mi hermana Roxana Castillo por su orientación,
- Y un especial agradecimiento a toda la población de mujeres y sus hijos que participaron en el estudio.

INDICE

Resumen.....	i
Abstract.....	ii
CAPITULO 1 ANTECEDENTES	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.2 LA INFECCIÓN PALÚDICA	1
1.2.1 Historia.....	2
1.2.2 Definición	2
1.2.3 Características de los plasmodios humanos	2
1.2.3.1 Taxonomía	3
1.2.3.2 Morfología	3
1.2.3.3 Ciclo biológico de los plasmodios humanos	3
1.2.3.4 Plasmodium falciparum	5
1.2.3.5 Plasmodium vivax	5
1.2.3.6 Plasmodium malariae.....	6
1.2.3.7 Plasmodium ovale.....	6
1.2.4 El vector.....	7
1.2.5 Transmisión del paludismo.....	7
1.2.5.1 Reservorios del parásito.....	7
1.2.6 Patogénesis de la malaria humana	7
1.2.6.1 Fases de invasión	8
1.2.6.2 Fenómenos patogénicos.....	8
1.2.6.3 Modos de defensa del parásito.....	9
1.2.7 Inmunología del paludismo	9
1.2.7.1 Factores de resistencia a la infección palúdica	9
1.2.7.2 Respuesta inmunitaria a los plasmodios	10
1.2.8 Cuadro clínico.....	10
1.2.8.1 Malaria no complicada	10
1.2.8.2 Malaria grave o complicada.....	11
1.2.9 Aspectos epidemiológicos generales	11
1.2.9.1 Riesgo epidémico y áreas propensas a la epidemia	13
1.2.9.2 Indicadores epidemiológicos	13
1.2.9.3 Distribución geográfica	14
1.2.9.4 Epidemiología en Bolivia	15
1.2.10 Diagnóstico	15
1.2.10.1 Diagnóstico clínico	15
1.2.10.2 Diagnóstico microscópico	16
1.2.10.3 Pruebas de diagnóstico rápido	16
1.2.10.4 Otras técnicas de diagnóstico.....	16
1.2.11 Tratamiento.....	17
1.2.11.1 Esquemas de tratamiento	18
1.2.12 Profilaxis del paludismo	19

1.2.12.1 La quimioprofilaxis	19
1.2.12.2 El control vectorial	19
1.3 PALUDISMO Y EMBARAZO.....	19
1.3.1 Definición	19
1.3.2 Historia.....	20
1.3.3 Patología y fisiopatología de la malaria gestacional.....	20
1.3.3.1 Inmunología de la gestante	20
1.3.3.2 Fisiopatología de la citoherencia placentaria	21
1.3.3.3 Histopatología de la placenta malárica	22
1.3.4 Consecuencias del paludismo durante el embarazo.....	22
1.3.4.1 Fiebre.....	22
1.3.4.2 Anemia.....	23
1.3.4.3 Hipoglucemia.....	24
1.3.4.4 Edema pulmonar	25
1.3.4.5 Insuficiencia renal.....	25
1.3.5 Consecuencias del paludismo en el producto de la gestación.....	24
1.3.5.1 Bajo peso al nacer (<2500 g) y retardo de crecimiento intrauterino	25
1.3.5.2 Malaria congénita y neonatal.....	27
1.3.5.3 Abortos y muerte perinatal	28
1.3.6 Aspectos epidemiológicos	28
1.3.6.1 Factores de riesgo geográficos.....	30
1.3.6.2 Factores de riesgo maternos.....	31
1.3.6.3 Factores parasitarios	33
1.3.7 Diagnóstico	33
1.3.7.1 Improntas placentarias	33
1.3.7.2 Histología de la placenta.....	34
1.3.8 Aspectos terapéuticos	34
1.3.9 Prevención del paludismo en mujeres embarazadas.....	35
1.3.9.1 Quimioprofilaxis.....	35
1.3.9.2 Tratamiento Preventivo Intermitente.....	36
1.3.9.3 Mosquiteros impregnados con insecticida.....	36
1.4 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS.....	36
1.4.1 Historia.....	37
1.4.2 Definición	37
1.4.3 El parásito	38
1.4.3.1 Taxonomía	38
1.4.3.2 Morfología	38
1.4.3.3 Ciclo vital.	38
1.4.3.4 Caracterización de cepas de <i>T. cruzi</i>	39
1.4.4 El vector.....	39
1.4.5 Animales reservorios	40
1.4.6 Mecanismos de transmisión.....	40

1.4.6.1	Otras vías alternativas de transmisión	42
1.4.7	Patogénesis de la enfermedad de chagas	42
1.4.7.1	Patología de la enfermedad de Chagas	43
1.4.8	Mecanismos inmunológicos para el control de la infección por el <i>t. Cruzi</i>	43
1.4.8.1	Respuesta inmune celular	43
1.4.8.2	Respuesta inmune humoral.....	44
1.4.8.3	Modos de defensa del parásito.....	44
1.4.9	Etapas clásicas de la enfermedad de chagas	44
1.4.9.1	Manifestaciones de la etapa aguda	44
1.4.9.2	Etapa crónica inaparente y sintomática	45
1.4.10	Epidemiología.....	45
1.4.10.1	Escenarios epidemiológicos de endemia chagásica.....	47
1.4.11	Diagnóstico	48
1.4.11.1	Pruebas parasitológicas.....	49
1.4.11.2	Diagnóstico serológico	50
1.4.11.3	Diagnóstico por biología molecular.....	51
1.4.12	Tratamiento etiológico de la enfermedad de chagas.....	52
1.4.12.1	Fase aguda	53
1.4.12.2	Tratamiento en la fase crónica.....	53
1.4.12.3	Efectos secundarios del Nifurtimox y del Benznidazole	53
1.4.12.4	Criterio de cura de la enfermedad de Chagas	54
1.4.13	Control vectorial	54
1.5	ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITO.....	54
1.5.1	Definición	55
1.5.2	Aspectos históricos	55
1.5.3	Patología y fisiopatología de la enfermedad de chagas congénita.....	56
1.5.3.1	Fisiopatología	57
1.5.3.2	Placenta Chagásica	58
1.5.4	Enfermedad de chagas en la gestante	58
1.5.5	Características clínicas en el neonato	59
1.5.6	Aspectos epidemiológicos	62
1.5.6.1	Indicadores epidemiológicos	62
1.5.6.2	Seroprevalencia en mujeres embarazadas.....	62
1.5.6.3	Tasa e incidencia de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas...	63
1.5.7	Factores de riesgo para la transmisión congénita de la enfermedad de chagas	66
1.5.7.1	Factores maternos	66
1.5.7.2	Factores inmunológicos	68
1.5.7.3	Factores del recién nacido	68
1.5.7.4	Factores parasitológicos.....	69
1.5.7.5	Factores entomológicos	69
1.5.7.6	Factores Coinfección	70
1.5.8	Diagnóstico	70

1.5.8.1 Diagnóstico de certeza	70
1.5.8.2 Diagnóstico alternativo	71
1.5.9 Aspectos terapéuticos	72
1.6 JUSTIFICACIÓN.....	73
CAPITULO 2 PROBLEMÁTICA DE LA INVESTIGACIÓN	74
2.1 HIPÓTESIS.....	74
2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	74
2.3 OBJETIVOS.....	74
CAPITULO 3 MATERIAL Y MÉTODOS	75
3.1 LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	75
3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	76
3.3 PACIENTES U OTROS PARTICIPANTES	77
3.3.1 Unidad de observación	77
3.3.2 Criterios de inclusión.....	77
3.3.3 Criterios de exclusión	77
3.3.4 Universo.....	78
3.3.5 Tamaño de la muestra.....	78
3.4 MEDICIONES.....	78
3.4.1 Variable exposición:	78
3.4.2 Variable resultado:.....	78
3.4.3 Covariables...	79
3.5 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	80
3.5.1 Primera fase de exposición	80
3.5.2 Segunda fase de seguimiento.....	82
3.6 TÉCNICAS DE LABORATORIO.....	83
3.6.1 Búsqueda de <i>plasmodium vivax</i>	83
3.6.1.1 En Sangre Periférica	83
3.6.1.2 En Placenta	84
3.6.2 Búsqueda de <i>trypanosoma cruzi</i>	84
3.6.2.1 Por técnica del tubo capilar o Buffy coat.....	84
3.6.2.2 Serología para la enfermedad de Chagas	85
3.7 ANALISIS ESTADISTICOS	86
CAPITULO 4 RESULTADOS	88
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	88
4.2 ANTECEDENTES GENERALES DE LAS GESTANTES	89
4.2.1 Caracterización sociodemográfica y medidas de prevención.....	89
4.2.2 Antecedentes físicos y grupo étnico de las gestantes	92
4.2.3 Antecedentes personales patológicos de las gestantes.....	92
4.2.4 Antecedentes ginecológicos y obstétricos	92
4.3 CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN ACTUAL	94
4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS.....	95

4.4.1 Aspectos clínicos y características físicas	95
4.5 INFECCIONES PALÚDICAS	96
4.5.1 Factores de riesgo para la infección palúdica en la embarazada	99
4.5.1.1 Análisis multivariado.....	101
4.6 ENFERMEDAD DE CHAGAS	102
4.6.1 Factores de riesgos relacionados con la serología para la enfermedad de Chagas	104
4.6.1.1 Análisis multivariado.....	107
4.6.2 Parasitemia detectable en sangre periférica de <i>T. cruzi</i>	108
4.6.2.1 Análisis multivariado.....	113
4.6.3 Consecuencias en el neonato asociadas a <i>T. cruzi</i> detectable en sangre periférica de la madre.....	115
4.6.4 Enfermedad de chagas congénita en el neonato	115
4.6.4.1 Seguimiento y tratamiento a los recién nacidos congénitamente infectados para <i>T. cruzi</i>	120
4.7 CO-INFECCIONES POR PLASMODIUM VIVAX - TRYPANOSOMA CRUZI	124
4.7.1 Factores de las gestantes asociados a las coinfecciones para <i>P. Vivax</i> y <i>T. Cruzi</i>	125
4.7.2 Consecuencias de los neonatos asociadas a las coinfecciones para <i>P. Vivax</i> y <i>T. Cruzi</i>	128
4.8 ASPECTOS ASOCIADOS A LA HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA EN EL NEONATO	130
4.8.1 Hepatomegalia en el neonato.....	130
4.8.2 Esplenomegalia en el neonato	132
4.8.3 Evaluación del rol de los factores de confusión e interacción en el neonato.....	133
4.8.3.1 Análisis multivariado.....	135
CAPITULO 5 DISCUSIÓN.....	136
5.1 CARACTERISTICAS GENERALES.....	136
5.2 MALARIA GESTACIONAL.....	137
5.3 ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA GESTANTE.....	141
5.3.1 Seroprevalencia materna.....	141
5.3.2 Parasitemia para <i>T. Cruzi</i> materna.....	143
5.4 ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA.....	146
5.5 HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA	148
5.6 CO-INFECCIONES	149
5.7 CONCLUSIONES.....	152
5.8 RECOMENDACIONES.....	153
ANEXOS	
BIBLIOGRAFIA	

RESUMEN

La existencia de una interacción o no a distintos niveles de una infección concomitante entre el *Trypanosoma cruzi* y del *Plasmodium sp* en un mismo hospedero humano, no fue aún bien definida. Krettli *et al.* (1977) citado por Cox F. (2001) en un estudio experimental efectuado en ratones, observó la exacerbación de la parasitemia para *T. cruzi* durante una infección palúdica simultánea.

En otro estudio realizado en la ciudad de Bermejo en Bolivia durante la gestión 2003, se presentaron resultados preliminares que indicaron una tasa de prevalencia de enfermedad de Chagas congénita en niños nacidos de madres con infección palúdica periférica al momento del parto, superior a la presentada en neonatos de madres que no cursaron infección palúdica durante su gestación. Esta diferencia no alcanzó la significación estadística suficiente. Por lo tanto la malaria de la madre durante el embarazo puede influir sobre la enfermedad de Chagas en el binomio madre-niño.

Este estudio se realizó en la ciudad de Yacuiba al sur de Bolivia. Este fue un estudio observacional, tipo cohorte, prospectivo; en el cual la unidad de observación fue el binomio madre-niño durante el periodo gestacional y luego del parto el recién nacido hasta el primer mes de vida. Las variables de exposición fueron: malaria en la gestante y seropositividad para la enfermedad de Chagas en la madre, y las variables resultado: la presencia de parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica en la madre y la enfermedad de Chagas congénita. El periodo de estudio abarcó 18 meses, en los cuales 357 gestantes ingresaron al estudio.

Como resultados se estableció en la mujer embarazada que la prevalencia de infecciones palúdicas durante la gestación fue de 11.5% (41/357), 9% en los controles prenatales; la tasa de seroprevalencia para la enfermedad de Chagas fue de 41.5% (148/357) y la tasa de parasitemia detectable en sangre periférica para *T. cruzi* de 12% (43/357). En el neonato se observó una incidencia de la enfermedad de Chagas congénito del 2% (7/359) y una tasa de transmisión congénita del 4.7% (7/148). Las coinfecciones dadas por *P. vivax* y *T. cruzi* en las madres fueron del 7.6% y del 2.8% (la primera seropositividad para la enfermedad de Chagas e infección palúdica y la segunda parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica e infección palúdica durante la gestación respectivamente). Los predictores más potentes para la presencia de parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica en las gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas fueron: habitar una vivienda precaria y la presencia de infecciones palúdicas en el segundo trimestre de gestación y ser primigesta. Concluyéndose que existe un riesgo aumentado de presentar parasitemia para *T. cruzi* en la madre y el niño debido a la malaria durante el embarazo.

Palabras clave: Seroprevalencia - parasitemia – *Plasmodium vivax* – *Trypanosoma cruzi* – gestación – congénito

ABSTRACT

The existence of an interaction or not interaction, at different levels of concomitant infection between *Trypanosoma cruzi* and *Plasmodium sp* in the same human host, was not well defined yet. Krettli *et al.* (1977) cited by Cox F. (2001) in mice's experimental studies observed an increase of *T. cruzi* parasitaemia during simultaneous malaria infection.

In preliminary results of a study realized in Bermejo - Bolivia in 2003, our team found a higher rate of congenital Chagas disease in newborns whose mothers had peripheral malaria infections during delivery, than in newborns whose mothers did not have peripheral maternal malaria. This difference did not reach statistical significance. However, malaria infection during pregnancy could play a role in Chagas disease of mothers and newborns.

The study was realized in Yacuiba city, south of Bolivia. It was an observational, prospective, cohort study. The units of observation were the mother and child during pregnancy and then after delivery the newborn until the first month of life.

The exposure's parameters were: maternal malaria and serologically positive for infection with *T. cruzi*. The outcome's parameters were the congenital Chagas's disease and positive parasitemia by *T. cruzi* in samples obtained from maternal peripheral blood. The study last 18 months and 357 mothers were enrolled.

The prevalence of malaria during pregnancy was 11.5% (41/357) and 9% in the antenatal period; the rate of seroprevalence of Chagas's disease was 41.5% (148/357) and the rate of parasitemia positive by *T. cruzi* was 12% (43/357). The incidence of congenital Chagas's disease was 2% (7/359) and the prevalence of congenital transmission was 4.7% (7/148). The coinfections to *P. vivax* and *T. cruzi* in the mothers were 7.6% and 2.8% (the first coinfection was positive serology of Chagas's disease and malaria in pregnancy and the second parasitemia was positivity for *T. cruzi* parasites and malaria in pregnancy). The predictors for the presence of parasitemia for *T. cruzi* in peripheral blood in the pregnant women seropositive for Chagas's disease were: to live in a precarious house and the presence of plasmodial infections in the second quarter of gestation. Concluding that it exists an increased risk of presenting parasitaemia for *T. cruzi* in the mother and the child due to the malaria during the pregnancy.

Key words: Seroprevalence - Parasitemia – *Plasmodium vivax* – *Trypanosoma cruzi* – pregnancy– congenital

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCIÓN

El mal de Chagas, la malaria y la tuberculosis son responsables de cerca de 40 por ciento de la carga de enfermedades en Bolivia, con importantes consecuencias económicas adversas para la población y en especial para los pobres, quienes presentan un mayor riesgo debido a sus peores condiciones de vivienda y trabajo. Las pérdidas económicas asociadas con la mortalidad y morbilidad debido al mal de Chagas, la malaria y la tuberculosis fueron más del siete por ciento del PIB en 1998. Sólo para el mal de Chagas, las pérdidas económicas anuales se estiman en US\$189 millones (2.6 por ciento del PIB), en tanto que las pérdidas atribuidas a la malaria suman US\$18.8 millones (0.3 por ciento del PIB) (Banco Mundial, 2004).

La coexistencia de las enfermedades transmitidas por vectores en las mismas regiones geográficas incrementa la morbilidad en la población que vive en esas áreas endémicas para esas entidades nosológicas. Tal es el caso de la enfermedad de Chagas y la malaria en las Américas, que comparten al ser humano como un reservorio del *Trypanosoma cruzi* y de las especies de *Plasmodium*. Ambas infecciones presentan políticas, programas y estrategias de salud similares, aplicadas en un espacio donde coincide a un mismo tiempo la distribución de estas dos patologías sobre una misma población.

La existencia de una interacción o no a distintos niveles de estas enfermedades parasitarias en su hospedero humano no fue aún bien definida, tampoco se determinó la vulnerabilidad de la salud humana en un ecosistema que alberga a esas dos formas parasitarias.

Dentro del 75% y 60% del territorio boliviano en el que se transmite la malaria activamente y donde la enfermedad de Chagas es considerada endémica respectivamente, existe la presencia de un enmascaramiento de ambas infecciones en nuestra población.

1.2 LA INFECCIÓN PALÚDICA

La malaria es uno de los más grandes problemas de Salud Pública, por sus repetidas tentativas para su erradicación y control. Al final del 2004, 107 países y territorios tenían áreas de riesgo para la transmisión de la malaria. Cerca de 3.2 billones de personas viven en áreas de riesgo para la transmisión de malaria. Se estima que existen entre 350 y 500 millones de casos cada año; la mayoría de estos son causados por infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, con una mortalidad de 1.5 a 2.7 millones anuales (OMS/OPS, 2001; RBM/WHO/UNICEF, 2005).

En las Américas se calcula que el 57% de la población del continente vive en 21 países en los que hay transmisión de la enfermedad, todos los cuales tienen programas de control de malaria. Se comunicó que en el año 2000, 293 millones de un total aproximado de 832 millones de habitantes de la región se encontraban en situación de riesgo (OMS/OPS, 2001).

1.2.1 HISTORIA

El paludismo era ya conocido por los antiguos como una entidad nosológica. Hipócrates distinguía la fiebre intermitente palúdica de las otras afecciones febriles. Se tuvo siempre al paludismo por enfermedad cuyo origen eran los miasmas difundidos por los suelos pantanosos y de aquí el nombre de malaria y de fiebre pantanosa.

En 1880 descubrió Laveran, en la sangre, el parásito del paludismo humano, hecho que fue confirmado por Marchiafava y Celli. Golgi en 1885, puso en claro el ciclo evolutivo de la fiebre cuartana en la sangre circulante y en 1886 descubrió el ciclo evolutivo del parásito de la fiebre terciana y su relación con la curva febril. En 1891 descubrió Romanowsky su método de coloración que permitía realizar estudios morfológicos detallados. Grassi describió la evolución completa del parásito de la forma tropical en el anofeles al cual dio a conocer como el género de mosquito transmisor del paludismo (Nocht B., 1938).

El origen de los plasmodios se remonta aproximadamente a 80000 años atrás, en el continente africano, surgiendo las cuatro especies de plasmodios humanos como patógenos independientemente. Los ancestros comunes más recientes para el *Plasmodium falciparum* y para el *P. vivax* fueron dos distintos parásitos de dos diferentes primates no humanos, el origen geográfico de los plasmodios como parásitos humanoides corresponde al África y Asia respectivamente (Escalante *et al.*, 2005).

1.2.2 DEFINICION

El paludismo es una enfermedad producida por protozoos que se transmite por la picadura del mosquito *Anopheles*. En la corriente sanguínea, el parásito crece y se multiplica dentro de las células rojas y se modifica en varios caminos para ganar nutrientes y combatir las defensas del hospedero, antes de escapar e invadir nuevas células sanguíneas por un proceso de múltiples pasos. Estos eventos son reflejados en el constante cambio de la estructura de los organismos durante el ciclo en la célula roja (Bannister & Mitchell, 2003).

1.2.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PLASMODIOS HUMANOS

El parásito de la malaria *Plasmodium sp* es un parásito eucariótico complejo con un patrón dinámico de expresión genómica, capaz de explorar una serie de diferentes hábitats en el hospedero humano y mosquito (Bannister & Mitchell, 2003).

1.2.3.1 Taxonomía

Los parásitos causantes de la malaria pertenecen al filo *Apicomplexa*, familia *Plasmodiidae*, y presentan dos tipos de multiplicación por división asexual (esquizogonia) en el hospedero vertebrado y una sola multiplicación sexual (esporogonia) en el mosquito hospedero. Corresponden al orden *Coccidiida* y al sub-orden *Haemosporidiidea*, su género es el *Plasmodium*. En diferentes hospederos vertebrados se pudieron diferenciar hasta 120 especies de *Plasmodium* de las cuales solo cuatro parasitan al ser humano: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale* (Gilles & Warrel, 1993).

1.2.3.2 Morfología

Los plasmodios humanos adquieren diferentes formas biológicas según cada etapa de su ciclo biológico y modifican su morfología de especie a especie. En el ser humano las formas biológicas del *Plasmodium* fueron descritas por observación directa en los frotis teñidos de sangre periférica (cuadro 1) (Deharo *et al.*, 2000).

Formas exo-eritrocíticas. Comprenden los estados de esporozoito, esquizonte tisular (criptozoito) y el merozoito.

Formas eritrocíticas. Comprenden los estados de trofozoito joven, trofozoito maduro, esquizonte, y gametocitos los cuales pueden ser: el microgameto (gametocito masculino) y el macrogametocito (gametocito femenino).

Formas esporogónicas. Son el oocineto y el oocisto (Pereira D., 2002).

1.2.3.3 Ciclo biológico de los plasmodios humanos

Dos hospederos sucesivos son necesarios para completar el ciclo vital del *Plasmodium*: el ser humano, hospedero intermediario que alberga la multiplicación asexuada y el mosquito, hospedero definitivo donde se efectúa la multiplicación sexual.

Fase asexuada o esquizogonia. La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra al picar para alimentarse, inocular esporozoitos de los plasmodios que permanecen en su glándula salival; el torrente sanguíneo en un lapso de 30 a 60 minutos transporta a los esporozoitos hasta los sinusoides hepáticos donde invaden las células hepáticas (multiplicación exo-eritrocitaria). Los esporozoitos se dividen formando los esquizontes pre-eritrocíticos que se desarrollan a distintas velocidades, el estallido de los esquizontes hepáticos libera un número de merozoitos que pasan a la circulación sanguínea iniciando la fase sintomática de la infección.

Los merozoitos libres en la sangre penetran por endocitosis a los eritrocitos, en su vacuola se transforman en trofozoitos, los cuales digieren la hemoglobina. Se dividen nuevamente ocupando la mayor parte del eritrocito formando un esquizonte maduro que se dilata y estalla provocando la lisis del eritrocito parasitado (etapa sanguínea). Los merozoitos libres nuevamente invaden otros hematíes renovando la etapa endo-eritrocitaria.

Después de unos ciclos esquizogónicos algunos merozoítos se desarrollan en células sexualmente diferenciadas, el gametocito masculino y femenino que poseen una larga supervivencia y continúan su desarrollo en el mosquito vector (Pereira D., 2002; Zaman V., 2004; Harrison, 1993).

CUADRO 1: Características morfológicas diferenciales de las formas eritrocíticas de los plasmodios humanos

<i>Formas</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
Trofozoíto joven, precoz o en anillo	Pequeño, anillo fino; 1-2 puntos de cromatina; infección múltiple; formas appliqué y accolé	Anillo grueso; 1 punto de cromatina; compacto; 2 anillos en una célula son raros	Grande, anillo grueso a menudo irregular; 1-2 puntos prominentes de cromatina; a veces 2 anillos en una célula	Compacto, anillo grueso; 1 punto de cromatina; 2 anillos en una célula poco común
Trofozoíto maduro	Mediano, compacto, a veces ameboide; anillo agrandado poco irregular; vacuola inaparente; raro en sangre periférica; pigmento granular	Más pequeño que <i>P. vivax</i> , redondo con cromatina central y formas en banda; compacto; no ameboide; vacuola inaparente; pigmento grueso y definido	Irregular, ameboide, grande; cromatina abundante; vacuola prominente; cilindros de pigmento fino	Redondo, compacto, pequeño; no ameboide; vacuola inaparente; pigmento grueso
Esquizonte joven	Pequeño, compacto; masas de cromatina; masa de pigmento única; raro en sangre periférica	Pequeño, compacto; pocas masas de cromatina; pigmento grueso	Grande; algo ameboide; masas de cromatina en división; cilindros de pigmento finos	Tamaño mediano; compacto; pocas masas de cromatina; pigmento grueso
Esquizonte maduro o segmentado	Raramente se ve en sangre periférica; 8-36 merozoítos pequeños; masa de pigmento única	Pequeños; 8-10 merozoítos más grandes dispuestos en roseta; pigmento en el centro	Grandes; pigmento concentrado; 12-18 merozoítos grandes dispuestos irregularmente	8-14 merozoítos más grandes que en <i>P. malariae</i> ; dispuestos en roseta irregular
Gametocitos ♀ y ♂	Semilunar; ♂, rojizo con cromatina difusa ; ♀, azulado con cromatina compacta	Ovalado o redondeado; Masculino cromatina difusa.	Ovalado o redondeado; ♀, núcleo compacto; ♂, cromatina difusa	Ovalo o redondeado; Masculino cromatina difusa
Tamaño y forma del eritrocito	Invariable; forma a veces irregular y crenado	Invariable o más pequeño; forma invariable	Tamaño agrandado; forma invariable	Agrandado; forma a menudo irregular con bordes mellados
Punteado	A veces presente (puntos de Maurer)	Rara vez presente (puntos de Zieman)	A menudo presente (puntos de Schuffner)	Siempre presente (puntos de Schuffner)

FUENTE: WHO, 2000c; Zaman V., 2004.

Fase esporogónica o ciclo sexuado. Después de ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un *Anopheles* hembra, las formas asexuadas (trofozoitos, merozoitos, esquizontes) son digeridas, pero los gametocitos sobreviven y siguen su desarrollo. Luego de 10 minutos el gametocito masculino (microgametocito) madura formando un gran número de microgametos flagelados, su liberación es la exflagelación. Los flagelados nadan en busca de un gameto hembra (macrogametocito). La macrogametocito, madura y forma la

macrogameto, la cual es fecundada por un microgameto entre 20 minutos a dos horas después de la toma de sangre en el estómago del vector.

El cigoto formado es la única forma diploide del ciclo parasitario, se alarga y se mueve por lo que se lo denomina ookinete, que gracias a su complejo apical atraviesa la pared estomacal del mosquito pasando entre dos células o por las células mismas y se redondea adhiriéndose a la cara externa del estómago del mosquito para convertirse en ooquiste.

El desarrollo del ooquiste conduce a la reproducción asexual de numerosos esporozoítos, haploides; al estallar el ooquiste libera y dispersa a los esporozoítos, que migran preferencialmente a las glándulas salivales del mosquito donde se pueden ubicar entre 100 a 70000 esporozoitos. La duración del ciclo evolutivo en el mosquito depende del mosquito mismo, de la temperatura y de la especie de *Plasmodium* (WHO, 2000c; Pereira D., 2002; Zaman V., 2004).

1.2.3.4 *Plasmodium falciparum*

Es la especie más temible y mortal. Se encuentra en las regiones tropicales y subtropicales del planeta, particularmente en África y Asia. El desarrollo de su ciclo en el mosquito necesita una temperatura superior a los 18 °C, a esto se debe su ausencia en las montañas tropicales y en las regiones templadas (Deharo *et al.*, 2000).

Su ciclo exoeritrocitario es el período más corto: dura solamente de 7 a 15 días en promedio, y no presenta reviviscencia esquizogónica. La longevidad del parásito no pasa habitualmente de dos meses, más puede llegar a los seis meses o un año. El *P. falciparum* parasita a los eritrocitos en cualquier estadio, dando como resultado un porcentaje muy alto (hasta el 10%) de células parasitadas (Markell *et al.*, 1990; Deharo *et al.*, 2000).

La esquizogonia eritrocitaria dura habitualmente 48 horas aunque también son posibles intervalos más breves y se efectúa casi exclusivamente en los capilares de las vísceras, incluyendo el corazón (Deharo *et al.*, 2000; WHO, 2000c). Los esquizontes en la sangre periférica son raramente observables en pacientes moribundos o en infecciones muy intensas (Markell *et al.*, 1990). Los gametocitos inmaduros adquieren gradualmente forma elíptica; cuando están completamente desarrollados, tienen una forma característica de plátano, llamada “media luna” o pequeña hoz, a esto se debe el nombre de esta especie (Deharo *et al.*, 2000).

1.2.3.5 *Plasmodium vivax*

Es el parásito del paludismo que predomina en la mayor parte del mundo, esta presente en casi todas las zonas donde el paludismo es endémico y es el único que tiene un área de distribución que se extiende a las regiones templadas (Markell *et al.*, 1990). Es muy rara en África occidental (WHO, 2000c).

La duración de su ciclo exoeritrocitario varía de 12 a 21 días y en algunas cepas de 6 a 12 meses. La aparición de estos patrones cronológicos de ataques primarios y las recaídas subsecuentes dependen de la proporción relativa de esporozoítos tempranos y tardíos en cepas dadas de *P. vivax*, que presentan distintas velocidades de desarrollo de los esquizontes pre-eritrocíticos. El tiempo de maduración de los esquizontes pre-eritrocíticos está determinado por el modelo genético de los esporozoítos individuales que inician su formación (Zaman V., 2004). Permittiéndonos sugerir la existencia de dos tipos de esporozoítos: los taqui-esporozoítos (rápidos) y los bradiesporozoítos (lentos) (Gilles & Warrel, 1993).

La presencia y persistencia de fases exoeritrocíticas (hipnozoítos) en el hígado, que puede producir recaídas esquizogónicas de la infección a distancia de la infestación repetidamente a los largo de muchos años (Deharo *et al.*, 2000; OMS, 2000), es sustentado por mucha evidencia experimental, pero no se conoce el estímulo por el cuál puede ser activado el hipnozoito latente y la consecuente recaída (Gilles & Warrel, 1993).

El esquizonte se da luego de 36 horas y a las 48 horas se ha dividido en 16 merozoítos; la parasitemia raramente excede dos parásitos en 100 glóbulos rojos y en la sangre periférica se pueden encontrar todas las fases morfológicas características (Deharo *et al.*, 2000; WHO, 2000C).

El *P. vivax* parasita sobre todo los hematíes jóvenes (reticulocitos). Los gametocitos pueden aparecer en la sangre dentro de los tres días después de la primera aparición de los parásitos asexuales (Gilles & Warrel, 1993; Deharo *et al.*, 2000).

1.2.3.6 *Plasmodium malariae*

Es menos frecuente que el *P. vivax* o el *P. falciparum*, se encuentra principalmente en zonas templadas y subtropicales. Su incubación dura alrededor de tres a más de cuatro semanas y la preinvasión es desapercibida. Las recaídas pueden sobrevenir durante por lo menos tres años, algunas veces hasta 20 años y más. Este fenómeno sería debido a las formas eritrocitarias latentes y se expresa en la ocasión de una agresión, tal como una intervención abdominal, en particular una esplenectomía y en general cuando las defensas inmunológicas del huésped bajan. La esquizogonia eritrocitaria de *P. malariae* dura 72 horas. El *P. malariae* invade los hematíes viejos (1 a 2%) que disminuyen de volumen sin que aparezcan gránulos (Deharo *et al.*, 2000).

1.2.3.7 *Plasmodium ovale*

Es muy próximo de *P. vivax*, con el cual fue confundido por mucho tiempo. Este parásito ampliamente distribuido en África tropical, también se ha descrito en Asia y a través de algunos casos importados en Sudamérica. Su incubación varía de 15 días a varios meses. La esquizogonia eritrocitaria dura 48 horas. *P. ovale* parasita los hematíes jóvenes (Deharo *et al.*, 2000).

1.2.4 EL VECTOR

La malaria humana puede ser transmitida solo por mosquitos anofelinos, los cuales pertenecen al orden *Díptera*, sub-orden *Nematócera*, familia *Culicidae*, sub-familia *Culicinae*, género *Anopheles*, subgénero *Anopheles*. Cerca de 442 especies de mosquitos anofelinos se distribuyen en el mundo, pero solo 70 especies son vectores de plasmodios bajo condiciones naturales y de estas 40 especies son las de mayor importancia.

Un factor que determina que una particular especie de anofelino sea un vector importante es la frecuencia con que se alimentan de humanos o animales, otros factores son la longevidad media y su densidad en relación con los humanos (Gilles & Warrel, 1993).

Los anofelinos se encuentran en regiones tropicales y subtropicales; los transmisores de la malaria en las Américas se distribuyen de la siguiente manera: a) En América Central el *Anopheles albimanus*, el *A. darlingi* y el *A. aquasalis*, b) En América del Sur el vector más importante es el *A. darlingi* y en las regiones del Perú, Bolivia, Chile y Argentina tiene importancia el *A. pseudopunctipennis* y en el grupo de países amazónicos *A. darlingi* y *A. albimanus* (Atias A., 1991; OMS/OPS, 2001).

Los principales vectores en el territorio boliviano, son el *A. darlingi* y el *A. pseudopunctipennis*, también se identificaron las siguientes especies: *A. albitarsis* s.l. y *A. braziliensis* (OPS, 2006; Harris A., 2006).

1.2.5 TRANSMISIÓN DEL PALUDISMO

La transmisión natural de la malaria al ser humano se da cuando las hembras de los mosquitos anofelinos parasitadas con esporozoitos en sus glándulas salivares, inoculan estas formas infectantes al torrente sanguíneo humano durante su alimentación. A pesar de que es infrecuente, la infección malárica puede ser transmitida accidentalmente, como resultado de transfusiones sanguíneas, por compartir jeringas contaminadas y accidentes de laboratorio. La infección congénita puede ocurrir, en este caso el ciclo exo-eritrocitario no es observado (Pereira D., 2002).

1.2.5.1 Reservorios del parásito

Las fuentes de infección humana para los mosquitos son las personas enfermas o los mismos individuos asintomáticos, que albergan formas sexuadas del parásito; también algunas especies de monos, roedores y otros animales en el caso del *P. malariae* (Gilles & Warrel, 1993).

1.2.6 PATOGÉNESIS DE LA MALARIA HUMANA

En los humanos la patogénesis depende de los efectos del parásito sobre la población de eritrocitos durante las fases de invasión, crecimiento intracelular, multiplicación y re-invasión de los plasmodios, que según cada especie determina las diferentes formas clínicas de la enfermedad (Bannister & Mitchell, 2003).

1.2.6.1 Fases de invasión

El parásito (merozoito) ataca la superficie del eritrocito, a través de la Proteína de Superficie del Merozoito (MSP-1) y por el contacto con el Antígeno de Membrana Apical (AMA-1) de la célula hospedera. En el estadio de anillo, el plasmodio sintetiza moléculas específicas algunas de ellas exportadas dentro del hematíe para modificar su membrana y poder adherirse a las superficies viscerales o de vasos sanguíneos, incluyendo los de la placenta (Bannister & Mitchell, 2003).

En el periodo del trofozoito, nuevas moléculas son exportadas dentro del hematíe, como el grupo de proteínas de superficie conocidas colectivamente como PfEMP-1 (proteína de membrana de eritrocito infectado con *P. falciparum* 1), para mediar la interacción de los eritrocitos y las moléculas de adhesión de las células endoteliales. El esquizonte, continua siendo adherente a las paredes de los vasos sanguíneos, finalmente las membranas del eritrocito y de la vacuola se lisan y los merozoitos ingresan a una corta fase extracelular (Bannister & Mitchell, 2003).

1.2.6.2 Fenómenos patogénicos

Destrucción de los eritrocitos parasitados. El proceso esta presente en todos los tipos de malaria y en mayor o menor grado participan en el desarrollo de la anemia.

Toxicidad resultante de la liberación de citoquinas. Durante la fase aguda de la malaria, la fiebre es el resultado de la liberación de pirógeno endógeno por los monocitos y macrófagos, activados por productos del parásito. Los glicolípidos y la hemozoina, liberados son capaces de inducir la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 por las células del sistema endotelial. El nivel del TNF-alfa esta elevado tanto en la malaria causada por *P. vivax* o por *P. falciparum* (Duffy & Fried, 2001; Pereira D., 2002).

Secuestro de los eritrocitos parasitados en la red capilar. Este fenómeno de citoadherencia es mediado por proteínas del parásito (PfEMP-1), expresadas en la superficie de los eritrocitos infectados que interactúan con proteínas de adhesión de las células endoteliales cuya expresión es estimulada por el TNF- α . El ICAM-1 parece ser el principal ligando en la malaria cerebral y el CD36 en las complicaciones de otros órganos (Duffy & Fried, 2001; Pereira D., 2002).

Lesión capilar por depósito de inmunocomplejos. En infecciones crónicas por *P. malariae* es descrita la ocurrencia de glomerulonefritis transitoria y autolimitada, la lesión glomerular es producida por el depósito de inmunocomplejos y componentes del complemento en los glomérulos, alterando la permeabilidad e induciendo a la perdida masiva de proteína (Duffy & Fried, 2001; Pereira D., 2002).

1.2.6.3 Modos de defensa del parásito

En una lucha contra el sistema inmune del hospedero el plasmodio desarrolló una serie de capacidades para evadirlo, y entre ellas se encuentran: la evasión de la depuración por parte del huésped en la corriente sanguínea, el mecanismo de depuración de los eritrocitos anormales en el bazo del huésped, elude la respuesta inmunitaria hacia una estructura llamada el nudillo (*knob*) formada en la superficie de los eritrocitos infectados a través de la síntesis de otras proteínas PfEMP-1 de un grupo de genes conocido como genes *var* (Hviid L., 1998; Rajeshwara *et al.*, 2002).

1.2.7 INMUNOLOGIA DEL PALUDISMO

El paludismo es una importante causa de morbilidad pero no cada infectado con el parásito de la malaria desarrolla una enfermedad seria o muere. Cada persona expuesta por primera vez a la malaria tiene un rango de posibles respuestas, desde la muerte o al otro extremo un sujeto aparecer con resistencia a la infección (Gilles & Warrel, 1993).

1.2.7.1 Factores de resistencia a la infección palúdica

Resistencia innata. Es dada por algunos de los diversos polimorfismos de los eritrocitos humanos. Son inmunes a *P. vivax* los individuos quienes carecen del antígeno del grupo sanguíneo de Duffy, Fy (a-b-). Anormalidades en el citoesqueleto como en la ovalitosis, incrementan la rigidez de la membrana siendo no completamente resistentes a la invasión de *P. vivax* y *P. falciparum*. El crecimiento intracelular de los parásitos del paludismo es retrasado por la estructura molecular de la hemoglobina fetal (F), la hemoglobina C, y la hemoglobina E, la hemoglobina de las células falciformes (S) y las células que presentan talasemias (Gilles & Warrel, 1993; Stites *et al.*, 1998).

Resistencia adquirida no específica. Este es un mecanismo de resistencia no genético relacionado con el estado nutricional de los individuos; en niños con cierto tipo de desnutrición se observó una asociación entre los bajos niveles de algunos suplementos nutricionales como ser el hierro, riboflavina, o el ácido para-amino benzoico y la disminución o protección contra la malaria (Stites *et al.*, 1998).

Respuesta inmune específica adquirida. En regiones de alta transmisión para la malaria donde los individuos son crónicamente expuestos, la resistencia se desarrolla progresivamente al formar en su suero anticuerpos contra proteínas de la superficie de los plasmodios, por infecciones repetitivas, confiriendo a los recién nacidos una protección hasta los tres meses de edad por el paso transplacentario de IgG materna antiplasmodio. La leche materna tiene bajos niveles de ácido para-amino benzoico, coadyuvando a la protección del neonato (Stites *et al.*, 1998).

1.2.7.2 Respuesta inmunitaria a los plasmodios

Las características inmunitarias principales son: a) Con la exposición múltiple se presenta inmunidad parcial compleja y celular, b) los individuos no inmunes en áreas en que el paludismo es endémico, tienen tasas de mortalidad significativamente mayores por paludismo cerebral, c) después de infecciones múltiples se produce anticuerpo IgG protector específico de especie y cepa contra merozoitos, e) la variabilidad del huésped en la respuesta inmunitaria a antígenos específicos, ha obstaculizado el desarrollo de una vacuna, f) los parásitos eluden la depuración en el bazo al expresar moléculas de adhesión variantes en las superficies de los eritrocitos infectados (Stites *et al.*, 1998).

1.2.8 CUADRO CLÍNICO

1.2.8.1 Malaria no complicada

El periodo de incubación de la malaria y las manifestaciones clínicas, varían de acuerdo con la especie de plasmodio, la cantidad de parásitos y el grado de resistencia de los individuos. Según el ciclo biológico del parásito, el hospedero humano es asintomático en sus fases hepáticas luego de la desaparición de los plasmodios de la sangre; la fase tisular corresponde al período de incubación o a la prepotencia de la enfermedad y la fase tisular residual a la etapa crónica o subclínica, esta última fase no ocurre en el *P. falciparum*.

Accesos de Primo-invasión. Los síntomas iniciales del paludismo son inespecíficos; la sensación de malestar general, cefalea intensa, fatiga, a veces diarrea, las molestias abdominales y las mialgias seguidas de fiebre son muy similares a los síntomas de muchas otras infecciones, no permitiendo un diagnóstico clínico seguro. Son frecuentes las náuseas, los vómitos y la hipotensión ortostática. También se constata la presencia de hepatomegalia de grado leve en los niños, herpes nasolabial y oliguria.

Los clásicos paroxismos palúdicos, coinciden con la ruptura de los eritrocitos al final de la esquizogonia; se presentan con escalofríos y sudor de media a una hora de duración, seguidos de una fase febril, la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40°C y se acompaña de taquicardia y en ocasiones delirium, este período dura de dos a seis horas. Luego desciende por crisis y el paciente transpira en forma profusa y progresivamente se va sintiendo mejor, hasta recuperarse.

Accesos palúdicos. Después de la fase inicial, sigue un período apirético de 48 y 72 horas de duración, según el tipo de especie de parásito, al término del cual se produce un nuevo acceso febril que asume un carácter intermitente. La fiebre es irregular en las fases iniciales (la del paludismo por *P. falciparum* a veces no se regulariza nunca) (Atías A., 1991).

Según la periodicidad de los picos febriles, *P. vivax* y *P. ovale* producen un paroxismo a días alternos (terciana benigna); *P. malariae* produce un paroxismo a intervalo de tres días (cuartana) y *P. falciparum* causa paroxismo febril cada 48 horas o a días alternos (terciana maligna) (Zaman V., 2004).

El bazo palpable en las personas no inmunes tarda varios días en aparecer y puede hasta sobrepasar la línea umbilical. La ictericia leve se puede observar en pacientes con paludismo por *P. falciparum* no complicado, y habitualmente aparece al cabo de una a tres semanas.

Luego de varios accesos febriles sin que medie tratamiento, se produce un período de latencia clínica, cuya duración esta relacionada con la respuesta inmune del paciente, la que puede detener el pasaje de los plasmodios desde el ciclo tisular hepático a la sangre y su multiplicación dentro de los eritrocitos. Cuando por diversas causas disminuye la respuesta inmune, vuelven a invadir los glóbulos rojos, se multiplican y dan origen a nuevos accesos febriles (recaídas).

En las zonas de endemia se observa con frecuencia la infección simultánea por varias especies, que pueden evolucionar en forma separada y en tiempos diferentes. La fiebre se presenta en forma continua, sin una clara diferenciación entre períodos febriles y apiréticos; esta alternancia se observa, cuando una especie o cepa determinada predomina sobre las otras (Atías A., 1991).

1.2.8.2 Malaria grave o complicada

Los adultos no inmunes, los niños y las gestantes con o sin estados de inmunosupresión y desnutrición pueden presentar manifestaciones más graves de la infección, pudiendo ser fatales en el caso de infecciones por *P. falciparum*. Según la OMS, se define una malaria complicada por *P. falciparum*, cuando el paciente presenta formas asexuadas al examen sanguíneo y una o más de las 10 manifestaciones mayores siguientes: Crisis convulsivas repetitivas, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar agudo, incrementada permeabilidad gastrointestinal, anemia normocítica severa, hipoglicemia, hemorragia difusa, hemoglobinuria masiva, colapso circulatorio, acidosis sanguínea y coma.

Otras manifestaciones contingentes, no suficientes para definir un acceso grave pueden ser: parasitemia elevada, mayor al 5% en un sujeto semi-inmune; ictericia clínica e hipertermia con temperatura $\geq 41^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (WHO, 2000b).

1.2.9 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS GENERALES

La distribución de la malaria en las zonas tropicales y subtropicales del mundo no es homogénea. Es considerada endémica, cuando existe una incidencia constante de casos en un periodo de años sucesivos; es epidémica, cuando ocurre un agravamiento periódico u ocasional de la curva endémica. La endemicidad de una región es definida en base al índice esplénico (IE) el cual es determinado por la proporción de los niños entre 2 a 9 años con un bazo palpable: IE < 10% es hipoendémica, IE 11-50% es meosendémica, IE 51-75% es hiperendémica e IE > 75% es holoendémica (Gilles & Warrel, 1993; Pereira D., 2002).

Según el perfil de incidencia en el correr del tiempo, se puede considerar a una zona con paludismo estable o inestable según presente asociaciones con distintos factores biológicos, ecológicos, socioculturales y económicos, sobretodo entomológicos. La transmisión del paludismo puede ser alta o baja, regular o irregular (Gilles & Warrel, 1993).

1.2.9.1 Riesgo epidémico y áreas propensas a la epidemia

Las epidemias pueden ocurrir en áreas o situaciones donde la mayoría de las condiciones para la transmisión intensa de la malaria existen, pero normalmente uno o más factores esenciales son carentes o insuficientes. Así en años normales, la incidencia es baja, los periodos de transmisión cortos y la población en su mayoría no inmune. En años donde usualmente los factores son excepcionalmente prominentes y/o prolongados, dan como resultado una intensa transmisión que puede producir una epidemia. Esto suele ocurrir en áreas identificadas como propensas a esta situación, donde se exhibe cierta periodicidad (ciclos de 2-7 años), o son ligadas a los disturbios ecológicos y sociales. Las áreas propensas pueden ser clasificadas de acuerdo a factores responsables para iniciar una epidemia.

Áreas endémicas. Sujetas al súbito incremento del número de individuos expuestos no inmunes, causado por: a) la llegada en bloque de población no inmune (refugiados o población desplazada), b) la mezcla de un gran número de población inmune y no inmune viviendo en condiciones primitivas (campos de trabajo temporarios y desarrollo de proyectos locales).

Áreas hipo o meso endémicas sujetas al súbito incremento en la capacidad vectorial. Causado por: a) un abrupto ascenso en la densidad del *Anopheles* debido a la lluvias anormales, y o al incremento de la sobrevivencia de los mosquitos debido al prolongado tiempo de calor y humedad, b) aceleración del ciclo esporogónico del parásito debido al excepcionalmente largo y caliente verano, c) Invasión de vectores más eficientes dentro de las áreas donde los vectores locales no son capaces de mantener una intensa transmisión, o áreas donde no existen vectores previamente.

Áreas hipo o meso endémicas sujetas a modificaciones ambientales. Las cuales pueden dirigir a un incremento de la densidad del vector y movimiento de población humana como: el desarrollo agricultor, y el rápido crecimiento no controlado de ciudades en áreas tropicales.

Áreas previamente endémicas. En las cuales falla el mantenimiento de los controles efectivos previos por: a) resurgimiento de la transmisión de malaria (epidemias post-erradicación), b) progresiva expansión de la resistencia a la cloroquina por el parásito (WHO, 2000a).

1.2.9.2 Indicadores epidemiológicos

En el ser humano se pueden determinar los siguientes:

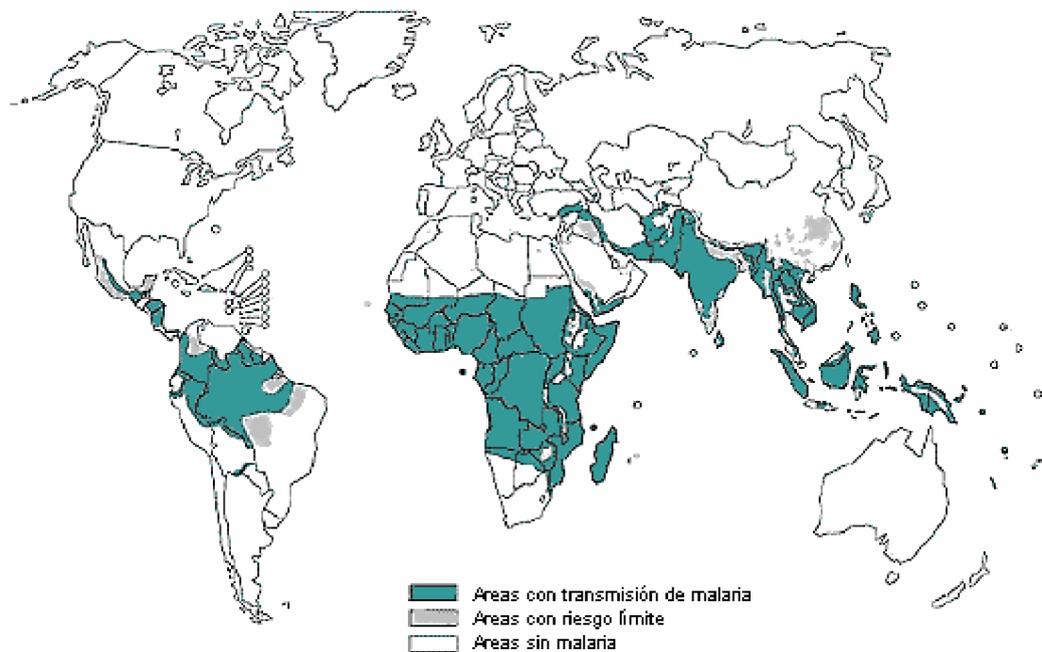
El índice esplénico (IS), representa el porcentaje de portadores de esplenomegalia, es apreciado en sujetos de 2 a 9 años que no recibieron quimioterapia. El índice plasmódico (IP), es el porcentaje de sujetos examinados que presentan hematozoarios en la sangre periférica, determina el grado de endemicidad en una colectividad.

El índice gametocitario, es el porcentaje de portadores de gametocitos en la población humana, indica el potencial infectante de una población hacia los anofeles. El índice sero-epidemiológico, es la media geométrica de los títulos de anticuerpos específicos obtenidos en los sujetos donadores de sangre (Gilles & Warrel, 1993).

1.2.9.3 Distribución geográfica

El *P. vivax*, es la segunda mayor especie de malaria humana, constituye cerca del 41% de los casos en el mundo, las otras especies *P. malariae* y *P. ovale* son generalmente mucho menos prevalentes en el mundo. En las Américas hay transmisión de paludismo para *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae* en 9 países de la región que comparten la selva amazónica, y en 8 países de América Central y el Caribe (WHO, 2006) (Figura 1).

FIGURA 1: Distribución geográfica de la malaria en el mundo



FUENTE: Organización Mundial de la Salud, 2001

El *P. vivax* es el parásito de la malaria predominante en las Américas. En las zonas clasificadas como de riesgo alto y moderado, fue el causante de 82.2% de los casos en el año 2000. La gran mayoría de los restantes casos se debe a *P. falciparum*. La mortalidad asociada con la enfermedad en la región está relacionada con *P. falciparum*. Hay un número pequeño de casos causados por el *P. malariae* (OMS/OPS, 2001).

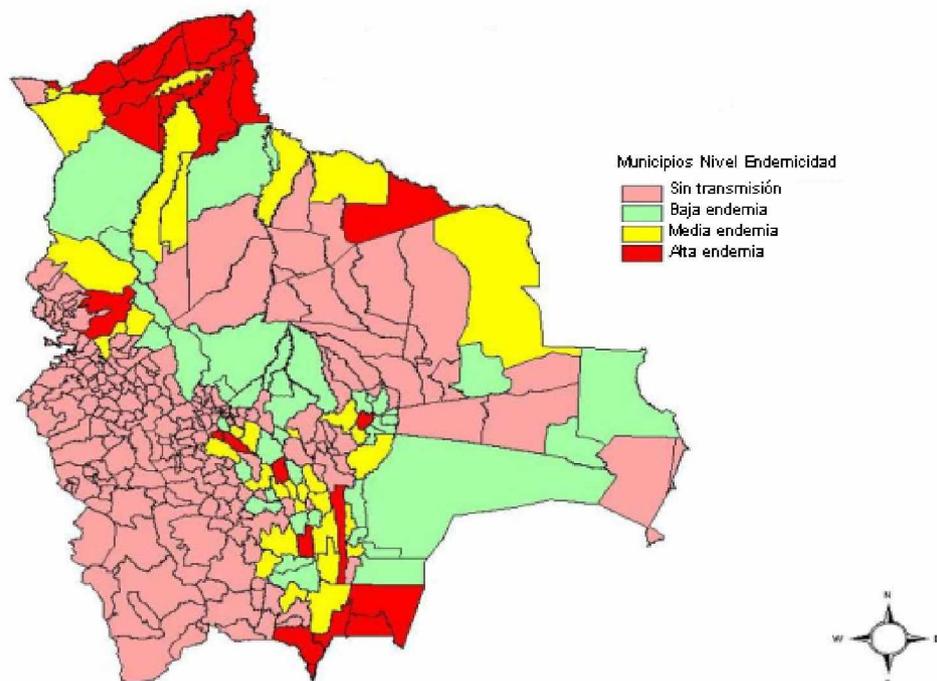
En la mayoría de las áreas donde el *P. vivax* es prevalente, las tasas de transmisión son bajas y por lo tanto la población afectada alcanza una pequeña inmunidad a este parásito. Consecuentemente, gente de todas las edades corren el riesgo de adquirir la infección por *P. vivax*. En lugares donde el *P. vivax* y el *P. falciparum* son prevalentes, la incidencia del *P. vivax* presenta un pico en la población joven más acentuado que el *P. falciparum* (WHO, 2006).

1.2.9.4 Epidemiología en Bolivia

En tres cuartas partes del territorio boliviano se transmite activamente la malaria, con la circulación de *P. vivax* y *P. falciparum* y presencia de vectores *Anopheles darlingi* y *A. pseudopunctipennis*. En tales áreas maláricas residen 3.499.802 habitantes que se encuentran en riesgo de contraer esta infección, es decir la mitad de la población del país (Lanza *et al.*, 2003).

En las figura 2 se observa la distribución de las regiones geográficas bolivianas según el riesgo epidemiológico para la malaria. El 68% de los municipios de país se encuentran sin transmisión, el 13% presentan un nivel de riesgo de baja transmisión, en el 11% el nivel de riesgo es de mediana trasmisión y en el 8% de alta transmisión (Barrientos R., 2006).

FIGURA 2: Situación epidemiológica de malaria por nivel de riesgo en Bolivia en 2005



FUENTE: Programa Nacional de Control y Vigilancia de Malaria

Los departamentos de Pando, Beni y Santa Cruz en la amazonia boliviana, en la frontera con el Brasil, son una prioridad. Esta región es responsable de 50% de todos los casos de malaria notificados y 99% de casos por *P. falciparum*.

El informe de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) indicó la carga de la malaria en Bolivia para el año 2004, siendo el Índice Parasitario Anual (IPA) mayor para *P. vivax* que para el *P. falciparum*, no registrándose ningún caso de malaria por *P. malariae* (cuadro 2). La mortalidad por malaria no se registró desde el año 2001 hasta el 2004, la detección activa de los casos fue del 19.5% y la detección pasiva de los casos del 80.5% (PAHO, 2005).

CUADRO 2: El Índice Parasitario Anual (IPA) para el año 2004 en Bolivia, según áreas de transmisión y especies parasitarias

<i>Áreas de riesgo</i>	<i>Todas las especies</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>
Todas las áreas con riesgo	4.4	0.2	4.2	0
Riesgo moderado y elevado	16.4	0.8	15.6	0

FUENTE: Organización Panamericana de la Salud (WHO), 2004a.

En nuestro país se identificó una disminución de la Incidencia Parasitaria Anual (IPA) desde el año 1998 (74350 casos) al año 2001 (15765 casos), manteniéndose relativamente esta tendencia actualmente. A pesar de la mejora progresiva en los últimos cinco años, existe persistencia de la transmisión activa en la amazonia (en Pando, Riberalta, Guayaramerin) y en el Chaco boliviano (Carapari, Yacuiba y Bermejo) (Programa Nacional de Control y Vigilancia de Malaria, 2006).

1.2.10 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza de la infección malárica es posible por la demostración del parásito o de sus antígenos relacionados en la sangre periférica de paciente, también se puede tomar en cuenta el padrón epidemiológico de la región, sin embargo la Organización Mundial de la Salud (2000c), recomienda realizar un diagnóstico clínico y laboratorio (WHO, 2000a; WHO, 2006).

1.2.10.1 Diagnóstico clínico

Los signos y síntomas de la malaria suelen ser fiebre, escalofríos, cefalea y anorexia los cuales no son específicos y son comunes en otras enfermedades y condiciones. La malaria es la causa más común de fiebre y malestar en áreas endémicas por lo que es posible aplicar estos criterios como diagnóstico de todos los tipos de malaria en la población coadyuvándose con los antecedentes epidemiológicos de la región como ser la intensidad de la transmisión, la especie de parásito circulante, etc.

1.2.10.2 Diagnóstico microscópico

Se basa en el examen microscópico de un extendido sanguíneo. Se usan con estos fines extendidos gruesos y delgados. La película gruesa (gota gruesa) es útil para la detección de infecciones leves, pero el diagnóstico de la especie es más fácil con la película fina (frotis o extendido fino sanguíneo), porque en ella se mantiene la morfología de los parásitos y de los eritrocitos, los cuales en la película gruesa resultan completamente lisados.

El procedimiento para la gota gruesa y el extendido fino consiste en: coleccionar una muestra sanguínea de pulpejo del dedo sobre un portaobjetos; preparar la gota gruesa y el extendido sanguíneo; teñirlos con Giemsa; y examinar el extendido a través del microscopio (preferiblemente con el objetivo de inmersión a 100X).

Las ventajas de este método son su gran sensibilidad, si el microscopista es experto puede detectar parásitos asexuales en densidades menores a 5-10 parásitos por μl de sangre; es informativa, cuando los parásitos son encontrados, se pueden caracterizar en términos de especies y estadios circulantes. En adición la densidad parasitaria puede ser cuantificada. Su costo es relativamente bajo US\$0.12 a US\$0.40 por lámina examinada (WHO, 1999; WHO, 2000a).

1.2.10.3 Pruebas de diagnóstico rápido

Estas pruebas están basadas en la detección de antígenos derivados de los parásitos de la malaria en sangre lisada, usando métodos inmunocromatográficos. El más frecuentemente usado es la prueba que lleva anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos del parásito. Estas pruebas pueden ser realizadas en 15 minutos. Suelen ser antígenos blancos en estas pruebas la Proteína II rica en histidina (HRP-II) para *P. falciparum*; la deshidrogenasa láctica del parásito (Pldh) que es producida por los estados sexuales y asexuales de los parásitos de la malaria, distingue al *P. falciparum* de las otras especies pero no al *P. vivax* del *P. malariae* o *P. ovale*; otros antígenos no específicos de las cuatro especies (WHO, 1999; WHO, 2000a).

1.2.10.4 Otras técnicas de diagnóstico

Otros métodos disponibles incluyen el uso de fluorocromos, reacción en cadena de polimerasa (PCR) y detección de anticuerpos por serología.

- Microscopia usando fluorocromos, como la naranja de acridina, QBC (Quantitative Buffy CoatTM), requieren equipamiento especial y de mantenimiento (WHO, 2000).
- PCR, es más sensible y específico que las otras técnicas, sin embargo requiere un equipo altamente especializado y costoso.
- Detección de anticuerpos por serología, solo mide una exposición previa y no específica cuando ocurrió la infección (WHO, 1999; WHO, 2000c).

1.2.11 TRATAMIENTO

Dado que los parásitos de la malaria pasan por diversas fases de su ciclo vital y que los mismos muestran distinta sensibilidad a las drogas antipalúdicas durante dichas fases, según la norma para el tratamiento de la malaria publicada por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2006), se tienen las siguientes drogas antimaláricas en uso:

Grupo de Arilaminoalcoholes. La quinina es efectiva contra los esquizontes sanguíneos, trofozoitos y anillos de *P. falciparum*; también mata los estadios sexuales del *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, pero no los gametocitos maduros del *P. falciparum*. La mefloquina es efectiva contra todas las formas del parásito. El lumefantrine es usado en terapia combinada y tiene una fuerte efectividad contra *P. falciparum* multi resistente.

Grupo de las 4-aminoquinolinas. Son esquizonticidas sanguíneos: la cloroquina tiene una resistencia muy difundida en varias partes del mundo, y su rendimiento es muy disminuido contra las infecciones por *P. falciparum*, aunque mantiene todavía una considerable eficacia para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. La amodiaquina es efectiva contra algunas cepas de *P. falciparum* cloroquino resistentes.

Grupo de las Sulfonas. Estas moléculas compiten e inhiben la enzima dihidropteroato sintetasa plasmodial. Las sulfonamidas son estructuras análogas y antagonistas competitivas del ácido p-aminobenzoico. La sulfadoxina es usada en una dosis fija, combinación de 20 partes de sulfadoxina con una parte de pimetamina. El Dapsone, es dada en combinación con otros antimaláricos como las co-formulas con clorproguanil (como Lapdap™).

Grupo de Biguanidas. Inhiben la dihidrofolato reductasa plasmodial, actúan contra las formas pre-eritrocíticas, esquizontes sanguíneos del parásito, no es usado solo para el tratamiento porque desarrolla resistencia muy rápidamente. La pimetamina en combinación con una sulfonamida, es efectiva contra los cuatro plasmodios humanos.

Grupo de 8-aminoquinolinas. Activas contra las formas intrahepáticas de todos los tipos de parásitos de malaria. La primaquina es usada para proveer una cura radical de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, en combinación con un esquizonticida sanguíneo para los parásitos eritrocíticos. La primaquina es también gametocida contra el *P. falciparum* y tienen significativa actividad contra los estadios intrahepáticos del *P. vivax* (hipnozoitos).

Los antibióticos. La tetraciclina es inhibidora de la unión del aminoacil-tRNA durante la síntesis de proteínas. La doxiciclina, es una tetraciclina sintética con una larga vida media lo cual hace fácil su esquema de dosificación. La clindamicina, inhibe estadios tempranos de la síntesis de proteína por un mecanismo similar al de los macrólidos.

El peróxido antimalárico. Son esquizonticidas sanguíneos, efectivos contra todas las especies de *Plasmodium*, también contra los parásitos resistentes a la cloroquina y quinina. Los derivados de la artemisina (artesunato, dihidroartemisina, artemotil) deben ser dadas en terapia combinada para protegerlas de la resistencia. La artemisina tiene una amplia

actividad inusual contra parásitos asexuales y anillos jóvenes del esquizonte, y en la malaria por *P. falciparum*, elimina los gametocitos.

Las naftoquinonas. La Atovaquona actúa sobre la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, también sobre todos los estadios de crecimiento del parásito.

1.2.11.1 Esquemas de tratamiento

En la reunión de directores nacionales de epidemiología y programas de malaria de Sudamérica (2005), se llegaron a las siguientes conclusiones en relación al tratamiento para *P. vivax*: existen fallas terapéuticas a la cloroquina que varían entre 1% a 20%; la resistencia a la cloroquina se reportó en Perú, Colombia, Guyana y por confirmar en Bolivia, Brasil y Venezuela; Bolivia en las Américas, fue el segundo país en adoptar la terapia combinada Artesunato/Mefloquina /Primaquina para *P. falciparum*. El tratamiento para malaria no complicada por *P. vivax* en toda Sudamérica es: Cloroquina 25 mg/kg peso en 3 días más Primaquina 0,25 mg/kg peso por 14 días (Ministerio de Salud y Previsión Social, 2002).

El tratamiento para malaria no complicada por *P. falciparum* en Bolivia es: Clorhidrato de Mefloquina 25 mg de base/kg peso (dosis 12.5 mg/kg día por 2 días) más Artesunato 4 mg/kg por 3 días y Primaquina 0.75 mg/Kg el último día de tratamiento en dosis única (Programa Nacional de Malaria, 2006).

El cuadro 3, presenta varios esquemas de tratamiento para la malaria complicada por *P. falciparum* y *P. vivax*, para ambos es necesario la admisión del paciente en un centro hospitalario y coadyuvar el tratamiento con el debido soporte para las otras complicaciones o formas clínicas de la malaria que se presenten.

CUADRO 3: Esquema de tratamiento de la malaria complicada

<i>Fármaco</i>	<i>Paludismo grave (parental)</i>
Cloroquina	10 mg de la forma base/Kg mediante infusión a velocidad constante durante 8 horas, seguidos de 15 mg/Kg durante 24 horas o bien de 3.5 mg de la forma base/Kg mediante inyección IM o SC cada 6 horas (dosis total, 25 mg/Kg)
Quinina	20 mg de la sal/Kg mediante infusión IV durante 4 horas seguidos de 10 mg/kg durante 2-8 horas cada 8 horas
Gluconato de quinidina	10 mg de la forma base/Kg mediante infusión a velocidad constante durante 1-2 horas seguidos de 0.02 mg/Kg por minuto, con monitorización ECG
Artesunato	2.4 mg/Kg IV o IM seguidos de 1.2 mg/Kg a las 12 y 24 horas, y luego diariamente
Artemeter	3.2 mg/Kg IM seguidos de 1.6 mg/Kg/día

FUENTE: WHO, 2006; Harrison, 1999. Ref. IV: intravenoso, IM: intramuscular, mg: miligramos, Kg: kilogramos.

1.2.12 PROFILAXIS DEL PALUDISMO

1.2.12.1 La quimioprofilaxis

Las drogas disponibles para la quimioprofilaxis se limitan a la cloroquina, proguanil, piremamina/sulfadoxina, mefloquina y doxiciclina. No hay una droga ideal para la profilaxis debido al incremento de la resistencia a drogas específicas por el parásito y la dificultosa recopilación de los efectos causantes. Por eso la quimioprofilaxis es limitada a trabajadores, grupos especiales (ejercito) y en ciertas ocasiones como en mujeres embarazadas en algunas situaciones (WHO, 2000a).

1.2.12.2 El control vectorial

El uso del DDT (dicloro-difenil-tricloroetano) para el control de la malaria, fue direccionado por la WHO en una reunión en 1995 por el Grupo de Estudio del Control del Vector de la Malaria y otras enfermedades por Mosquitos. Se estableció que el DDT puede ser usado para el control vectorial, solo por rociado intradomiciliario debido a la protección del medio ambiente para preservar la biodiversidad (WHO, 2000a).

Los materiales tratados con insecticidas (actualmente en su mayoría piretroides) pueden ser tejados, aleros, cortinas, hamacas, mosquiteros (WHO, 2000a). La actividad insecticida de los piretroides sintéticos es elevada, pero cada componente tiene un rango específico de acción, el cual es influenciado por la formulación y el grado de sinergismo con otros componentes. Los piretroides sintéticos incluidos en diferentes estudios comparativos fueron la deltametrina, la permetrina y la lambda-cihalotrina, perdiendo su eficacia después de 12 semanas en un 40% para la permetrina, 38% la lambda-cihalotrina y menos pérdida la deltametrina (Gilles & Warrel, 1993; Zimmerman & Voorham, 1997).

1.3 PALUDISMO Y EMBARAZO

Cada año en países donde la malaria es endémica quedan embarazadas alrededor de 50 millones de mujeres. Aproximadamente 10000 de estas mujeres mueren como resultado de una infección palúdica, contribuyendo la anemia materna severa de origen malárico a más de la mitad de estas defunciones (Steketee *et al.*, 2001).

1.3.1 DEFINICIÓN

La malaria gestacional ha sido definida como la presencia de *Plasmodium sp* en sangre periférica materna y/o el hallazgo del parásito en la placenta (Brabin, 1983). Puede existir malaria placentaria sin parasitemia periférica o las gestantes cursar con parasitemia periféricas sin infección placentaria. Esto hace necesario el análisis de sangre periférica y sangre de la placenta para configurar un caso de malaria gestacional (Mockenhaupt *et al.*, 2002).

1.3.2 HISTORIA

Desde tiempos antiguos, la presencia de fiebre intermitente fue observada durante el embarazo. Sinton (1935) citado por Desowitz R. (1992) se refirió a los comentarios de Hipócrates (500 A.D.) acerca de la vulnerabilidad de la mujer embarazada y de su recién nacido a la malaria. En el siglo XVI Mercado un médico español recomendó la transfusión sanguínea para prevenir la condición deteriorada de la madre por los accesos palúdicos. Torti y sus contemporáneos italianos en 1700 instauraron la quinina como tratamiento para la infección palúdica en la gestante (Duffy & Fried, 2001).

Goth (1881) y Chiarleoni (1886) atribuyeron a la malaria gestacional una proporción del bajo peso al nacer en neonatos a término. Alrededor de 1900, Bignami y Sereni describieron la presencia de elevadas densidades del *P. falciparum* en placentas humanas; en 1915 Clark en Panamá realizó el primer estudio en el continente americano observando *Plasmodium* en las placentas de mujeres indígenas asintomáticas, describiendo la aparición de parásitos en la sangre de la placenta materna dos veces más frecuente que en la sangre periférica (McGregor *et al.*, 1983; Duffy & Fried, 2001).

Sinton y Wickramasuriya (1935) citan la descripción de Christopher (1911) del paludismo en la India como causa de abortos, partos prematuros y óbitos en la gran epidemia de 1908 en Punjab (Duffy & Fried, 2001). Wickramasuriya en 1937 describió como durante la epidemia catastrófica de malaria en Ceylon (Sri Lanka), la malaria en mujeres embarazadas fue letal y produjo altos índices de muerte intrauterina fetal, abortos y partos prematuros (McGregor *et al.*, 1983).

Graham (1938) detalló el patrón por el cual la mujer embarazada adquiere inmunidad frente a la malaria (Duffy & Fried, 2001). Bruce-Chwatt (1952), sugirió que en áreas de transmisión estable para la malaria había una pérdida temporaria de la inmunidad durante el embarazo, especialmente en primigrávidas observando también bajo peso al nacer en los neonatos de estas madres (Gilles *et al.*, 1969). Archibald (1958), indicó que la presencia de parasitemia en sangre periférica y en la placenta de las gestantes podría ser por falta de inmunidad adquirida (Morgan *et al.*, 1994).

1.3.3 PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA MALARIA GESTACIONAL

1.3.3.1 Inmunología de la gestante

Durante el curso de un embarazo normal, la unidad útero placentaria produce una serie de citoquinas tipo TH2, normalmente IL-10; protegiéndose de la respuesta TH1, que es deletérea para el embarazo. La disminución de la respuesta TH1 permite un reforzamiento de la respuesta TH2 contrabalanceando la disminución de la respuesta celular, permitiendo que la gestante sea susceptible a ciertas enfermedades que dependen de la inmunidad celular

(tuberculosis, coccidiosis) y permiten la remisión de enfermedades dependientes de la reacción celular (artritis reumatoide) (Cot & Deloron, 2003).

La presencia en la sangre de niveles elevados de cortisol, esteroides adrenalínicos, como la gonadotropina coriónica placentaria y la alfa-feto proteína en la segunda mitad del embarazo, contribuyen a la inmunosupresión generalizada en la madre, estableciéndose una depresión de la actividad linfocítica.

El paludismo produce la inversión de la orientación de la respuesta de las citoquinas TH2 y estimula la respuesta TH1, produciéndose la liberación por las células inmunomoduladoras de la citoquinas IFN- γ , IL-2, TNF- α y el TGF- β que se elevan y la IL-10 disminuye; el IFN- γ se incrementa asociado a la disminución de la infección placentaria y los cambios mas intensos a nivel de la placenta que implican los linfocitos T más que los monocitos (Fievet *et al.*, 2001; Okoko *et al.*, 2003).

1.3.3.2 Fisiopatología de la citoherencia placentaria

La fisiopatología del paludismo en la mujer embarazada por *P. falciparum* se distingue de las otras formas del paludismo por la citoadherencia de los trofozoitos infectados en el espacio del sincitiotrofoblasto de la placenta. Los eritrocitos infectados se acumulan selectivamente en los espacios intervillosos de la placenta provocándole una alta densidad parasitaria (Okoko *et al.*, 2003).

A parte de los receptores endoteliales ya conocidos, este fenómeno es mediado por los glicosaminoglicanos (GAGs) como el condroitinsulfato A (CSA) y el ácido hialurónico (HA), los cuales son ligandos que están presentes en el sincitiotrofoblasto de la placenta, pero que no actúan como tal en otras ubicaciones (cartílago, piel y arterias) (Beeson *et al.*, 2001; Beeson *et al.*, 2002; Duffy & Fried, 2003).

Existen subpoblaciones de *P. falciparum* con un fenotipo de citoadherencia a la placenta, que son eliminados en las mujeres no embarazadas, debido a la falta del receptor de adhesión adecuado en las células hospederas. En contraste cuando el CSA comienza a ser disponible en el desarrollo de las placentas de primigravidas, los parásitos con ese fenotipo se unen al CSA y se multiplican liberándose al torrente sanguíneo. Presumiblemente las mujeres con el antecedente de una gestación previa inducieron anteriormente niveles de anticuerpos contra esta variante PfEMP-1 específica para el CSA (Hviid L., 1998; Beeson *et al.*, 2002; Costa *et al.*, 2003).

Se asume que los niveles de anticuerpos contra las moléculas de la variante PfEMP-1 limitan la multiplicación de este tipo de plasmodios; esta protección contra la malaria asociada al embarazo puede ser gradualmente adquirida en gestaciones sucesivas (Hviid L., 1998).

1.3.3.3 Histopatología de la placenta malárica

Las placentas infectadas con *P. falciparum*, muestran varios cambios en el espacio intervelloso y en la vellosidad (Walter *et al.*, 1982 citado por Sugiyama *et al.*, 2001). El *P. vivax* no presenta adhesión placentaria de sus eritrocitos infectados, por lo tanto no existe su secuestro placentario. Castejon *et al.*, (2001) reporta el caso de una paciente primigesta con infección para *P. vivax*, dentro de los hallazgos microscópicos en la placenta, no encontró eritrocitos infectados, ni infiltración de linfomononucleares, granulocitos, macrófagos o depósitos de pigmentos maláricos.

1.3.4 CONSECUENCIAS DEL PALUDISMO DURANTE EL EMBARAZO

La mujer embarazada con malaria en asociación con el grado de parasitemia, el nivel de inmunidad, paridad y la especie de parásito puede desarrollar manifestaciones clínicas de la enfermedad que varían de cuadro clínico moderado a una enfermedad severa.

Una mujer embarazada no inmune, es susceptible a todas las complicaciones de la malaria severa y tiene un riesgo incrementado al aborto, muerte intrauterina, parto prematuro y bajo peso al nacer en el neonato. Las gestantes tienen más probabilidad de desarrollar malaria cerebral, otras formas de malaria severa y sufrir una elevada mortalidad (2 a 10 veces más que las mujeres no embarazadas). Son particularmente susceptibles a la hipoglucemia y edema pulmonar (WHO, 2000b; Shulman & Dorman, 2003).

En zonas endémicas, la mujer embarazada parcialmente inmune (especialmente la primigravida) es susceptible a la anemia severa pero otras manifestaciones de la malaria severa son inusuales. Estas gestantes presentan el riesgo de ser asintomáticas en las infecciones palúdicas y poder ser negativas en el resultado de los frotis de sangre periférica solapando la presencia de la enfermedad (WHO, 2000; Shulman & Dorman, 2003).

Es probable que las recaídas y recurrencias de una infección palúdica previa en la mujer embarazada, sean debidas al fenómeno de inmunosupresión multifactorial transitoria que dura hasta 60 días después del parto, no debe olvidarse la importancia del alumbramiento para despertar una infección palúdica latente en la madre.

1.3.4.1 Fiebre

La malaria por *P. falciparum* comúnmente induce las contracciones uterinas y el progreso a un parto prematuro o aborto, particularmente entre las mujeres no inmunes; la frecuencia y la intensidad de las contracciones parecen ser relacionados con la elevación de la fiebre. Aunque las mujeres de áreas de moderada o elevada transmisión son afebriles, asintomáticas y presentan elevados niveles de parasitemia (Steketee *et al.*, 1996), ellas sufren probablemente menos episodios de paludismo que las gestantes no inmunes de la misma edad (Warrel & Gilles, 2005). La asociación con otras infecciones suele ocurrir, neumonía y la infección del tracto urinario son comunes (WHO, 2000b).

1.3.4.2 Anemia

La Organización Mundial de la Salud define como anemia severa en el embarazo como una hemoglobinemia menor a 7 g/dL, y una anemia muy severa en el embarazo como una hemoglobinemia por debajo de los 5 g/dL. Cuando la anemia es muy severa, la anemia es un importante contribuidor a la mortalidad, morbilidad materna y perinatal (WHO 2000b, Warrel & Gilles, 2005).

Durante el embarazo, las infecciones por *P. vivax* y por *P. falciparum* son asociadas a una anemia crónica por secuestro en la placenta de los eritrocitos infectados, y la producción de citoquinas pro-inflamatorias en la placenta que inducen a una deficiencia en la hematopoyesis materna (Nosten *et al.*, 1999; WHO, 2006). El riesgo de anemia se incrementa con el incremento de la densidad parasitaria (Saute *et al.*, 2002).

La anemia materna muy severa esta asociada a morbilidad materna y perinatal debido a sus graves consecuencias clínicas. Está asociada a un mayor riesgo de mortalidad materna, en particular por hemorragias fatales post-parto, siendo esa la complicación responsable de la mayor mortalidad materna en países subdesarrollados. Las mujeres que inician la labor de parto con anemia severa pueden desarrollar edema pulmonar después de la separación de la placenta (WHO, 2000). La anemia causa incapacidad por fatiga, agotamiento y reducción en la capacidad de trabajo (Menéndez C, 1995).

La contribución de la malaria para la presencia de anemia se demostró por las observaciones en los niveles de hemoglobina y/o hematocrito maternos en grupos de mujeres con y sin malaria gestacional, en diferentes estudios en el continente africano y asiático. Asociando los bajos niveles de estos parámetros a los accesos palúdicos durante el embarazo se implementó medidas preventivas como la quimioprofilaxis, estableciéndose una reducción de la proporción de esta condición.

En el cuadro 4 podemos observar que las tasas de anemia en mujeres con malaria gestacional en diferentes estudios, son mayores en las primigestantes en comparación con las multigestantes.

La mayoría de los estudios establecen la relación de anemia materna con infección palúdica para *P. falciparum* en la gestante, sin embargo el estudio de Nosten *et al.* (1999), indica una proporción de anemia materna del 77.3% en las mujeres gestantes con infección palúdica para el *P. vivax* (cuadro 4).

El estudio de Newman *et al.* (2003) muestra que en áreas con paludismo inestable, las gestantes presentan un incremento del riesgo de anemia, lo cual parece menor en regiones con paludismo estable.

La asociación del incremento de admisiones hospitalarias indicando anemia severa con los picos de transmisibilidad de la malaria en áreas endémicas fueron demostrados (Menéndez *et al.*, 2000). Sin embargo la prevalencia de anemia en zonas tropicales es de tipo

multifactorial, por el déficit de nutrientes, transmisión de helmintos y otros factores que se asocian al paludismo (Menéndez *et al.*, 2000; Guyatt *et al.*, 2001).

CUADRO 4: roporciones de anemia en mujeres con malaria gestacional en diferentes estudios en países de Africa y Asia

País y autor	N	Prevalencia de paludismo en sangre periférica	Prevalencia de infección placentaria	Anemia en mujeres con malaria gestacional
Kenia† (Shulman <i>et al.</i> , 1996)	275	23.6% P: 33% M: 20%	-	16% P:25% M: 7%
Tailandia‡ (Nosten <i>et al.</i> , 1999)	9956	25.3%	-	77.3%
Kenia† (Shulman <i>et al.</i> , 2001)	910	-	46.9% P: 64% M: 30%	24.3% P: 21.9% M: 26.7%
Tailandia (†, ‡) (Luxemburger <i>et al.</i> , 2001)	1495	37%	-	87%
Mozambique† (Saute <i>et al.</i> , 2002)	686	23%	-	71.5%
Tanzania† (Marchant <i>et al.</i> , 2002)	-	-	-	11% P: 9% M: 19%
Etiopia† (Newman <i>et al.</i> , 2003)	-	E: 10.4% I: 1.8%	E: 6.5% I: 2.5%	E: 19.2% I: 30.8%
Kenia† (Parise <i>et al.</i> , 2003)	-	51 – 40%	24-27%	87%- 98%
Camerún † (Tako <i>et al.</i> , 2005)	1898	19.5%	19.9%	30.1%

Ref.: P: primigesta; M: multigestas; E: transmisión estable; I: transmisión inestable; †: *P. falciparum*; ‡: *P. vivax*

1.3.4.3 Hipoglucemia

La hipoglucemia, es siete veces más frecuente en la gestante malárica que en la paciente no embarazada, debida a una falla de las células β pancreáticas, el requerimiento del parásito de glucosa durante los periodos febriles contribuyen a la hipoglucemia materna, la sintomatología que la acompaña varia de acuerdo a la inmunidad de la paciente (Menéndez,1995).

La hipoglucemia puede estar presente en la mujer embarazada en la admisión o puede ocurrir después de la administración de quinina. Es comúnmente asintomática aunque puede estar asociada con bradicardia fetal, y otros signos de distres fetal. En los pacientes con enfermedad severa se asocia con acidosis láctica y elevada mortalidad (WHO, 2000b; Warrel & Gilles, 2005).

1.3.4.4 Edema pulmonar

El edema pulmonar en la mujer embarazada puede desarrollarse inesperadamente de manera severa días antes del parto o puede ocurrir inmediatamente después del nacimiento del niño, es acompañado con un síndrome de distress respiratorio en el adulto (WHO, 2000b; Warrel & Gilles, 2005).

1.3.4.5 Insuficiencia renal

El síndrome de insuficiencia renal aguda como complicación de la malaria por *P. falciparum*, no parece ser infrecuente en el embarazo y puede sobreponerse a otras enfermedades como la toxemia gravídica. En tales casos, un tratamiento antimalárico de la madre debería ser asociado con otras medidas. La diuresis vuelve a lo normal después del parto (WHO, 2000b).

1.3.5 CONSECUENCIAS DEL PALUDISMO EN EL PRODUCTO DE LA GESTACIÓN

Las modificaciones del perfil inmunológico del embarazo (TH2) mediante secreción de citocinas del perfil TH1 en la infección palúdica producen partos prematuros, retrasos de crecimiento intrauterino ya que las citoquinas TNF- α y el INF- γ alteran el tejido trofoblastico, siendo que el INF- γ , TNF- α y la IL-2 activan las células natural killer de la decidua para destruir el trofoblasto (Cot & Deloron, 2003; Nosten *et al.*, 2004).

Las consecuencias en el feto varían según el grado de endemicidad que presentan distintos lugares (McGregor, 1984). La malaria epidémica es causa importante de aborto, prematuridad y muerte neonatal; por consiguiente, en áreas epidémicas, las madres grávidas debieran ser sometidas a tratamientos profilácticos durante el embarazo (Pereira D., 2002).

El secuestro de eritrocitos parasitarios y su adherencia en los espacios intervillosos provoca disminución de la absorción de nutrientes por las células del sincitiotrofoblasto y un intercambio inadecuado de los gases. Esto causa severas manifestaciones clínicas en el feto que incluyen bajo peso al nacer asociado al retardo de crecimiento intrauterino. El riesgo de presentar estas condiciones es incrementado especialmente en los primeros embarazos (WHO, 2000b; Rajeshwara *et al.*, 2002). El distress fetal es común, pero frecuentemente no diagnosticado; el pronóstico del feto es peor en caso de una malaria severa (WHO, 2000b).

Existe una relativa contribución de la malaria y la deficiencia de hierro en la mujer embarazada para el desarrollo de anemia en el feto el cual es un factor de riesgo muy significativo para la presencia de morbilidad en la infancia (Brabin *et al.*, 1993).

1.3.5.1 Bajo peso al nacer (<2500 g) y retardo de crecimiento intrauterino

El bajo peso al nacer de los neonatos asociado a la malaria es dado por dos mecanismos: el retardo de crecimiento intrauterino y la prematuridad (Morgan H., 1994; Menendez *et al.*, 2000; Steketee *et al.*, 2001). El bajo peso al nacer es principalmente causado por retardo de

crecimiento intrauterino en zonas endémicas y por prematuridad en zonas más epidémicas (Duffy & Fried, 2001).

En regiones de alta endemia para la malaria existen también otros factores causantes del bajo peso al nacer. La asociación entre el paludismo en la mujer embarazada y el retraso de crecimiento intrauterino es más evidente en las infecciones por *P. falciparum*, sin embargo cabe recalcar que una sola infección por *P. vivax* durante el embarazo es capaz de producir retraso en el crecimiento intrauterino (Nosten *et al.*, 1999; Singh *et al.*, 1999).

El bajo peso al nacer relacionado a la malaria es la complicación más frecuente en los neonatos, y es considerado como un problema de salud pública masivo, el cual puede ser prevenido con un adecuado control prenatal (Duffy & Fried, 2001).

Se reportó una disminución media de 170 a 525 gramos del peso neonatal en hijos de madres con malaria en comparación con niños nacidos de madres sin malaria y se encontró que este efecto disminuye a medida que la paridad aumenta (McGregor *et al.*, 1984; Shulman *et al.*, 2001). En una primigrávida la asociación entre el bajo peso al nacer con la infección placentaria dada por *P. falciparum* es dos o tres veces mayor que en multigestas (WHO, 2006).

En Sierra Leona, el estudio de Morgan *et al.* (1994) observó una disminución de la media del peso al nacer de 265 gramos en los recién nacidos de gestantes con malaria para *P. falciparum*. Steketee *et al.* (1996b) en Malawi registro una diferencia de 306 gramos y Shulman *et al.* (2001) en Kenia una disminución de 495 en gestantes con placentas con infección crónica para *P. falciparum* y con anemia severa (cuadro 5).

Nosten *et al.* (1999) en su estudio en Tailandia estableció de manera significativa la diferencia de 100 g en la media de los recién nacidos de madres que cursaron infecciones palúdicas para *P. vivax* en su embarazo en comparación con las no infectadas.

Se estableció relación de causalidad entre la malaria materna y el bajo peso al nacer al observar disminución en su incidencia en hijos de madres que recibieron antimaláricos (MacGregor, 1974).

El riesgo de bajo peso al nacer es probablemente más elevado en áreas con una elevada prevalencia de anemia severa (Shulman *et al.*, 2001). La morbilidad materna debida a la malaria produce anemia crónica, el secuestro de eritrocitos y producción de citoquinas proinflamatorias en la placenta, los cuales conllevan al incremento del riesgo de bajo peso al nacer y así el riesgo de muerte del neonato (Bulmer *et al.*, 1993a). El bajo peso al nacer relacionado con la prematuridad es asociado con la presencia de malaria en la gestante (Steketee *et al.*, 2001).

Newman *et al.* (2003) describió una mayor proporción de neonatos con bajo peso al nacer de madres con malaria gestacional en áreas de transmisión estable y una menor proporción en áreas de transmisión inestable. Sin embargo el estudio de Cot *et al.* (2002) en Madagascar indicó un mayor porcentaje de niños con bajo peso al nacer en zonas de

transmisión inestable que en regiones de transmisión estable donde ya se estaban aplicando medidas profilácticas como la quimioprofilaxis en mujeres embarazadas y el control vectorial (cuadro 5).

CUADRO 5: Tasas de bajo peso al nacer en neonatos de mujeres con malaria gestacional

<i>País y autor</i>	<i>N</i>	<i>Prevalencia de paludismo en sangre periférica</i>	<i>Prevalencia de infección placentaria</i>	<i>Bajo peso al nacer</i>	<i>Diferencia del peso al nacer (presencia de malaria)</i>
Gambia † (MacGregor <i>et al.</i> , 1983)	6427	-	20.2%	-	170g
Sierra Leona † (Morgan H., 1994)	768	-	18.5% P: 25.7% M: 16.6%	27.9% P: 38.9% M: 18.3%	265g
Malawi † (Steketee <i>et al.</i> , 1996b)	1835	-	20.6%	19.5% P: 31.6% G2: 20.5% G≥3: 6.5%	306g.
Tailandia‡ (Nosten <i>et al.</i> , 1999)	9956	25.2% <i>P. vivax</i> : 6.4%	-	18.7%	107g
Tanzania † (Menéndez C., 2000)	1177	-	75.5%	25.6%	140 g
Kenia † (Shulman <i>et al.</i> , 2001)	910	-	46.9% P: 64% M: 30%	26.8% P: 29.9% G2-4: 3.7%	495.5 g P: 472 g G2-4: 525 g
Tailandia (†, ‡) (Luxemburger <i>et al.</i> , 2001)	1495	37%	-	22%	-
Madagascar (Cot <i>et al.</i> , 2002)	1609	-	8.1% E : 25.7% I : 3.2%	E : 26.7% I : 42.5%	E : 249.1g * I : 397.9g *
Etiopia† (Newman <i>et al.</i> , 2003)	-	E : 10.4% I : 1.8%	E : 6.5% I : 2.5%	E : 44.4% I : 13.8%	-
Kenia† (Parise <i>et al.</i> , 2003)	-	51-40%	24-27%	28%- 42%	-
Malawi † (Rogerson <i>et al.</i> , 2003)	464	464	27.7%	23%	314g
Camerún † (Tako <i>et al.</i> , 2005)	1898	19.5%	19.9%	28%	292g

Ref.: P: primigesta; M: multigestas, G2: segundigestas; G≥3: más de tres gestaciones; G2-4: 2 a 4 gestaciones; E: transmisión estable; I: transmisión inestable; †: *P. falciparum*; ‡: *P. vivax*; * diferencia significativa en gestantes con infección placentaria y gestantes sin infección placentaria.

1.3.5.2 Malaria congénita y neonatal

La transmisión intrauterina de la infección malárica de una madre a su hijo puede ocurrir, aunque el mecanismo del pasaje transplacentario del parásito todavía es poco conocido. La eficacia de la placenta como barrera para impedir el paso de estos parásitos, parece depender del grado de inmunidad materna (Pereira D., 2002). Se observó que la infección

placentaria con plasmodios resulta en una incrementada susceptibilidad de los neonatos a los parásitos durante los 6 primeros meses de vida (Le Hesran *et al.*, 1997).

La malaria congénita en hijos de mujeres no inmunes es sintomática, siendo la hepatoesplenomegalia una característica común de elevada mortalidad; la presencia de sintomatología amerita la implementación de un tratamiento en el recién nacido. No es común en áreas holoendémicas (Shulman *et al.*, 2003). Espinoza & Alger (1999), reportaron un caso de malaria congénita por *P. vivax*, cuyo cuadro clínico se caracterizó por la presencia de fiebre, diaforesis, irritabilidad, distensión abdominal a expensas de hepatomegalia.

Se debe distinguir la malaria congénita sintomática de la infección palúdica congénita asintomática. En mujeres inmunes que viven en áreas de alto riesgo de transmisión, la infección congénita por malaria en sus neonatos es asintomática y no amerita tratamiento. Se estableció que existe un traspaso natural de inmunoglobulinas protectoras de la madre inmune al feto a través de la placenta, confirmado por la determinación de los niveles de inmunoglobulina IgG en muestras sanguíneas del cordón umbilical, confiriendo una protección continua a estos infantes por algunos meses (Le Hesran *et al.*, 1997; Shulman & Dorman, 2003).

1.3.5.3 Abortos y muerte perinatal

Son datos limitados los que sugieren que en zonas de alta endemicidad la malaria contribuye en elevar la frecuencia de abortos espontáneos y muertes perinatales (Steketee *et al.*, 1996a). La malaria contribuye a la muerte perinatal en el periodo temprano neonatal, asociada fuertemente al bajo peso al nacer (Steketee *et al.*, 1996a; Guyatt *et al.*, 2001).

1.3.6 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se tienen muchos reportes epidemiológicos sobre la asociación de paludismo y la población de mujeres embarazadas que fueron realizados en diversas regiones del África.

Según las observaciones del cuadro 6 se puede concluir que la prevalencia de malaria gestacional es mayor en primigravidas (25.7% - 64%) comparado con multigravidas (14.6% - 30%). Su proporción se incrementa en áreas con transmisión estable y es menor en áreas con transmisión inestable; la prevalencia de la malaria por *P. falciparum* (14.1% - 27%) en países asiáticos es superior a la prevalencia de malaria por *P. vivax* (2.2% - 6.4%).

En zonas de alta endemicidad de malaria, el *P. falciparum* está implicado hasta en el 56.2% de los casos de malaria gestacional, *P. malariae* 3.8% y *P. ovale* 0.5% (Diagne *et al.*, 1997). En África la prevalencia de parasitemia placentaria al momento del parto es cerca del 30% (McGregor *et al.*, 1983).

CUADRO 6: Distribución de las tasas de prevalencia de la infección palúdica en sangre periférica y en placenta en distintos estudios realizados en África y Asia

<i>País y autor</i>	<i>N</i>	<i>Prevalencia de paludismo en sangre periférica</i>	<i>Prevalencia de infección placentaria</i>	<i>Prevalencia de malaria gestacional segun paridad</i>
Gabón † (Walter <i>et al.</i> , 1982)	741	9.9%	33%	-
Gambia † (MacGregor <i>et al.</i> , 1983)	6427	-	20.2%	P:31.5% M: 14.6%
Sierra Leona † (Morgan H., 1994)	832	-	18.5%	P: 25.7% M: 16.9%
Malawi † (Steketee <i>et al.</i> , 1996)	1835	-	20.6%	-
Kenia† (Shulman <i>et al.</i> , 1996)	275	23.6%	-	P: 33% M: 20%
Tailandia (†, ‡) (Nosten <i>et al.</i> , 1999)	9956	<i>P. falciparum</i> : 14.1% <i>P. vivax</i> : 6.4% <i>Mixtas</i> : 4.8%	-	-
Tanzania † (Menéndez C., 2000)	1177	-	75.5%	-
Kenia † (Shulman <i>et al.</i> , 2001)	910	-	46.9%	P: 64% M: 30%
Madagascar (Cot <i>et al.</i> , 2002)	1609	-	8.1% E : 25.7% I : 3.2%	-
Tailandia (†, ‡) (Luxemburger <i>et al.</i> , 2001)	1495	37%	-	<i>P. falciparum</i> P: 28% M: 20%
Etiopia † (Newman <i>et al.</i> , 2003)	-	10.4% E: 10.4% I: 1.8%	4.5% E: 6.5% I: 2.5%	-
Kenia † (Parise <i>et al.</i> , 2003)	-	51-40%	24-27%	-
Malawi † (Rogerson <i>et al.</i> , 2003)	464	27.7%	-	P: 26.2% G2: 25.0% G≥3: 10.1%
India (†, ‡) (Singh <i>et al.</i> , 2003)	182	<i>P. falciparum</i> : 27% <i>P. vivax</i> : 2.2%	29.1%	-
Camerún † (Tako <i>et al.</i> , 2005)	1898	19.5%	19.9%	-

Ref.: P: primigesta; M: multigestas, G2: segundigestas; G≥3: más de tres gestaciones; G2-4: 2 a 4 gestaciones; E: transmisión estable; I: transmisión inestable; †: infecciones por *P. falciparum*; ‡: infecciones por *P. vivax*

La mayoría de los estudios que indicaron una distribución del *P. vivax* en mujeres gestantes fueron realizados en el continente asiático y americano; pocos estudios señalan la presencia de otras especies de parásitos. Las observaciones realizadas en América nos muestran un distribución de la malaria gestacional por *P. vivax* mayor que por *P. falciparum* (cuadro 7).

CUADRO 7: Estudios en América sobre la prevalencia de la malaria en la mujer embarazada y factores asociados

<i>País y autor</i>	<i>N</i>	<i>Prevalencia de paludismo en sangre periférica</i>	<i>Anemia</i>	<i>BPN</i>
Guyana Francesa (Carles <i>et al.</i> , 1998)	-	<i>P. falciparum</i> : 143 casos	-	-
Honduras (Fernández <i>et al.</i> , 2001)	34	<i>P. falciparum</i> : 25%	67.6%	13.3%
Brasil, Rio Branco (Jarude <i>et al.</i> , 2003)	167	<i>P. vivax</i> : 50% <i>P. falciparum</i> : 50%	con <i>P. vivax</i> : 14.8% con <i>P. falciparum</i> : 39.2%	-
Brasil, Amazonas (Martínez <i>et al.</i> , 2004)	132	<i>P. vivax</i> : 67.7% <i>P. falciparum</i> : 32.3%	-	-
Perú, Iquitos (Hernández <i>et al.</i> , 2005)	246	20%	-	-
Bolivia, Guayaramerin (Brutus <i>et al.</i> , 2004)	663	<i>P. vivax</i> : 2.7% <i>P. falciparum</i> : 0.6%	con <i>P. vivax</i> : 76.5%	con <i>P. vivax</i> : 7.7%
Bolivia, Bermejo (Brutus <i>et al.</i> , 2004)	395	<i>P. vivax</i> : 9.6%	con <i>P. vivax</i> : 52.8%	con <i>P. vivax</i> : 14.3%

1.3.6.1 Factores de riesgo geográficos

Endemicidad de la zona y niveles de transmisión. El riesgo de contraer malaria durante el embarazo es mayor en zonas de alta endemicidad con paludismo estable que en zonas con paludismo inestable o endemicidad baja. Las gestantes que viven en zonas hipo endémicas con paludismo inestable presentan el episodio de malaria con mayores complicaciones, mientras que en zonas de paludismo estable es más frecuente la infección placentaria con o sin manifestaciones clínicas (McGregor, 1984).

Las consecuencias de la malaria en el embarazo sobre el producto observadas con mayor frecuencia en áreas de baja endemicidad son: abortos, bajo peso al nacer, pérdidas fetales, infecciones congénitas, mortalidad neonatal (Mac Gregor, 1984, Luxemburger *et al.*, 2001).

En áreas de transmisión alta, la malaria en el embarazo es asociada con anemia materna severa y bajo peso al nacer (Shulman *et al.*, 2001). En una zona de paludismo estable las mujeres embarazadas son más afectadas que las mujeres no embarazadas de la misma edad, las primíparas que las multíparas y las infecciones múltiples y persistentes más comunes.

Fluctuaciones estacionales. Bulmer *et al.* (1993) encontraron una asociación significativa entre la infección malárica crónica en las placentas y las fluctuaciones temporales (temporada de lluvia) en Gambia. El riesgo de presentar parasitemia en sangre periférica para la malaria es dos veces mayor durante la temporada de lluvia que durante la estación seca, al igual que la elevada prevalencia de anemia en la gestante (Saute *et al.*, 2002)

1.3.6.2 Factores de riesgo maternos

Malaria y gravidez. El estado de gravidez ha sido reconocido como un factor de riesgo para la malaria. Se demostró en un estudio realizado en Gambia entre los años 1961-1975 que las gestantes presentaron una mayor prevalencia de malaria 31.8%, en comparación con mujeres no gestantes 25.9% (Mc Gregor, 1984). Otro estudio demostró una prevalencia de malaria de 57.8% en mujeres embarazadas y de 43.5% en no gestantes (Diagne *et al.*, 1997). Todas las mujeres embarazadas presentan frecuentemente una mayor densidad parasitaria durante la infección palúdica en comparación con las no embarazadas (Steketee *et al.*, 1996a).

Paridad. La paridad es un factor importante para determinar la susceptibilidad y la severidad de la infección por malaria en una embarazada. La susceptibilidad para contraer esta infección no es similar en una primigesta comparada con una multigesta (Desowitz, 1992, Okoko, 2003). Existe una mayor incidencia de malaria gestacional durante el primer embarazo, este hallazgo es independiente de la endemicidad de la zona pero dependiente de la especie del plasmodio (mayor prevalencia por *P. falciparum*) (MacGregor, 1984, Nosten *et al.*, 1991).

Se observó que las mujeres que viven en áreas endémicas con premunición para la infección palúdica antes del embarazo tienden a perder su protección cuando comienza su gestación. Se interpreta esta consecuencia debido a la inmunosupresión necesaria de su sistema inmune para no rechazar al feto. Sin embargo en áreas endémicas esta incrementada susceptibilidad a la malaria es desproporcionalmente elevada en mujeres durante su primer embarazo. Las cepas adherentes a la placenta de parásitos de *P. falciparum* cumplen un papel en la adquisición progresiva de una premunición a medida que aumenta la paridad (Hviid L., 1998).

En la mujer primigesta se pudo observar un aumento en la frecuencia de parasitemia periférica, parasitemia placentaria y niños con bajo peso al nacer (Desowitz, 1992, Menéndez *et al.*, 2000, Newman *et al.*, 2003).

La densidad parasitaria disminuye significativamente con el incremento de la paridad, presentando las mujeres primigrávidas una mayor densidad parasitaria en comparación con la parasitemia de las multigrávidas (Shulman *et al.*, 1996; Saute *et al.*, 2002). La media geométrica de la densidad parasitaria fue significativamente elevada en las primigrávidas en comparación con las multigrávidas (Steketee *et al.*, 1987).

Walter *et al.* (1982) indicó que las primíparas fueron marcadamente más numerosas en el grupo de mujeres con placentas parasitadas. Las mujeres con baja paridad tienen un mayor incidencia de infección placentaria crónica (Bulmer *et al.*, 1993a), y las infecciones placentarias densas fueron más frecuentes en primíparas (McGregor *et al.*, 1983). La necrosis fibrinoide fue una característica de las placentas en primigrávidas comparada con las multigrávidas (Bulmer *et al.*, 1993b).

Trimestre de gestación. McGregor I. (1984) indica que la incidencia para la infección palúdica es elevada en el segundo trimestre entre la 13ava y 16ava semana de gestación y la prevalencia disminuye después de la 24ava semana de embarazo. Se observó que la incidencia de los episodios de malaria se incrementa significativamente durante el segundo trimestre del embarazo y durante los 60 días después del parto (Diagne *et al.*, 1997; Diagne *et al.*, 2000). Algunos datos mostrados en el cuadro 8, nos indican que en el segundo trimestre y tercer trimestre de gestación son los periodos de gestación donde se distribuyen mayores tasas de prevalencia de malaria gestacional. El estudio de Jarude *et al.* (2003) sugiere el incremento de esta prevalencia paralelamente al transcurso de los meses de gestación.

CUADRO 8: Prevalencia de la malaria gestacional asociada al trimestre de gestación

<i>País</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>1^{er} Trimestre</i>	<i>2^{do} Trimestre</i>	<i>3^{er} Trimestre</i>
Senegal † (Diagne <i>et al.</i> , 1997)	56.2%	58.9%	59.4%	50.8%
India ‡ (Singh <i>et al.</i> , 1999)	P: 7.4 % G2: 5.9% G>3: 5.4 %	P: 15.3% G2: 6.3% G>3: 5.7%	P: 12.1 % G2: 11.9 % G>3: 2.6 %	P: 5 % G2: 6.3 % G>3: 4 %
Senegal † (Diagne <i>et al.</i> , 2000)	-	52.5%	56.3%	52.7%
Camerún, África † (Zhou A. <i>et al.</i> , 2002)	17.5%	P: 29.5% M: 18%	P: 56% M: 33%	P: 42% M: 32%
Mozambique † (Saute <i>et al.</i> , 2002)	23%	17.6%	27.2%	12.5%
Río Branco, Brasil (Jarude <i>et al.</i> , 2003)	<i>P. vivax</i> 52.8% <i>P. falciparum</i> : 43.8% Mixto: 3.4%	<i>P. vivax</i> : 15.8% <i>P. falciparum</i> : 13.8%	<i>P. vivax</i> : 26.8% <i>P. falciparum</i> : 27.7%	<i>P. vivax</i> : 57.4% <i>P. falciparum</i> : 58.5%

Ref.: P: primigesta; M: multigestas, G2: segundigestas; G≥3: más de tres gestaciones; †: infecciones por *P. falciparum*; ‡: infecciones por *P. vivax*

Se puede encontrar en estos periodos una importante prevalencia de gestantes asintomáticas con densidad parasitaria elevada o mujeres embarazadas con episodios de malaria caracterizados por fiebre prolongada (Diagne *et al.*, 2000). Zhou *et al.*, (2002) observó una alta prevalencia de infecciones asintomáticas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Edad. Las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de refugiar los plasmodios en su organismo que las mujeres de mayor edad (Saute *et al.*, 2002). Zhou *et al.*, (2002) determinó que las gestantes menores de 20 años presentan una mayor frecuencia de infecciones palúdicas que las mujeres embarazadas de mayor edad, este hecho sea probablemente debido a que son primigestantes en su mayoría.

Posparto. Existe una incrementada susceptibilidad para la infección por plasmodios hasta 60 días después del parto, tiempo requerido para que la inmunosupresión producida por el embarazo se revierta (Diagne *et al.*, 2000).

Adquisición de inmunidad. La premunición desarrollada por las mujeres (síntomas clínicos de la enfermedad poco pronunciados e niveles de parásitos sanguíneos bajos) para el *P. falciparum* se da después de años de intensa transmisión; esta inmunidad determina

infecciones asintomáticas e depende de una exposición continua al parásito, siendo perdida por los individuos inmunes después de un año en ausencia de exposición. Este equilibrio también es suprimido durante la gravidez principalmente en las primigestas (Cot *et al.*, 2002; Parise *et al.*, 2003). Las mujeres no inmunes tienen una incrementada susceptibilidad a la infección en todas sus paridades (Nosten *et al.*, 1991).

1.3.6.3 Factores parasitarios

Genotipo y fenotipo. El embarazo está altamente asociado con el incremento permisivo de un gran número de clones de plasmodios los cuales producen la infección por genotipos específicos, por ejemplo los parásitos con el fenotipo citoadherente al sincitiotrofoblasto, como también aquellos parásitos con una determinada diversidad alélica para el MPS-1 y el MPS-2 (Schleiermacher *et al.*, 2001; Duffy & Fried, 2001).

Especie. La malaria gestacional implicada al *P. falciparum* tiene mayor connotación en la mujer embarazada y en el feto que la malaria relacionada al *P. vivax* cuyas consecuencias no son tan profundas. (Williams & Newbold, 1997 citado por Cox F., 2001). El *P. vivax* fue más común en primigrávidas que en multigrávidas y es asociado a una moderada anemia en la madre y un incrementado bajo peso al nacer (Nosten *et al.*, 1999).

1.3.7 DIAGNÓSTICO

Se utilizan los métodos clásicos (gota gruesa y extendido fino) para la detección de parasitemia en sangre periférica. Sin embargo para determinar la infección placentaria por plasmodios se utilizan las improntas placentarias y/o el examen histopatológico de la placenta, debido a que los resultados del estudio en sangre periférica y la condición de la placenta no son siempre concordantes dependiendo del tiempo de exposición al parásito en el transcurso de la gestación (Walter *et al.*, 1982; Bulmer *et al.*, 1993).

1.3.7.1 Improntas placentarias

La impronta placentaria es el simple estampado de un trozo de placenta (previa eliminación de sangre sobrante) de la cara materna sobre una lámina de vidrio. La cual es posteriormente teñida con Giemsa y observada al microscopio de luz con el objetivo de inmersión. Este método nos permite examinar pigmentos maláricos, y/o los parásitos en diferentes estadios, también se puede determinar la densidad parasitaria en función del número de parásitos por campo microscópico (Testa *et al.*, 1991).

Testa *et al.* (1991) realizó tres estudios acerca de la asociación del embarazo y la malaria. Un estudio comparativo entre el índice plasmódico en sangre periférica para *P. falciparum* y las improntas placentarias demostró que la impronta placentaria tiene mayor sensibilidad (37.1%) que el índice plasmódico (17.1%) y la misma sensibilidad con el examen histopatológico de la placenta, concluyendo que la impronta placentaria es un método de diagnóstico rápido y sensible para estudios epidemiológicos.

1.3.7.2 Histología de la placenta

Las placentas son clasificadas en cuatro grupos dependiendo de la presencia y distribución de los parásitos y el pigmento malárico:

Categoría N: No infectada. Sin evidencia de parásitos o pigmento.

Categoría 1: Infección activa. Parásitos en eritrocitos maternos en el espacio intervelloso, pigmento en los eritrocitos y monocitos en el espacio intervelloso, no se evidencia pigmento en la fibrina o en las células dentro de la fibrina.

Categoría 2: Infección activa crónica. Los parásitos en los eritrocitos maternos se encuentran en el espacio intervelloso, el pigmento esta localizado en los eritrocitos y monocitos circulantes dentro del espacio intervelloso y la fibrina o las células dentro de ella tienen pigmento como también el sincitiotrofoblasto vellosa coriónico o el estroma.

Categoría 3: Infección crónica pasada. No hay presencia de parásitos pero el pigmento esta contenido en la fibrina o en las células dentro de la fibrina (Bulmer *et al.*, 1993).

1.3.8 ASPECTOS TERAPEUTICOS

La malaria debe tratarse con los medicamentos indicados sin temer al efecto adverso de los medicamentos antimaláricos sobre el feto o la madre. Los esquemas terapéuticos administrados en la mujer embarazada son:

En malaria no complicada por *P. vivax*: cloroquina 25 mg/Kg peso en 3 días (primer y segundo día 10 mg/Kg y tercer día 5 mg/Kg), la primaquina no se utiliza en mujeres embarazadas.

En malaria no complicada por *P. falciparum*: clorhidrato de mefloquina 25 mg de base/Kg, dosis 12.5 mg/Kg día por dos días más artesunato 4 mg/kg por 3 días. La mefloquina debe ser utilizada en mujeres gestantes a partir del cuarto mes con precaución (Programa Nacional de Control y Vigilancia de la Malaria, 2006).

En malaria complicada por *P. falciparum*: La quinina (ampollas por 600 mg/2ml), a una dosis inicial en bolo de 20 mg/kg disuelto en 300-500 ml de dextrosa al 5% o 10% en proporción de 5 a 10 ml por kg (máximo 500 ml) para pasar en 4 horas. La dosis de mantenimiento es 10mg/kg cada 8 horas disuelto en 500 ml de dextrosa para pasar en 4 horas igual que para la dosis inicial. El sulfato de quinina se pasa a vía oral una vez que este conciente la paciente hasta completar 7 días de tratamiento. La quinina va acompañada de clindamicina o mefloquina más artesunato (Ministerio de Salud y Previsión Social, *et al.*, 2000).

Está contraindicado el uso de la doxiciclina, tetraciclina y primaquina en mujeres embarazadas (Ministerio de Salud y Previsión Social, *et al.*, 2000).

1.3.9 PREVENCIÓN DEL PALUDISMO EN MUJERES EMBARAZADAS

La estrategia de control de la malaria en las mujeres embarazadas debería incluir la detección oportuna y el tratamiento adecuado, mediante una mejora de la atención obstétrica y laboratorial, mediante el tamizaje en los controles prenatales. La profilaxis contra esta enfermedad y el suministro de quimioprofilaxis debe ser implementada en este grupo de alto riesgo. La quimioprofilaxis no está recomendada en todas las áreas maláricas según la Organización Mundial de la Salud, solamente en áreas endémicas con altos niveles de anemia materna o de bajo peso al nacer.

Para que la prestación de estas intervenciones den un buen resultado, son necesarios los esfuerzos integrados de varios programas de salud en particular, los centrados en las embarazadas y los niños pequeños; el fortalecimiento de los sistemas sanitarios, una mayor sensibilización de la comunidad y la realización de inversiones financieras.

1.3.9.1 Quimioprofilaxis

El uso de la cloroquina como profilaxis para toda la población en África Sub-Sahara incrementó la resistencia del parásito a la droga, otras alternativas son estudiadas pero los riesgos asociados son mayores a los beneficios que pueden dar eficazmente estos medicamentos (Steketee *et al.*, 1996a).

Bruce Chwatt (1983) citado por Brabin *et al.* (1990) indicó que en ausencia de una estrategia alternativa de control, la cloroquina es considerada razonablemente efectiva y segura en la terapéutica y quimioprofilaxis para el control de la malaria en la mujer embarazada.

Esta estrategia estaba recomendada para ser utilizada de manera rutinaria en las mujeres gestantes que viven en áreas de alta endemicidad. Estudios concluyeron que esta medida reduce notablemente la anemia materna especialmente en primigrávidas y disminuye la frecuencia de recién nacidos con bajo peso al nacer (D'Alessandro *et al.*, 1996; Menéndez *et al.*, 2000).

Se estimó luego de la administración de quimioprofilaxis, en una población en Gambia una reducción del bajo peso al nacer, un 42% de reducción de muerte neonatal, 18% de mortalidad infantil en hijos de primigrávidas y entre un 6 a 4% en hijos de multigrávidas (Greenwood *et al.*, 1992 citado por Shulman & Dorman, 2003).

Por razones de incremento de resistencias y de poca adherencia, otras estrategias y medidas de prevención han sido evaluadas.

1.3.9.2 Tratamiento Preventivo Intermitente

Es la aplicación de dos dosis curativas de un tratamiento con una droga antimalárica efectiva a todas las mujeres embarazadas presenten o no la infección palúdica, inmediatamente después de que la gestante sienta los movimientos fetales por primera vez (WHO, 2002; Warrel & Gilles, 2005).

El tratamiento preventivo intermitente con sulfadoxina-piremetamina fue implementado en algunos países del continente africano a todas las mujeres gestantes, irrespectivamente de si ellas tuvieron o no parasitemia periférica, a intervalos específicos (solo dos veces) durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La Sulfadoxina-piremetamina se administró en dos dosis terapéuticas máximo tres, con un mes de intervalo durante los controles prenatales; reduciendo efectivamente la parasitemia placentaria y la malaria severa en las primigravidas (Warrel & Gilles, 2005). La resistencia parasitaria a la sulfadoxina-piremetamina se incrementa en algunas áreas, por lo que se van estudiando otros tipos de esquemas terapéuticos.

1.3.9.3 Mosquiteros impregnados con insecticida

Esta medida profiláctica si es usada durante el embarazo en áreas de transmisión estable reduce el riesgo global de morbilidad y mortalidad entre mujeres embarazadas y sus infantes. Estudios que revelan el impacto del uso de mosquiteros impregnados con insecticidas demostraron la disminución de la prevalencia de malaria en primigrávidas, consecuentemente, redujo la tasa de recién nacidos con bajo peso y la prevalencia de prematuridad (D'Alessandro *et al.*, 1996, Dolan *et al.*, 1993).

D'Alessandro *et al.* (1996) en su ensayo en Gambia estableció que durante la temporada de lluvia en los poblados donde fueron utilizados los mosquiteros impregnados con insecticida, la prevalencia de la infección malárica entre las gestantes fue inferior y pocos neonatos fueron clasificados como prematuros. En Kenia en áreas altamente maláricas, estudios recientes determinaron que durante el primer de cuatro embarazos, los neonatos de las mujeres que se protegieron con mosquiteros impregnados con insecticidas fueron 25% menos prematuros o pequeños para la edad gestacional que los recién nacidos de las mujeres quienes no durmieron bajo estos mosquiteros (WHO, 2003). A pesar de estos resultados esta medida preventiva adicional, no podría ofrecer suficiente protección a la mujer embarazada.

1.4 LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas es una endemia que afecta a 18 millones de personas desde México a Argentina, siendo uno de los más grandes problemas de salud pública en las Américas. Esta enfermedad es particularmente prevalente en poblaciones de bajo nivel socio-económico quienes viven en áreas rurales, suburbanas y urbanas debido a la adaptación del insecto vector del *T. cruzi* al fenómeno de la migración.

En Bolivia es una seria amenaza de salud, es una enfermedad endémica cuya principal vía de transmisión es la vectorial debido a las condiciones de precariedad de las viviendas particularmente en áreas rurales, seguida por la infección mediante transfusiones de sangre y la transmisión congénita (Banco Mundial, 2004).

1.4.1 HISTORIA

Comparando las secuencias de genes de la subunidad 18S del rRNA de múltiples especies de tripanosomas obtenidos de diversos hospederos y combinando otras técnicas moleculares se sugirió que el origen del *Trypanosoma* es monofilético y que tiene un ancestro común con el *T. brucei* de Africa que data de hace 100 millones de años (Barret *et al.*, 2003).

Datos prehistóricos indican que los tripanosomas americanos evolucionaron independientemente del *Homo sapiens*, quien probablemente asumió la línea de hospedero del *T. cruzi* hace 12000 a 40000 años, cuando el ser humano arribó al continente americano. El DNA del *T. cruzi* fue identificado en momias humanas sudamericanas con una edad de 4000 años (Araújo *et al.*, 2000; Aufderheide *et al.*, 2004).

Momias de indios Wankaranis encontradas en el norte de Chile proveeron evidencia de infección con *T. cruzi* y de su migración desde Bolivia de hace 500 A.C. (Albarracin-Veizaga *et al.*, 1999). En 1909, realizando estudios sobre paludismo en Brasil, Carlos Chagas descubrió el *Trypanosoma cruzi* en el intestino de un hemíptero *Panstrongylus megistus* (Chagas C., 1909). Posteriormente Carlos Chagas en 1911 encontró el mismo tripanosoma en la sangre de una niña que tenía fiebre, anemia y linfadenopatías, y demostró que este parásito era la causa de una enfermedad endémica en ciertas zonas del Brasil, admitiendo la posibilidad de la transmisión congénita.

Los primeros casos de la enfermedad de Chagas en Bolivia fueron reportados por Arthur Neiva en Potosí (1916), seguido por Ventemillas en La Paz (1931, Mazza & Chacon en Cochabamba (1937) y Martín & Macedo en Santa Cruz (1941) (Albarracin-Veizaga *et al.*, 1999).

1.4.2 DEFINICION

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana de curso agudo o crónico, es una infección hística y hemática generalizada producida por el protozooario hemoflagelado, el *Trypanosoma cruzi*. Esta infección es transmitida naturalmente al ser humano y a otros animales por intermedio de hemípteros hematófagos de la subfamilia *Triatominae*, siendo el más frecuente en nuestro país el *Triatoma infestans* conocido como “vinchuca” reconocida como la principal especie de hábitos domiciliarios y alta capacidad vectorial (Atias A., 1991; Reiche *et al.*, 1996; Rosa *et al.*, 2001; Díaz M, 2003).

1.4.3 EL PARÁSITO

El *Trypanosoma cruzi* es un protozooario hemoflagelado, que se desarrolla hacia la forma infestante en el tracto digestivo del vector y contamina al mamífero a través de las deyecciones del triatomineo (Noireau F., 1999).

1.4.3.1 Taxonomía

Dentro del subfilo *Mastigophora* filo *Sarcomastogophora* subreino *Protozoa*, *Trypanosoma cruzi* pertenece a la clase *Zoomastigophora* orden *Kinetoplastida*, que incluye flagelados cuya red fibrosa de DNA se encuentra dentro de su cinetoplasto. *T. cruzi* es parte de la familia *Trypanosomatidae* sección *Stercoraria* con tripanosomas que se desarrollan en el tracto digestivo del vector hacia su forma infestante. Su género es *Trypanosoma* y su subgénero *Schizotrypanum* caracterizado por la multiplicación de los tripanosomas por vía intracelular en los vertebrados, especie *T. (S) cruzi* (Brenner *et al.*, 1985; Pereira D., 2002).

1.4.3.2 Morfología

Según los ciclos de los tripanosomatideos las formas morfológicas del parásito son: Tripomastigote, amastigote, epimastigote, esferomastigote.

Tripomastigote metacíclico. Es flagelado, fusiforme, con un núcleo central (16-20 μm x 2-4 μm), cinetoplasto de gran tamaño y el blefaroblasto posterior de donde surge un flagelo que contornea una membrana ondulante que le confiere movimiento. El tripomastigote sanguíneo (20-25 μm x 2-4 μm), presenta un polimorfismo más grande, este estadio se encuentra en la sangre del vertebrado y no tiene capacidad para dividirse, pero sí para invadir otras células (Pereira D., 2002).

Amastigotes. Son esféricos, tienen un diámetro de 2-5 μm , un núcleo redondo, un cinetónúcleo en forma de barra y no presentan flagelo visible en microscopia óptica (Guzmán-Marín E. 1999; Pereira D., 2002).

Epimastigotes. Es fusiforme, alargado (10-15 μm x 1-3 μm), el núcleo esférico ubicado a la mitad, con el cinetoplasto adelante y próximo al núcleo dando nacimiento al flagelo que pronto se hace libre en el extremo anterior, con una membrana ondulante que nace del blefaroblasto (Pereira D., 2002).

Esferomastigote. Es una forma intermedia entre el epimastigote y el tripomastigote, posee un flagelo libre pequeño y poca capacidad de división (Pereira D., 2002).

1.4.3.3 Ciclo vital

La vida del *T. cruzi* comprende dos ciclos de desarrollo: uno en el hospedero vertebrado (ser humano o mamíferos reservorios) y otro en el hospedero invertebrado (insectos vectores).

El mecanismo natural de infección por el *T. cruzi* comienza con los tripomastigotes metacíclicos eliminados en las heces y orina del vector durante o después de la ingestión de la sangre, quienes penetrando por el sitio de la picadura interactúan con las células del sistema fagocítico monocitario de la piel y mucosas. En ese lugar se produce la transformación de los tripomastigotes en amastigotes que se multiplican por división binaria simple, posteriormente ellos se diferencian en tripomastigotes que repletan la célula para luego ser liberados al intersticio y a la corriente circulatoria. Diseminados por el cuerpo alcanzando las células de cualquier tejido u órgano para cumplir un nuevo ciclo celular siendo las más afectadas las células musculares cardíacas, intestinales y esqueléticas o ser destruidos por los mecanismos inmunológicos del hospedero (Atias A., 1991; Pereira D., 2002).

También los tripomastigotes pueden ser ingeridos por los triatomeos durante el hematofagismo. En el estómago del insecto ellos se transforman en formas redondeadas; los epimastigotes en el lumen del intestino medio se multiplican muy activamente por división binaria longitudinal. Al cabo de 15 a 30 días se desarrollan los tripomastigotes metacíclicos (infectantes para el vertebrado) en el intestino posterior (recto) del triatoma para ser eliminados por las heces u orina (Atias A., 1991; Guzman-Marín E., 1999; Pereira D., 2002).

Algunos estudios revelan que los tripomastigotes sanguíneos ingeridos se transformarían en el estómago del vector en organismos redondeados llamados esferomastigotes, que podría transformarse en tripomastigotes metacíclicos infectantes o en epimastigotes de dos tipos: epimastigotes cortos, capaces de multiplicarse por división binaria simple y luego transformarse en esferomastigotas que darían otros tripomastigotes metacíclicos, o en epimastigotes largos, que no se multiplican ni se diferencian en tripomastigotes metacíclicos (Atias A., 1991; Pereira D., 2002).

1.4.3.4 Caracterización de cepas de *T. cruzi*

El *T. cruzi* comprende un conjunto de poblaciones de cepas que circulan entre los vectores, hombres y reservorios, tanto domésticos como selváticos. Se han realizado aislamientos del parásito de diversos hospederos, demostrándose una gran variación intraespecífica en cuanto a diferencias morfológicas de las formas sanguíneas, tropismo, virulencia, habilidad para inducir lesiones, susceptibilidad para agentes quimioterapéuticos, constitución antigénica y capacidad de infección para células hospederas (Brener *et al.*, 1985, Guzmán Marín E., 1999).

1.4.4 EL VECTOR

Los vectores de la enfermedad de Chagas o triatominos son insectos hemípteros caracterizados por su hábito hematófago, las 123 especies de triatominos son potencialmente vectores aunque solo la mitad fueron encontradas naturalmente infectadas por *T. cruzi* (Noireau F., 1999). Este artrópodo pertenece a la clase *Insecta*, orden

Hemiptera, la familia de esta especie hematófaga es la *Reduviidae* constituida por 22 subfamilias de las cuales los *Triatominae* tienen 15 géneros. Los tres géneros más importantes de *Triatominae* son *Rhodnius*, *Panstrongylus* y *Triatoma* (Brener *et al.*, 2001).

Los triatominos nacen libres de tripanosomas y se infectan en cualquier momento de su desarrollo al succionar sangre infectada de un mamífero. Su hábitat es originalmente selvático, pero por las modificaciones antrópicas a sus ecótopos naturales y la disminución de los mamíferos salvajes permitieron que algunas especies se adaptaran y colonizaran las viviendas humanas de una forma peridomiciliar, intradomiciliar o ambas (Noireau F., 1999).

De las siete especies capaces de adaptarse y colonizar la casa del ser humano el *T. infestans* tiene una amplia distribución en los países del cono Sur: Bolivia, Perú, Argentina, Paraguay y Brasil. *P. megistus* se encuentra también en pequeños focos en Bolivia, Paraguay, Argentina, el *T. sordida* está distribuido en el sur de Brasil, Bolivia, Paraguay y norte de Argentina. Chile y Uruguay erradicaron de su territorio al *T. infestans* (Brener *et al.*, 2001).

En Bolivia el *T. infestans* constituye el vector más importante de la enfermedad de Chagas, convive tanto en el exterior como en el interior de la vivienda humana y es ampliamente conocido en los valles mesotérmicos del país como vinchuca seguido por el *T. sordida* en el departamento de Santa Cruz de manera representativa. Diversos estudios entre los años 1970 al 1994 indicaron entre el 20 y 70% de las vinchucas capturadas en viviendas en área rural estaban infectadas por *T. cruzi* (Torriceo F., 1999).

1.4.5 ANIMALES RESERVORIOS

Los reservorios del *T. cruzi* comprenden según su ecótopo selvático, peridoméstico o doméstico diversos huéspedes entre ellos se encuentran mamíferos selváticos y mamíferos domésticos (Shenone *et al.*, 1980). En Bolivia, en la región de los Yungas se encontró marsupiales, armadillos, perezosos y puerco-espines infectados; en el departamento de Santa Cruz, monos, perros, gatos, ratas domésticas y silvestres y pequeños marsupiales. En los valles altos del país cobayos criados por campesinos dentro de las habitaciones presentaron altos índices de infección (Noireau F., 1999).

1.4.6 MECANISMOS DE TRANSMISION

Son tres las principales vías de transmisión:

Transmisión vectorial: Este mecanismo de transmisión es el de mayor importancia epidemiológica. La infección ocurre por la penetración de tripomastigotes metacíclicos (eliminados en las heces u orina de los triatomineos, durante el hematofagismo), en la solución de continuidad de la piel o la mucosa íntegra (Pereira D., 2002). La transmisión por vía vectorial es característica de las zonas rurales, y es responsable del 85% de los casos de la enfermedad de Chagas (Barbieri *et al.*, 2003).

Se puede afirmar que es un evento de difícil ocurrencia, lo que explica el porque de la existencia aún significativa de individuos seronegativos que vivieron toda su vida en áreas rurales extremadamente infestadas. En las áreas endémicas de la enfermedad de Chagas, las tasas de infección natural de triatomíneos domiciliarios varían entre 1 y 40%, siendo más elevada en los insectos viejos y en las áreas donde la densidad del vector es más alta y esta ocurriendo transmisión activa (Brener *et al.*, 2001).

Transmisión por transfusión de sangre: Constituye el segundo mecanismo de mayor importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad de Chagas, concierne a las regiones urbanas donde es alta la prevalencia de la infección relacionándola con factores sociales tales como el creciente número de transfusiones de sangre (deficiencia de bancos de sangre en cuanto a su diagnóstico pre-transfusional), la migración de pacientes chagásicos de áreas rurales hacia las ciudades y el subempleo (tráfico en bancos de sangre) (Schmunis G. 1991; Noireau F., 1999; Rosa *et al.*, 2001).

Schmunis G. (1999) indica que según análisis de los estudios serológicos para anticuerpos anti-*T. cruzi* en donantes de sangre realizados en 1993, el número de donantes y la cobertura de tamizaje para el *T. cruzi* en 10 países de América Central y Sudamérica indicó que la probabilidad de recibir una transfusión con una unidad potencialmente infectada varía en cada país de 1096 por 10000 transfusiones en Bolivia, la más alta, a 12.02 o 13.86 por 10000 transfusiones en Honduras y Venezuela respectivamente, donde la cobertura para el tamizaje es 100%. Por otra parte la probabilidad de transmitir un *T. cruzi* de una unidad infectada fue de 219/10000 en Bolivia, 24/10000 en Colombia. 17/10000 en El Salvador, y cerca de 2-12/10000 en otros siete países.

El tiempo de vida media de los parásitos en la sangre o sus derivados es de 2 a 3 semanas. El riesgo de que una persona contraiga la infección al recibir una única transfusión de sangre chagásica es de 12 a 20%. Ocurre a través de la sangre total, plasma, concentrado de hemáties o varios derivados de la sangre. El porcentaje de donadores chagásicos oscila entre 0.5 y 2% en las importantes ciudades de América Latina pero puede alcanzar más del 50% en algunas regiones de mayor endemidad (Schmunis G. 1999).

Transmisión por vía congénita: Es la tercera forma de transmisión más importante, por su estrecha relación con la prevalencia de la infección en las mujeres embarazadas; tanto en zonas rurales como urbanas se va demostrando una importancia creciente (Pereira D., 2002).

Puede ocurrir antes del cuarto mes de gestación y generalmente después del sexto mes de embarazo, siempre dependiendo de la lesión placentaria o de factores ligados al parásito y al hospedero (Bittencourt A., 1992; Freilij *et al.*, 1994; Reiche *et al.*, 1996). La enfermedad de Chagas congénita es curable, como la forma aguda debida a la transmisión vectorial, siendo su gran problema la detección precoz a través de los sistemas de salud de las regiones endémicas (Brener *et al.*, 2001).

1.4.6.1 Otras vías alternativas de transmisión

Transmisión por trasplante de órganos: Se ha descrito en trasplante renal, sobre todo en receptores de órganos que sean seronegativos para la enfermedad de Chagas, a los cuales se les implanta un riñón infectado con *T. cruzi*. Este mecanismo de transmisión puede desencadenar una fase aguda grave, pues el individuo que recibe el órgano transplantado toma drogas inmunosupresoras y consecuentemente es menos resistente a la infección (Cançado J., 1999).

Transmisión por accidente en laboratorio: Por la manipulación de sangre y animales infectados, en laboratorios que trabajan en la enfermedad de Chagas experimental. El fluido amniótico contaminado con parásitos de *T. cruzi* puede ser un vehículo para la transmisión accidental de esta enfermedad en profesionales relacionados a los cuidados obstétricos (Bittencourt A.L., 1992).

Transmisión por vía oral: Puede darse por la ingestión por parte de un mamífero infectado, de alimentos y bebidas contaminados con heces de triatomíneos (Pereira D., 2002; Umezawa *et al.*, 1996). El *T. cruzi* ya fue encontrado en las secreciones lácteas humanas en la fase aguda de la infección (Rassi *et al.*, 2004), por lo tanto en el neonato amamantado no se puede diferenciar una infección congénita de una infección adquirida por el amamantamiento.

Coito: Este mecanismo de transmisión nunca fue comprobado en la especie humana. Existe un relato de tripomastigotes en sangre de menstruación de mujeres chagásicas y en el espermatozoides de cobayos infectados. Experimentalmente, ya se consiguió demostrar infección después de depositar al *T. cruzi* en vaginas de ratas (Reiche *et al.*, 1996).

1.4.7 PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

El mecanismo de interacción entre el parásito y las células del hospedero vertebrado se denomina “fagocitosis inducida o endocitosis”, en el cual participan activamente ambas células. Esta interacción ocurre en tres fases sucesivas: en la primera fase de adhesión celular ocurre un reconocimiento a través del contacto membrana – membrana; en la fase de interiorización se forman los pseudópodos y la vacuola fagocitaria; en la tercera fase se producen los fenómenos intracelulares que son la destrucción de los epimastigotes dentro del fagolisosoma, liberación y desarrollo de los tripomastigotes en el citoplasma, transformación a amastigotes (3 horas después de la interiorización) y multiplicación por división binaria simple cada 12 horas hasta nueve generaciones (Pereira D., 2002). Estas formas intracelulares desintegran la célula huésped e infectan otros macrófagos, formando así el foco primario (López-Antuñano F., 1997).

1.4.7.1 Patología de la enfermedad de Chagas

Con frecuencia, en la puerta de entrada del parásito aparece una lesión inflamatoria indurada, llamada chagoma. Los cambios histológicos locales consisten en la presencia de parásitos intracelulares en los leucocitos y células del tejido subcutáneo, edema intersticial, infiltración linfocitaria e hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos adyacentes. Tras la diseminación del parásito a través de los linfocitos y de la corriente sanguínea, los músculos incluido el miocardio pueden estar intensamente parasitados (Harrison, 1993).

La patogenia de la enfermedad de Chagas no se conoce con exactitud. El corazón es el órgano que se afecta con más frecuencia y las alteraciones consisten en un aumento de tamaño de ambos ventrículos, adelgazamiento de las paredes ventriculares, aneurismas apicales y trombos murales. Con frecuencia hay infiltración linfocitaria extensa, fibrosis intersticial difusa y atrofia de células miocárdicas, pero los parásitos rara vez se encuentran en el tejido miocárdico. La afectación del sistema de conducción se suele observar en la rama derecha y la rama anterior izquierda del haz de His. En la forma digestiva crónica de la enfermedad de Chagas (mega enfermedad) puede haber una dilatación e hipertrofia enormes del esófago y el colon. En el examen microscópico se observan lesiones inflamatorias focales con infiltración linfocitaria y disminución del número de neuronas del plexo mientérico (Harrison, 1993).

1.4.8 MECANISMOS INMUNOLÓGICOS PARA EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR EL *T. CRUZI*

En el ser humano la infección se caracteriza por una fase aguda parasitémica que dura algunas semanas seguidas de una fase crónica con una carga parasitaria más débil pero persistente. La respuesta inmune que se desarrolla en el curso de la fase aguda es la responsable del control de la multiplicación parasitaria que conduce a la fase crónica. Debido a la presencia simultánea de formas extracelulares libres en la circulación sanguínea y de formas amastigotes en los tejidos, se induce una respuesta inmune compleja mediante la cual se establecen múltiples mecanismos de control de la infección (Abdelkarim *et al.*, 2002; Abdelkarim *et al.*, 2004).

1.4.8.1 Respuesta inmune celular

La infección por *T. cruzi* en humanos puede infectar a las células dendríticas esplénicas y limitar su maduración, disminuyendo su función como célula presentadora de antígeno, el rol que cumplen los macrófagos y las células natural killer en la resistencia durante la fase precoz de la infección por el *T. cruzi*, eliminando al parásito intracelularmente y contribuyendo a la reducción de la mortalidad en la fase aguda de la infección. La activación de los macrófagos y las susceptibilidad o la resistencia a la infección por *T. cruzi* es altamente influenciada por citoquinas como el IFN- γ , TNF- α y la IL-10 (Cervetta *et al.*, 2002).

El papel de los linfocitos T en el control de la infección por *T. cruzi*, se debe a la acción destructora potente de las células citotóxicas CD8. Por otro lado las células T CD4 específicas del parásito producen IFN- γ que activa los macrófagos y que limita la replicación intracelular del parásito, también activan a los linfocitos B que producen los anticuerpos líticos protectores (Abdelkarim *et al.*, 2002).

1.4.8.2 Respuesta inmune humoral

El hecho de que los parásitos se encuentren en la circulación los convierte vulnerables a la acción de estos anticuerpos permitiendo su lisis, a la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos para su opsonización (Abdelkarim *et al.*, 2002). En la enfermedad de Chagas los anticuerpos clase IgM son los primeros en aparecer como el signo típico de la fase aguda de la enfermedad. Lorca en 1995 reporta el incremento de anticuerpos clase IgA específicos de manera temprana en esta fase. Los anticuerpos de clase IgG caracterizan a la infección en su fase crónica (Umezawa *et al.*, 1999).

1.4.8.3 Modos de defensa del parásito

Como la mayoría de los parásitos, el *T. cruzi* desarrolló en el curso de su evolución, mecanismos que le permiten engañar el reconocimiento y su destrucción por el sistema inmunitario de su mamífero hospedero, los cuales son: Evita la acción lítica del complemento, mantiene su multiplicación intracelular, desarrolla polimorfismo antigénico, produce activación policlonal de linfocitos T y B no específicos y altera las funciones linfocitarias (Abdelkarim *et al.*, 2002; Abdelkarim *et al.*, 2004).

1.4.9 ETAPAS CLÁSICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

1.4.9.1 Manifestaciones de la etapa aguda

Las manifestaciones clínicas de la etapa aguda empiezan 6-10 días después de la infección y hasta 1-2 meses. En esta etapa se incluyen, además de los cuadros agudos adquiridos por vía vectorial, los cuadros producidos por la transmisión sanguínea, por los trasplantes de órganos, la reactivación en inmunodeprimidos y transmisión congénita (Rosa *et al.*, 2001).

Las características clínicas pueden ser específicas e inespecíficas. El punto de entrada por el *T. cruzi* en el cuerpo puede estar marcado por la inflamación, que conlleva una hinchazón edematosa conocida como chagoma y cuando esto ocurre en el ojo se puede producir conjuntivitis, edema palpebral unilateral y adenopatía satelital preauricular (signo de Romana), o puede presentarse un chagoma hematógeno, lipochagoma, chagoma de inoculación (Recacoechea M., 1979; Prata A., 2001; Barret et al, 2003).

Un conjunto de manifestaciones ocurren concomitantemente, de acuerdo a la frecuencia de presentación: fiebre, mialgias, dolor de cabeza, taquicardia no relacionada con el grado de hipertermia, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia palpable, edema y chagoma con

un tiempo de instauración variable. El conteo de células blancas comúnmente muestra linfocitosis (Recacoechea M., 1979; Añez *et al.*, 1999; Prata A., 2001).

Se observa el desarrollo de un mayor número de casos agudos antes de los 15 años de edad, principalmente entre 1 a 5 años de edad. Usualmente las fases agudas no son notificadas, o si es que presentan algunos síntomas típicos son notificadas como otras infecciones, o no son diagnosticadas por que los síntomas clínicos no son clásicos. Sin embargo la muerte puede sobrevenir durante este estadio en algunos casos, usualmente con miocarditis o meningoencefalitis (Añez *et al.*, 1999; Barret *et al.*, 2003). Generalmente la ausencia o escasez de síntomas clínicos en casos agudos implica que los pacientes pueden tener presente la infección pero no una carga parasitaria elevada (Añez *et al.*, 1999).

1.4.9.2 Etapa crónica inaparente y sintomática

La etapa crónica puede durar muchos años y afectar irreversiblemente órganos internos. Después de la fase aguda, los pacientes pueden estar asintomáticos pero serológicamente positivos. Cerca del 70 a 85% de la gente infectada continúa en este estado conocido como la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas crónica, por el resto de sus vidas (PAHO, 1998; Sosa Estani *et al.*, 1999; Barret *et al.*, 2003). Estas personas pasan a constituirse en reservorios humanos del parásito por muchos años.

Sin embargo 15-30% de ellos pueden desarrollar manifestaciones en órganos dañados produciendo las formas cardiacas, digestivas, forma nerviosa, patología atípica u oligoasintomática de la enfermedad de Chagas crónica, 10-25 años después de la infección inicial. Las palpitaciones, apnea, y edema periférico son usuales (Schenone *et al.*, 1980; Barret *et al.*, 2003).

La placa radiográfica expone cardiomegalia asociada con diferentes grados de dilatación de las cuatro cavidades y un contraste con la ausencia de congestión pulmonar debido al fallo ventricular derecho. El electrocardiograma presenta cambios típicos que llevan al diagnóstico: Bloqueo de la rama derecha sola o acompañada de hemibloqueo de la rama anterior izquierda es distintivo, el bloqueo atriventricular completo o el síndrome de sinus sick, predispone a un síncope o muerte súbita (Barret *et al.*, 2003).

Con diferencias geográficas pronunciadas la enfermedad de Chagas también produce megaviscera, comúnmente megaesófago y megacolon. El megaesófago en una forma avanzada presenta disfagia. El megacolon produce diferentes grados de constipación y el mejor método para detectarlo es el enema de bario (Barret *et al.*, 2003).

1.4.10 EPIDEMIOLOGÍA

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS), calculó según los programas de control aplicados, que son 16-18 millones de personas infectadas con *Trypanosoma cruzi* en América Latina (Prata A., 2001). La incidencia de la enfermedad es estimada en 300000 nuevos casos por año en ausencia de intervenciones que controlen esta propagación. El

Banco Mundial indica 23000 muertes por enfermedad de Chagas por año en América Latina (Prata, 2001). Aproximadamente 90 millones de personas viven en áreas donde la enfermedad de Chagas es endémica y están en riesgo de contraer la infección por *T. cruzi*.

La enfermedad de Chagas en Bolivia, es el más impactante y urgente problema de salud por su magnitud e impacto en la población. Los vectores domiciliarios de Chagas se encuentran diseminados en el 60% del territorio nacional (figura 3) comprendiendo los departamentos de: Tarija, Chuquisaca, Cochabamba, Santa Cruz y parcialmente La Paz y Potosí, en zonas geográficas comprendidas entre los 300 a 3.500 m.s.n.m. (Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud y previsión Nacional, 1998).

FIGURA 3: Situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas por nivel de riesgo (Bolivia-2006)



FUENTE: Programa Nacional de Chagas (las áreas en blanco son libres de la presencia del vector)

La población en riesgo de contraer la enfermedad de Chagas es de aproximadamente 4.000.000 habitantes, con una tasa de seroprevalencia del 40% para la población total del país, y de un 70% en algunas áreas endémicas (Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud y previsión Nacional, 1998).

Según el Programa Nacional de Chagas en el año 2003 en seis departamentos endémicos, se estableció un índice de infestación post rociado de 4.1% a nivel nacional (2.8% en intra domicilio y 2.7% en peri domicilio). Los departamentos de Santa Cruz y Chuquisaca

presentaron infestaciones de 2.5% y 3% respectivamente y los departamentos con infestaciones por encima del 3%, fueron Cochabamba (7.3%) y Tarija (9.3%), donde a su vez se identificó 17 municipios con índices de infestación superiores al 10% Aiquile, Pasorapa, Omereque, Capinota, Santibáñez, Sicaya, Tapacari, Punata y San Benito en Cochabamba; Pucara, Saipina, El Trigal en Santa Cruz; y Entre Ríos, Yacuiba, Villa Montes y Carapari en Tarija. En el departamento de Tarija la reducción del índice de infestación fue del 72.6% al 9.1% (INCOSUR, 2004).

Los niveles de infestación luego de haberse ejecutado un plan de rociado químico (Alphacypermetrina) de viviendas, presentaron una reducción importante de la infestación de los seis departamentos del área endémica; sin embargo se tuvo municipios que recibieron especial atención como ser la región del Chaco tarijeño, los valles de las provincias Mizque y Campero en Cochabamba y en la zona de Río Chico en Chuquisaca que se piensa son susceptibles a resistencia de piretroides.

Debido a estas medidas de prevención la transmisión vectorial disminuyó, estableciéndose las vías de transmisión alternativas como mecanismos importantes para la continua presencia del *T. cruzi* en el área rural a través de la vía congénita; en el área urbana la presencia de población migrante con infecciones crónicas o agudas posibilitan la vía de transmisión transfusional (Astorga *et al*, 1984; Muñoz *et al*, 1982).

En sud América, Bolivia es el país que presenta la más alta tasa de seroprevalencia en bancos de sangre (20.9%) siendo Brasil (0.7% a 0.6%), Uruguay (0.6%) y Chile (12.4% a 1%) los países con menores proporciones de seroreactividad para la enfermedad de Chagas (Umezawa *et al*, 1999; Silveira *et al.*, 2001). Las encuestas realizadas en 1989 en Bolivia demostraron la importancia de un control riguroso de las donaciones de sangre. En efecto, la seroprevalencia de la infección chagásica en los donadores era muy elevada, particularmente en los departamentos de Santa Cruz (51%), Tarija (45%), Chuquisaca (39%), Cochabamba (28%) y Potosí (24%) (Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud y previsión Nacional, 1998).

1.4.10.1 Escenarios epidemiológicos de endemia chagásica

Actualmente las medidas emprendidas por los diferentes programas de erradicación de la enfermedad de Chagas toman en cuenta las características epidemiológicas de las regiones, estableciendo dos realidades descritas en el cuadro 9.

CUADRO 9: Escenarios epidemiológicos de endemia chagásica

<i>Características</i>	<i>Baja endemia</i>	<i>Alta endemia</i>
Prevalencia de la infección tripanosómica humana	Baja prevalencia, mínima transmisión activa	Alta prevalencia, infestación significativa de la vivienda
Transmisión vectorial de <i>T. cruzi</i>	Mínima o interrumpida, mínima presencia domiciliar de los insectos vectores	Infestación significativa de las viviendas por los insectos vectores
Casos agudos	Casos por transmisión congénita	Ocurrencia de los casos agudos por vía vectorial
Cuadros clínicos crónicos compatibles con la etiología chagásica	Su frecuencia real es baja	Son frecuentes
En consulta médica	Mayor frecuencia de pacientes en fase crónica de Chagas, con formas inaparentes, asintomáticos, infectados por transmisión transfusional y congénita	Mayor frecuencia de pacientes crónicos sintomáticos, infectados por 80% transmisión vectorial, 17% transfusional y 3% congénita
Mortalidad por enfermedad de Chagas.	Baja y/o desconocida, subregistro	Mayor mortalidad por morbilidad cardíaca y digestiva
Información sobre el tema en el personal de salud.	Baja disponibilidad	Mayor disponibilidad
Información sobre el tema en la población general.	Baja disponibilidad	Mayor grado de información
Capacidad diagnóstica para la enfermedad de Chagas	Limitada	Mayor capacidad
Escenarios	Ámbitos urbanos no endémicos o bajo exitosas condiciones de control	Zonas rurales, áreas periurbanas pobres, viviendas precarias

FUENTE: OPS/MSF, 2004

1.4.11 DIAGNÓSTICO

Previo al diagnóstico laboratorial, el diagnóstico clínico orienta a una posible infección vectorial, presentándose signo-sintomatología característica según la visualización de una puerta de entrada aparente como ser el complejo oftalmoganglionar y chagomas de inoculación; en el caso de la ausencia de puerta aparente se constata la presencia del chagoma hematógeno, lipochagoma, edema, hepatoesplenomegalia, síndrome febril, meningoencefalitis, síndromes digestivos, síndrome anémico y síndromes cardiovasculares (Moya P., 1992).

En la fase aguda se describen alteraciones laboratoriales inespecíficas las cuales son: Hipoproteinemia total, disminución de la albuminemia, aumento de la bilirrubina indirecta,

elevación de las alfa-2 y gammaglobulinas y la presencia de Proteína C reactiva, leucocitosis discreta o moderada, linfocitosis atípica, plasmocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, siendo que estas manifestaciones tienden a desaparecer al final de algunas semanas o meses después de la infección (Reiche *et al.*, 1996).

El diagnóstico específico laboratorial en las diferentes fases de la enfermedad de Chagas se establece por: el aislamiento y reconocimiento del parásito en sangre o tejido, y la detección de anticuerpos específicos.

1.4.11.1 Pruebas parasitológicas

En la fase aguda el *T. cruzi* induce en el humano una patente parasitemia la cual continúa a lo largo de la fase crónica caracterizada por una parasitemia subpatente y escasos parásitos en los tejidos (Cançado J., 1999). En el infectado chagásico crónico las posibilidades de obtener un examen positivo aumentan no solo con el volumen de sangre examinado, sino también con el número de veces en que se proceda a hacer la investigación correspondiente (OPS/OMS, 1998).

Las pruebas parasitológicas cualitativas pueden ser utilizadas tanto en la fase aguda como en la crónica de la enfermedad; estas pruebas abarcan dos tipos de observación directa e indirecta. Los métodos de observación directa son necesarios para el diagnóstico y control del tratamiento en los pacientes infectados en fase aguda por transmisión vectorial y en la infección congénita en los primeros meses de vida por la demostración directa del *T. cruzi*. Son técnicas seriadas que no necesitan laboratorios especializados y en las primeras semanas de la enfermedad el diagnóstico tiene una sensibilidad cerca del 100% (Brener *et al.*, 2001; Reiche *et al.*, 1996).

Gota fresca o examen en fresco. Visualiza al parásito entre una lámina y una lamínula, se busca al *T. cruzi* en la sangre periférica. Es un método de muy baja sensibilidad, dando numerosos falsos negativos, ya que la observación de los mismos depende del tamaño de la gota y la cantidad de parásitos circulantes. (OPS/MSF, 2004).

Método de concentración de Strout. Este método concentra los elementos parasitarios mediante centrifugación de la muestra sanguínea coagulada, basándose en que los parásitos salen del coagulo y quedan inmóviles en el suero y luego de la centrifugación se los encuentra en el sedimento, su sensibilidad en la fase aguda es del 95% (Torrice & Castro 1999; Rosa *et al.*, 2001; OPS/MSF, 2004).

Gota gruesa. Una gota de sangre periférica es depositada en un portaobjetos, es coloreada, y la hemoglobina de los glóbulos rojos es disuelta y eliminada por un medio hipotónico (agua del colorante) quedando solamente los glóbulos blancos y parásitos que pueden ser observados al microscopio. Su sensibilidad en fase aguda esta entre 47 y 50% y en la fase crónica <10% (Torrice & Castro 1999).

Microhematocrito (método del tubo capilar). Es un método de concentración de los parásitos por centrifugación en un tubo capilar, ampliamente aplicado en la tripanosomiasis

africana, fue modificado para ser utilizado en la enfermedad de Chagas (Torricono *et al.*, 2005). Este método es recomendado en los recién nacidos, por la escasa cantidad de sangre utilizada. Su sensibilidad en fase aguda es del 95% y la especificidad del 100%, tiene un valor predictivo positivo del 100% y un valor negativo predictivo del 99.7% (Freilij *et al.*, 1983; Freilij & Altcheh, 1995; OPS/MSF, 2004).

Los métodos de observación indirecta, después de la multiplicación de los parásitos, tienen mayor sensibilidad y son solo desarrollados por laboratorios especializados. En la fase crónica e indeterminada su sensibilidad varía de 10% al 90%. Estas pruebas no son necesarias para el control del tratamiento de los pacientes (Torricono *et al.*, 2005).

Hemocultivo. Consiste en la siembra de sangre venosa en un medio apropiado, en busca de crecimiento parasitario, el cultivo en medio NNN o el medio LIT resultan útiles (Coura *et al.*, 2002; OPS/MSF, 2004; Torricono *et al.*, 2005). Su positividad varía entre 22 al 55%, y si se elimina el plasma esta entre el 25.7% y el 79.4% en fases crónicas (Brenner *et al.*, 2001).

Xenodiagnóstico. Se aplican por lo menos 6 insectos reduvidos de laboratorio no infectados en la piel del paciente los cuales se alimentan con sangre del paciente sospechoso. El *T. cruzi* se multiplica en el intestino posterior del insecto y los epimastigotes son visualizados en las heces del vector 15 a 60 días después. Su sensibilidad es del 95 al 100% en los casos de chagas agudo y solo del 25 al 50% en los casos de Chagas crónico (Torricono & Castro 1999; Zaman V., 2004).

1.4.11.2 Diagnóstico serológico

Las pruebas serológicas permiten realizar el diagnóstico epidemiológico de la enfermedad de Chagas en diferentes ámbitos como ser: diagnóstico de pacientes para confirmar o excluir una sospecha clínica, para seleccionar donadores en bancos de sangre, para el acompañamiento de la terapéutica antiparasitaria, por sospecha de una fase aguda sin parasitemia, determinar una reactivación en un inmunosuprimido, sospecha de infección congénita (da Silveira *et al.*, 1999; da Silveira *et al.*, 2001).

Las reacciones serológicas en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas se basan en la detección de anticuerpos circulantes de la clase IgG, que pueden ser detectados a partir de la segunda o tercera semana del inicio de la infección y persisten durante toda la fase indeterminada y crónica. Los anticuerpos específicos anti *T. cruzi* de la clase IgM se encuentran a títulos elevados después de los primeros 15 días de la infección y su presencia no es constante en la fase aguda, siendo hasta en un 30% de los casos detectados en fase crónica (Luqueti AO., 1997; Cançado J., 1999; Añez *et al.*, 1999). También existen algunos reportes sobre el incremento de anticuerpos clase IgA específica en una fase temprana (Umezawa & da Silveira, 1999). Las pruebas más comunes para detectar IgG son:

Inmunofluorescencia indirecta (IFI). La sensibilidad es de 100% en etapa crónica y su especificidad es cercana al 100%.

Hemoaglutinación indirecta (HAI). Se basa en la detección de anticuerpos aglutinantes específicos anti - *T. cruzi* presentes en los sueros de enfermos chagásicos. Se considera una técnica sencilla con limitaciones operativas, pero de adecuada sensibilidad (91% -100) y especificidad (87.7% - 100%) (Brener *et al.*, 2001).

Ensayo inmunoenzimático (ELISA Enzimed Linked Inmuno Sorbent Assay). Se destaca su utilización para el cribado por su alta sensibilidad 97.7% a 100% y una especificidad del 93.3% al 100% y es actualmente el método diagnóstico mas difundido (Brener *et al.*, 2001). Esta técnica se basa en la adsorción pasiva del antígeno soluble de *T. cruzi* a través de la formación de complejos antígeno/anticuerpo que son detectados mediante antigammaglobulina humana marcada con una enzima revelada gracias a un sustrato específico (Torrico & Castro 1999; Cançado J., 1999).

Según la Organización Mundial de la Salud se recomienda utilizar al mismo tiempo por lo menos dos técnicas complementarias para identificar a un paciente como chagásico. La llamada serología convencional (CS) utiliza las pruebas de IFI, HAI, ELISA, que constituyen los métodos más sensibles para el diagnóstico de la enfermedad, permitiéndonos el diagnóstico en más del 95% de los infectados (Cançado J., 1999).

Antígenos recombinantes. Un solo antígeno recombinante fue encontrado de manera frecuente en pacientes que cursaban la fase aguda (antígeno 7 conocido como SAPA) (Lorca *et al.*, 1994). Umezawa *et al.* (1999) realizó un estudio donde la sensibilidad de los métodos serológicos para los antígenos recombinantes (H49, JL7, B13, JL8, A13, IF8) en pacientes en fase crónica fue de 96.2% a 99.6%.

Anticuerpos líticos. Distintos anticuerpos extraídos contra *T. cruzi* en una infección activa tuvieron diferentes actividades funcionales. La función lítica puede cumplirse durante el curso de una infección con *T. cruzi* y su relación puede indicarnos el nivel de parásitos circulantes. Los anticuerpos líticos son detectados por medio de la prueba de la lisis mediada por complemento (CoML), aglutinando los tripomastigotes después de la infección y no después de la inmunización (Zulantay *et al.*, 1998; Krautz *et al.*, 2000).

Inmunocromatografía. El ensayo inmunocromatográfico rápido con proteínas recombinantes de *T. cruzi* demostró en el caso del Stat-Pak (Chembio, EE.UU) un 100% de sensibilidad y 98.6% de especificidad (Luquetti *et al.*, 2003).

1.4.11.3 Diagnóstico por biología molecular

Son procedimientos diagnósticos inmunoquímicos e inmunobiológicos, técnicas que fueron inicialmente utilizadas en la caracterización genética de parásitos y en la identificación de moléculas relacionadas con el sistema inmune, epitopos para la inmunoprofilaxis (vacunas), y el diagnóstico (Lorca *et al.*, 1994).

Se utilizaron técnicas de amplificación del DNA y de la subunidad pequeña del ribosoma (18S) del *T. cruzi*, para caracterización de especie, para estimar la distancia fenotípica entre

las cepas, así como, para diagnóstico específico utilizando la prueba de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (Guzmán-Marín E., 1999).

La reacción en cadena de polimerasa es considerada el método con más alta sensibilidad en la fase crónica de la infección, aventajando a los otros métodos parasitológicos como ser el microhematocrito, hemocultivo y el xenodiagnóstico (Russomando *et al.*, 1998; Winker *et al.*, 1994).

1.4.12 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

El uso de las drogas parasiticidas en humanos cumple las funciones de erradicar el parásito y disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad (Sosa Estani *et al.*, 1999). Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tripanosomiasis americana se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Tripanocidas eficaces *in vitro* y en el modelo murino, de uso clínico aceptado (Nifurtimox, Benznidazole),
- Tripanocidas eficaces *in vitro* y en el modelo murino, de uso clínico discutible (azoles, Anfotericina B, Allopurinol ribosidos, primaquina),
- Tripanocidas activos sobre el *T. cruzi* en el modelo murino y también *in vitro* Alquillisofosfolípidos, 5 amino – imidazol – 4 - carboxamidas, bisbencilquinolinas, fenotiazinas, Gossipol e inhibidores de la cruzipapaína,
- Tripanocidas *in vitro*: sin otra actividad documentada, actinomicida D, acridinas, Cristal violeta, diterpenos, N,N'- dimetil-2-propen-1-amina, epoxidienetiol carbonato, fenazina metolsulfato, fenoxi-fenoxil fármacos, guanil hidrazonas, olivacina, pindinazolato betainas, Proadifen, quelantes de Fe, o-naftoquinonas, quinoides, sesquiterpeno, sesquiterpeno lactonas, tetrahidrocarbazoles, DL- α -trifluorometilarginina, trifenilmetanos (Stoppani A., 1999).

Entre las drogas utilizadas en la infección humana por *T. cruzi* el Nifurtimox (nitrofurano) y el Benznidazole (5'-nitroimidazol), son las consideradas más eficaces y menos tóxicas pero no son ideales (OPS/MSF, 2004).

El mecanismo de acción del Nifurtimox involucra dos hipótesis, la primera involucra la habilidad de este agente de formar un metabolito radical nitro-anion altamente tóxico, el cual reacciona con los ácidos nucleicos del parásito, causando una significativa ruptura en el ácido desoxirribonucleico (DNA). La otra hipótesis involucra la producción de aniones superóxidos, y por consiguiente, peróxido de hidrógeno (ambos muy tóxicos para el parásito) y la inhibición de tripanotione reductasa, la cual es una enzima de defensa antioxidante específica del parásito. La falta de esta enzima lleva a la acumulación de peróxido de hidrógeno a niveles citotóxicos, resultando en la muerte del parásito (Stoppani A., 1999; Brener *et al.*, 2000).

El mecanismo de acción del Benznidazole no fue aún bien detallado, aparentemente inhibe la síntesis de proteínas y del ácido ribonucleico en el tripanosoma.

El tratamiento está recomendado en todo paciente en fase aguda de la enfermedad de Chagas; niños y adolescentes en fase indeterminada de la enfermedad; en pacientes adultos en fase indeterminada o con una forma cardíaca incipiente asintomática; accidentes con material contaminado en laboratorio o en cirugías; donante o receptor en transplantes de órganos (Sosa Estani *et al.*, 1999).

1.4.12.1 Fase aguda

El tratamiento específico en pacientes en fase aguda, posee posibilidades de más de un 90% de éxito con cura parasitológica (negativización de parasitemia) y serológica (negativización de serología).

La dosis y administración de Benznidazole (Randanil, Rochagan) en adultos y niños es de 5 a 10 mg/kg diarios en dos dosis con un intervalo de 12 horas durante 30 a 60 días. En escolares y adolescentes con un peso de hasta 40 kg se recomienda una dosis de 7.5 mg/kg/día.

La dosis y administración del Nifurtimox (Lampit) es de 8-10 mg/kg peso diarios dividida en tres dosis después de las comidas, durante 60-90 días (OPS/MSF, 2004).

1.4.12.2 Tratamiento en la fase crónica

La mayoría de los pacientes en esta fase se encuentran en áreas de alta y baja endemia, el tratamiento está particularmente indicado en los casos de infección reciente (menos de 2 años), en la práctica niños con serología positiva y adultos jóvenes, con forma indeterminada. El tratamiento específico masivo, no es recomendable en términos de programas de salud pública. En términos de asistencia individual y/o carácter de investigación, dentro de las normas de ética correspondientes, es válido instaurar tratamiento de pacientes con formas crónicas de largo tiempo, en adultos. Las dosis de administración del Benznidazole y del Nifurtimox son las mismas que en la etapa aguda (OPS/MSF, 2004).

1.4.12.3 Efectos secundarios del nifurtimox y del Benznidazole

Existe una amplia gama de efectos secundarios del Nifurtimox y del Benznidazole entre ellos se encuentran:

Benznidazole: un 10-30% de los adultos presentan neuropatía periférica al término de los 60 días de tratamiento, fatiga, cefalea, disturbios psíquicos, desorientación, insomnia, falta de concentración, pérdida temporal de la memoria, vertigo; dermatitis purpúrica progresiva, discrasias en la sangre, neutropenia específica, trombocitopenia; rash cutáneo; disturbios gastrointestinales (vómitos, diarrea náuseas, dolor abdominal) (Brener *et al.*, 2001). La OMS no recomienda el uso del Benznidazole durante todo el embarazo.

Nifurtimox: puede darse la presencia de rash cutáneo, impotencia, toxicidad del sistema nervioso central incluyendo desorientación, disturbios del equilibrio con ataxia y nistagmus, excitación, insomnia, irritabilidad, psicosis, neuropatía periférica, convulsiones y tremor; a nivel laboratorial se puede observar eosinofilia y leucopenia (Werner APT, 1999; Stoppani A., 1999; Sosa Estani *et al.*, 1999).

1.4.12.4 Criterio de cura de la enfermedad de Chagas

La cura se demuestra por la negativización postoperatoria definitiva de los exámenes parasitológicos y necesariamente de los serológicos específicos. En la enfermedad crónica, los resultados postoperatorios negativos del xenodiagnóstico y del hemocultivo, los mismos que fueron repetidos por un largo tiempo, sin llevar en cuenta la serología convencional, no significan cura, porque pueden corresponder a periodos de hipoparasitemia o de aparasitemia. En tanto, pueden revelar, en los casos de parasitemia positiva, la inefectividad del medicamento (Brener *et al.*, 2001).

Los resultados postoperatorios anuales, repetidos y uniformemente positivos, significan presencia del parásito. Los resultados postoperatorios anuales, repetidos y uniformemente negativos, significan cura. En la práctica clínica, la prueba de cura es la negativización postoperatoria definitiva de la serología convencional (CS) por lo menos en dos oportunidades seguidas (Brener *et al.*, 2001).

1.4.13 CONTROL VECTORIAL

Los métodos probados para el control contra los triatomíneos domésticos fueron: la utilización de insecticidas convencionales, reguladores del crecimiento del insecto, patógenos del insecto, control biológico (huevos parasitados), el control genético, mejoramiento de la vivienda, y educación en salud. Los tipos de insecticidas piretroides recomendados para la eliminación del triatoma son: deltametrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cipermetrina, lambda-cyhalotrina (Dias & Schofield, 1999).

1.5 ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITO

Luego que se implementaron diversas estrategias para el control de la enfermedad de Chagas en varias regiones endémicas de Latinoamérica, se observó que la transmisión del *T. cruzi* por vía vectorial fue paulatinamente disminuyendo, hasta ser eliminada en algunos países del continente como Chile, Uruguay y grandes partes del Brasil y Argentina (Dias *et al.*, 2002). Sin embargo vías alternativas como la transfusional y la transplacentaria permitieron la continua circulación del parásito en el medio. Otras medidas en salud pública fueron aplicadas en los bancos de sangre permitiendo realizarse un control adecuado de esta vía de transmisión, pero ninguna estrategia pudo ser instaurada en las gestantes chagásicas para evitar la transmisión vertical del *T. cruzi* debido a la toxicidad de las drogas como tratamiento sobre el producto del embarazo.

Existen factores socioculturales que afectan a la mujer y que potencializan la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas, como ser la migración, multiparidad, transfusiones sanguíneas, origen, edad. La infección congénita puede causar gran morbilidad en el recién nacido, como también abortos, prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino, mortalidad. Se observó que la infección materna por si sola no produce esos problemas obstétricos.

Existen numerosos estudios en Sudamérica sobre la incidencia de infección congénita chagásica pero varían de acuerdo a los criterios de selección de sus participantes, los métodos de diagnóstico seleccionados y la endemicidad de la región geográfica. Las técnicas convencionales parasitológicas y serológicas son eficientes y suficientes para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Chagas congénita (microhematocrito, inmunocromatografía, ELISA), especialmente en áreas rurales donde la enfermedad de Chagas es endémica, es por eso que las tasas de transmisión congénita pueden ser estimadas realizando un control adecuado al nacimiento y un seguimiento posterior en los niños cuyas madres presentaron factores de riesgo.

1.5.1 DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas congénita es la infección producida por el paso del *T. cruzi* a través de la placenta desde la madre embarazada infectada hacia el embrión o feto durante el periodo de gestación (García A., 2001). La definición de infección congénita debe cumplir con los siguientes criterios:

Ser hijo de madre serológicamente reactiva; el niño no debe haber recibido transfusiones sanguíneas y no debió permanecer en área endémica, bajo riesgo de transmisión vectorial; serología positiva a dos reacciones de la serología convencional en un recién nacido de madre chagásica, que se mantienen mas allá de los seis meses de vida y/o con IgM positiva (OPS/MSF, 2004; Carlier & Torrico, 2003; Carlier *et al.*, 2004); el hallazgo del parásito en la sangre periférica del recién nacido o de cordón umbilical o en fluidos corporales del neonato como líquido cefalorraquídeo (Freilij & Altchek, 1995).

El diagnóstico también se da mediante exámenes parasitológicos indirectos e histopatológicos de la cara fetal de la placenta (Azogue *et al.*, 1981; Carlier & Torrico, 2003).

1.5.2 ASPECTOS HISTÓRICOS

El pasaje transplacentario del *T. cruzi* fue demostrado en animales (Lushbaugh *et al.*, 1969 citado por Hernández-Matheson *et al.*, 1983). El primer caso probado de enfermedad de Chagas congénita fue reportado en 1911 por Carlos Chagas, dos años después de describir la enfermedad. En 1949 Dao en Venezuela, menciona otros casos de enfermedad de Chagas congénita y a partir de ese año, varios casos congénitos de la enfermedad de Chagas fueron descritos en Chile, Argentina, Venezuela y Brasil (Bittencourt *et al.*, 1972; Azogue *et al.*, 1985).

En 1962 Howard en Chile observa que neonatos prematuros y de bajo peso presentaron en un 0.5% esta enfermedad. Saleme *et al.*, en 1967 describieron un caso de transmisión vertical en el servicio médico de la Maternidad Nuestra Señora de la Merced en Tucumán y posteriormente encontraron un 2.4% de infección por *T. cruzi* en óbitos y prematuros en Argentina. En 1969 por Bittencourt *et al.* en Brasil fue descrito el primer caso de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas antes del quinto mes de gestación, realizándose estudios necroscópicos fetales en fetos macerados (Bittencourt *et al.*, 1972; Azogue *et al.*, 1985).

En Bolivia Azogue *et al.* (1985) cita los estudios de Chapuis y Recacoechea quienes describieron los primeros posibles casos de transmisión vertical en la ciudad de Santa Cruz. Zuna (1991) estima una tasa de abortos por Chagas de 0.84 por 100 embarazos en la misma ciudad, también cita al estudio de Guaristi (1988) en el cual se estudió a 22 casos de Chagas congénito internados en la Maternidad Percy Boland de la ciudad de Santa Cruz.

1.5.3 PATOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA

Aproximadamente el 90% de las mujeres infectadas no transmiten el parásito al feto durante la gestación, en 10% de los casos el *Trypanosoma cruzi* puede cruzar la placenta e infectar al feto (Bittencourt A.L., 1992; Lorca M., 1994). Las madres infectadas sin sintomatología pueden transmitir la infección a sus recién nacidos a través de la placenta (Bittencourt *et al.*, 1992).

En todo el periodo de gestación la mujer embarazada con enfermedad de Chagas en su fase aguda preferencialmente y crónica presenta parasitemia circulante para *T. cruzi* en su organismo pudiéndose producir la infección transplacentaria en el neonato con o sin compromiso placentario durante cualquier etapa de la infección (Moya *et al.*, 1992; Freilij, *et al.*, 1994; Rosa *et al.*, 2001).

Según los estudios histopatológicos de las placentas y de los productos de gestación, en madres chagásicas se pudo determinar que: la infección placentaria o de las membranas extraplacentarias puede ir o no acompañada de la infección del producto de gestación, el producto de la gestación puede estar infectado sin compromiso de la placenta o sus anexos, o ninguno de los dos presentar infección (Bittencourt *et al.*, 1972; Azogue *et al.*, 1985)

Sin embargo se hace una reflexión sobre la falta de estandarización del estudio histopatológico en las placentas y de las membranas extraembrionarias de niños congénitamente infectados en los diferentes seguimientos realizados. Bittencourt A.L. aconseja para el estudio rutinario de la placenta hacer cuatro secciones, incluyendo en todo su espesor, duplicándose el número de los cortes en caso de fuerte sospecha de la infección congénita si existiera ausencia de lesión placentaria, así podrían ser detectados raros focos de vellositis y a veces de parásitos. Esta ausencia de lesiones placentarias se asocian a

recién nacidos asintomáticos en los cuales la infección acontece en los últimos días de vida intrauterina (Brener *et al.*, 2001).

1.5.3.1 Fisiopatología

La transmisión es transplacentaria y parece depender de factores ligados al parásito y al hospedero. Se describió un deterioro de la inmunofagocitosis en la placenta (Andrade S.G., 1982; Sgambatti *et al.*, 1995). Los mecanismos maternos que inducen la respuesta inmune en el recién nacido y relacionados con la duración de la infectividad del *T. cruzi* en la madre son considerados en la transmisión transplacentaria, y todavía necesitan ser comprendidos para entender la eficiencia de la transmisión congénita (Sgambatti *et al.*, 1995).

Se postula la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas por dos mecanismos: el primero por las membranas extra embrionarias por difusión del parásito, y el otro por la migración progresiva del parásito a través del estroma del cordón umbilical hacia los vasos sanguíneos provocando la infección fetal por medio de la sangre (Azogue *et al.*, 1985).

El mecanismo de transmisión congénita ocurre cuando los tripomastigotes presentes en el espacio intervelloso atraviesan el epitelio trofoblástico y alcanzan el estroma de las vellosidades, de los troncos vellosos o de la placa corial. El epitelio trofoblástico cumple dos funciones, de barrera mecánica, al separar esas estructuras de la sangre materna presente en el espacio intervelloso y el de barrera inmunológica, por la producción de citoquinas y su capacidad fagocítica (Brener *et al.*, 2001).

Al parecer los tripomastigotes del *T. cruzi* provocan necrosis del epitelio trofoblástico para atravesarlo activamente o cabe la posibilidad de que sean fagocitados por las células trofoblásticas. Al examen microscópico se observa una estrecha relación entre el parasitismo del estroma y la destrucción del epitelio trofoblástico vecino. Los tripomastigotes que alcanzaron el estroma de las vellosidades coriales penetran en los macrófagos (células de Hofbauer), donde se transforman en amastigotes que se multiplican hasta su posterior transformación en tripomastigotes, que son liberados después de la ruptura celular. Penetran entonces en otros macrófagos hasta alcanzar la luz de los vasos coriales, alcanzando posteriormente al feto (Brener *et al.*, 2001).

Transportado a través de la vena umbilical el parásito provoca una primera infección de localización hepática expresándose clínicamente por una hepatomegalia discreta, el sistema inmune aún no preparado no limita la infección pasando la sangre a través de las venas suprahepáticas. Los parásitos son captados por el bazo, el cual comienza a crecer de forma paulatina. Se produce una infección de los restantes sistemas corporales por diseminación hematogena, que es más grave cuanto más temprana fue la infección (Brener *et al.*, 2001).

De manera secundaria la hipótesis de la migración del parásito a través del estroma del cordón umbilical hasta alcanzar los vasos sanguíneos es corroborada por el estudio de Azogue *et al.*, (1985) que encontró parasitismo en el amnios de las membranas extraplacentarias algunas veces con ausencia de parásitos en las vellosidades coriales.

Se considera al líquido amniótico contaminado con parásitos el medio por el cual se infecta al feto a través de los pulmones. Se demostró parasitismo a nivel de la pared alveolar, del amnios de las membranas extraplacentarias y del epitelio amniótico del cordón umbilical simultáneamente de tal manera que se sospecha la penetración del parásito del líquido amniótico por difusión de las superficies, provocando en el feto neumonitis (Brener *et al.*, 2001).

1.5.3.2 Placenta Chagásica

Macroscópicamente, la placenta chagásica presenta un aspecto similar al observado en la sífilis y la eritroblastosis fetal, es succulenta, edematosa, de cotiledones grandes, con un aumento de espesor respecto a las gestantes normales, pálidas y relativamente exangües, con peso aumentado así como la relación feto-placentaria alterada (Sarasúa *et al.*, 1986).

Microscópicamente, la placenta puede estar afectada toda o en parte. Los hallazgos microscópicos observados fueron edema vellositario, total o parcial con proliferación de las células de Hofbauer, focos de necrosis con infiltración linfoplasmocitaria predominantemente, angitis y parásitos. A nivel del epitelio corial necrosis, con focos inflamatorios y en las membranas amnióticas y coriónicas se observó un patrón similar. Nidos de amastigotes, pueden estar dentro de los histiocitos, libres o formando pseudoquistes, dentro de los troncos vellositarios o en la placa corial y del estroma que se halló poco vascularizado (Sarasúa *et al.*, 1986). También fue observado parasitismo del epitelio amniótico del cordón umbilical y de las membranas extraplacentarias asociado al parasitismo pulmonar (Bittencourt A. L. 1992).

1.5.4 ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA GESTANTE

Los patrones de la infección parasitaria y de la enfermedad en mujeres son raramente considerados separadamente de los patrones de los hombres, dado que la exposición a los triatomos infectados no difiere por el sexo. Las tasas de infección para el *T. cruzi* son similares en hombres y mujeres. Aunque se piensa que existen consecuencias en las mujeres que podrían ser más serias si la infección tiene efectos adversos en la salud materna y el producto del embarazo, como ser las modificaciones de la inmunidad mediada por las células, que torna a la gestante más susceptible para las infecciones (Brabin *et al.*, 1992; Roberts *et al.*, 1996).

Castagnino citado por Sarasúa *et al.* (1986) indica que los caracteres de la enfermedad de Chagas en la embarazada no difieren de los que se observan en la mujer no grávida, pero se acepta como posible una reagudización del proceso infeccioso, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo.

La mayoría de las madres que transmitieron su infección a su hijo fueron asintomáticas y provenientes de zonas endémicas. Habitualmente el embarazo se produce en pacientes crónicas, pocos son los casos de infección aguda durante el embarazo, la cual ocurre en su

mayoría en la niñez de la gestante y es frecuentemente asintomática (Bittencourt *et al.*, 1972; Sarasúa *et al.*, 1986).

Se especula que la exacerbación de la parasitemia en gestaciones sucesivas, influencia desfavorablemente en la evolución de la infección materna (Menezes *et al.*, 1992).

El embarazo es asociado a recrudescencia de la parasitemia sugiriendo que es más frecuente y persistente en este periodo (Brabin *et al.*, 1992).

Aparentemente, la infección por *T. cruzi* en una mujer en fase crónica o indeterminada no presenta eventos adversos durante el embarazo pero en mujeres seropositivas se observó una relación altamente significativa con la presencia de polihidramnios, venas varicosas y ruptura prematura de membranas (Hernández-Matheson *et al.*, 1983; Torrico *et al.*, 2004).

Algunos autores indican que esta infección no tiene efectos sobre la fecundidad ni en el desarrollo de un eventual embarazo, sin embargo otros estudios consideran que la enfermedad de Chagas puede ser causa de abortos en el segundo trimestre de gestación y una elevada frecuencia de óbitos fue observada en mujeres con una historia previa de transmisión congénita de esta enfermedad (Bittencourt *et al.*, 1984; Brabin *et al.*, 1992; Noireau F., 1999).

1.5.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN EL NEONATO

Al nacer el niño puede mostrar un espectro de manifestaciones clínicas o encontrarse asintomático, también se observó que la severidad de la infección congénita chagásica varía de acuerdo a las diferentes zonas geográficas (Bittencourt A. L. 1992; Lorca *et al.*, 1994). Esta variación en las manifestaciones clínicas también se las observó según la distribución geográfica de los países y aún en distintas regiones de un mismo país (Moya P., 1992).

En los niños asintomáticos, se presume un contagio muy cercano al momento del parto, porque se observó una sintomatología florida y elevada mortalidad en prematuros, así las consecuencias de la infección del recién nacido pueden depender del tiempo de la infección. (Bittencourt *et al.*, 1985; Moya P., 1992; Russomando *et al.*, 1998).

En un estudio se demostró la diferencia clínica según el sexo del neonato, el recién nacido masculino no presentó sintomatología, en cambio las recién nacidas femeninas presentaron anemia severa, hiporeflexia, disnea y hepatoesplenomegalia, vinculada con óbito fetal (Bittencourt *et al.*, 1985).

Comparando la enfermedad de Chagas no congénita con la forma congénita de la enfermedad, se observaron aspectos peculiares de la transmisión vertical. La presencia de células gigantes parasitadas con núcleos voluminosos e hipercromáticos, asociadas a un parasitismo predominante del sistema macrofágico (Bittencourt A.L., 1983c).

La infección chagásica en el neonato se la puede catalogar, según el momento del diagnóstico, como temprana (antes de los 30 días de vida) y tardía (después de los 30 días de vida) y son diversos los signos asociados a ella (Moya P., 1992).

Neonatos asintomáticos. Se puede observar que un 46% - 90% de los neonatos con infección por *T. cruzi* no presenta ningún tipo de sintomatología (Freilij & Altcheh, 1995; Carlier & Torrico, 2003).

Alteraciones generales. Puede estar presente un síndrome febril, sepsis en 5% de los infectados (Moya P., 1992; Freilij & Altcheh, 1995). El puntaje APGAR menor a siete al minuto o a los cinco minutos, los valores de la edad gestacional, el peso, la talla y la circunferencia craneal fueron significativamente disminuidos en neonatos con enfermedad de Chagas. También esta asociada la prematuridad con diferentes signos severos entre ellos la anarsarca (Carlier & Torrico, 2003; Torrico *et al.*, 2004).

Alteraciones pulmonares. La presencia de neumonitis asociada con el parasitismo de la pared alveolar y del epitelio amniótico es un importante aspecto de la enfermedad de Chagas congénita (Bittencourt A.L., 1992, Brener *et al.*, 2001). La presencia del síndrome de distress respiratorio en neonatos infectados asociado a otros signos fue notorio (Carlier & Torrico, 2003; Torrico *et al.*, 2004).

Secuelas neurológicas. La meningoencefalitis (1 a 2%) por Chagas congénito puede causar diferentes grados de secuelas neurológicas, parálisis cerebral y microcefalia (Bittencourt A.L., 1983c; Bittencourt A.L., 1992; Freilij & Altcheh, 1995). Estas observaciones demostraron que la enfermedad de Chagas congénita puede causar deformaciones bastante similares a la toxoplasmosis y otras infecciones congénitas (Bittencourt A.L., 1992).

Mega vísceras. Entre un 18.3 % a 45% de los recién nacidos infectados presentaron un discreto aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia) y un 13% hepatoesplenomegalia. Se determinó hepatitis en un 3% con elevado nivel de las enzimas hepáticas (Freilij & Altcheh, 1995; Carlier & Torrico, 2003). La presencia de megaesófago y megacolon pueden ocurrir en una fase temprana de la enfermedad de Chagas congénita frecuentemente después del nacimiento y puede hallarse inflamación del tracto digestivo (Bittencourt A.L., 1992).

Alteraciones hematalógicas. Se presenta anemia hemolítica en el 1% de los niños infectados (Freilij & Altcheh, 1995).

Manifestaciones cardiovasculares. La miocarditis en un 3% fue determinada por alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas expresadas como insuficiencia cardíaca, bloqueos de conducción auriculoventriculares e interventriculares, taquicardia persistente y en el 1% de los neonatos infectados se determinó edema generalizado, frió, sin signo de Godet; la miositis también puede estar presente (Moya P., 1992; Bittencourt, A.L. 1992; Freilij & Altcheh, 1995).

Alteraciones cutáneas. Bittencourt en 1975 describe la presencia del *T. cruzi* en la piel, lo que hace pensar que el contacto con líquido amniótico contaminado podría permitir la penetración del *T. cruzi* por la piel. En la clínica se presentan erupciones cutáneas, adenopatías, chagomas e inflamación de la piel (Moya P., 1992; Bittencourt, A.L. 1992).

Alteraciones inmunológicas. Los mecanismos relacionados con la enfermedad de Chagas en la maternidad inducen un debilitamiento en la respuesta inmune del recién nacido (Sgambatti *et al.*, 1995; Herman *et al.*, 2004; Herman *et al.*, 2006). Experimentalmente se demostró un descenso de la resistencia para la infección adquirida de *T. cruzi* en recién nacidos de ratones infectados, sin embargo estos hallazgos no pueden ser extrapolados a los humanos. (Carlier *et al.*, 1992 citado por Sgambatti *et al.*, 1995). La intensa activación policlonal de los linfocitos y una aplasia tímica pasajera son producidas en fases tempranas de la infección (Risso *et al.*, 2004). Se observó en una población de niños seropositivos en el estado de Bahía, que los niños seropositivos de madres seropositivas fueron más jóvenes que los hijos seropositivos de madres seronegativas, pudiendo existir una diferencia en la respuesta inmune de ambos grupos para la infección por *T. cruzi* (Mott *et al.*, 1976 citado por Sgambatti *et al.*, 1995).

Bajo peso al nacer. La tasa de transmisión congénita del *T. cruzi* en los conceptos que pesan más de 2000g fue mucho más baja en comparación con los valores encontrados entre los fetos que pesaron menos de 2000g (Bittencourt *et al.*, 1972).

Retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y prematuridad. La enfermedad de Chagas materna puede afectar o incrementar el riesgo de prematuridad y RCIU (Brabin *et al.*, 1992; Torrico *et al.*, 2004). La enfermedad de Chagas congénita puede ser causa de retardo de crecimiento intrauterino y deformaciones (Bittencourt, 1988; Bittencourt *et al.*, 1992).

Alteraciones en la serie blanca. Se determinó una significativa reducción del número de los monocitos, neutrófilos pero no de los linfocitos (Torrico *et al.*, 2004).

Óbitos y abortos. La forma congénita de la enfermedad de Chagas esta asociada con nacimientos prematuros, óbitos y abortos en un 6.2%; la infección concomitante de la placenta con *T. cruzi* es rara y ocurre en menos del 1% de los casos diagnosticados (Bittencourt *et al.*, 1972; Rassi *et al.*, 2004).

Se observó anatopatológicamente en los fetos muertos la presencia de miocarditis, dermo-hipodermatitis, amastigotes en la piel, en el músculo esquelético y miocardio, miositis y esofagitis; a diferencia de estos, los óbitos solo presentaron nidos de amastigotes a nivel del esófago y epitelio corial de membrana extraplacentaria (Bittencourt *et al.*, 1972).

Se reportó un estado acentuado de maceración grado II y III de los productos a término con enfermedad de Chagas eso evidencia el hecho de que fallecieron y quedaron retenidos en el útero por muchos días o semanas (Bittencourt *et al.*, 1972).

Para el estudio anatomopatológico de estos productos se recomienda la toma de las muestras de piel, músculo esquelético y esófago ya que con cierta frecuencia la enfermedad de Chagas congénita compromete estos órganos y son los que se preservan mejor de la autólisis que el corazón. A nivel de la placenta se observó en todos los casos placentitis (Bittencourt *et al.*, 1972).

Mortalidad. En Bolivia los reportes indican casos sintomáticos de enfermedad de Chagas congénita alrededor del 50% con una mortalidad de entre 2 y 14% de los recién nacidos infectados (Carlier & Torrico, 2003).

1.5.6 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La transmisión vertical del *T. cruzi* abarca áreas endémicas y no endémicas, debido a la frecuente migración de la población de área rural hacia las zonas urbanas. Por otro lado, en áreas no endémicas se deberá también considerar la posibilidad de transmisión congénita en las segunda y tercera generaciones (Brener *et al.*, 2001).

1.5.6.1 Indicadores epidemiológicos

Tasa de seroprevalencia materna: es la proporción de madres seroreactivas a la enfermedad de Chagas crónica existentes en una población de gestantes en un momento dado.

Tasa de incidencia de enfermedad de Chagas congénita: es la cuantificación de los casos nuevos de enfermedad de Chagas congénita en los neonatos ocurridos en la población de recién nacidos de madres seropositivas y seronegativas durante un tiempo definido.

La tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas: es la proporción del número de casos de enfermedad de Chagas congénita existentes en la población de recién nacidos de madres positivas para la enfermedad de Chagas en un momento dado.

1.5.6.2 Seroprevalencia en mujeres embarazadas

Las mujeres con enfermedad de Chagas constituyen un gran reservorio para el *T. cruzi*. Las prevalencias de infección materna varían según las regiones geográficas de 1 y 51% y en áreas rurales hiperendémicas de Bolivia hasta un 80% (Brener *et al.*, 2001).

Los rangos de seropositividad en mujeres gestantes fueron del 2 al 51% en centros urbanos y del 23 al 81% en áreas endémicas. La prevalencia de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada corresponde al 8% en Uruguay y 50% en Bolivia. Estudios recientes en Argentina demostraron un 9% de infección materna, en Paraguay 7.7-10% (Lorca *et al.*, 1994).

Sgambatti *et al.* (1995) encontraron en el área de Brasil Central una tasa de seroreactividad en gestantes del 68%, superior a la encontrada por Bittencourt *et al.* el año 1985 la cual fue de 8.5% en la región de Bahía. En Bolivia a partir del año 2003 la tasa de seroprevalencia en mujeres embarazadas en distintas regiones endémicas se situó entre 17.3% y el 61.7% (Torrico *et al.*, 2004; Brutus *et al.*, 2006).

Gürtler *et al.*, (2003) hace referencia a varios estudios que indican que para el año 2000 en 15 provincias de Argentina la seroprevalencia en mujeres embarazadas era del 4.4%, para el año 2001 en 20 provincias de 5.7%, estimando entre 770 y 997 casos congénitos de enfermedad de Chagas para el año 2000 y el 2001 respectivamente. Barbieri *et al.* para el

año 2003 reporta una tasa de seroprevalencia en las gestantes de la provincia de Santiago de Estero de 6.9%, tasa considerablemente menor a la reportada por Contreras *et al.* el año 1999 la cual fue de 12.3% en la provincia de Salta.

Para el año 1998 y 1999 Russomando *et al.* en Paraguay determinaron las tasas de seroprevalencia de 9.1% y de 15.5% respectivamente en mujeres gestantes. En Uruguay Sarasúa (1986) estimo un 8.3% de seroreactividad en las mujeres embarazadas y en Peru solo se reportó un estudio donde la proporción de gestantes seropositivas fue de 0.7% (Mendoza *et al.*, 2005).

1.5.6.3 Tasa e incidencia de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas

Bittencourt *et al.* (1972) establece los primeros estudios referentes a la transmisión vertical de enfermedad de Chagas en poblaciones de fetos y óbitos en Salvador de Bahía (Brasil), mediante el diagnóstico por histopatología de la placenta; de la misma manera Azogue *et al.* (1991) en la ciudad de Santa Cruz (Bolivia) realizó un seguimiento durante un año a los recién nacidos a término con un peso menor a 2500g, diagnosticando la transmisión congénita de la enfermedad a través del estudio histológico de la placenta y la realización del método del Strout en sangre del cordón umbilical de los neonatos (cuadro 10).

CUADRO 10: Proporción de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en poblaciones sesgadas

País	Muestra	Proporción de seropositividad en las gestantes	Método diagnóstico	Proporción de Transmisión congénita	Incidencia de la enfermedad de Chagas congénita
Brasil, Salvador Bahía (Bittencourt <i>et al.</i> , 1972)	500 óbitos	20.5%	HPL	10,5%	2%
Brasil, Salvador Bahía (Bittencourt <i>et al.</i> , 1972)	300 fetos*	19.2%	HPL	6.2%	1%
Bolivia, Santa Cruz (Azogue <i>et al.</i> 1991, 1993, 1995)	910 madres ≤2500g: 820 RN	54%	HPL	Seropositivas: 18.5% (76/410) Seronegativas: 0.6% (2/350)	9.5% (78/910) 10.6% (87/820) (HPL)

Ref: HPL: histopatología de placenta; * fetos ≤400g, los fetos infectados estaban macerados.

Los estudios que utilizaron el examen histopatológico de la placenta para determinar la proporción de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas fueron realizados: en Bolivia por Azogue *et al.* (1985) donde se estableció una tasa de transmisión congénita del 13%, en Brasil por Bittencourt *et al.* (1985) y en Uruguay por Sarasúa (1986) presentando la misma tasa de enfermedad de Chagas congénita de 1.6% (cuadro 11).

CUADRO 11: Tasas de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas determinada a través del estudio histopatológico de la placenta

País	Muestra	Seroprevalencia en el embarazo	Método diagnóstico	Tasa de Transmisión congénita	Incidencia de la enfermedad de Chagas
------	---------	--------------------------------	--------------------	-------------------------------	---------------------------------------

					<i>congénita</i>	
Bolivia, Santa cruz (Azogue <i>et al.</i> , 1985; Azogue <i>et al.</i> , 1981)	329	51%	HPL	Seropositivas: 13% (21/161) Seronegativas: 2.6% (4/156)	7.6%	Peso ≤2500g: 6.9% Peso >2500g: 2.4%
Brasil, Bahía (Bittencourt <i>et al.</i> , 1985)	2651	8.5% rural: 10.9% urbano: 1.7%	HPL XNO	1.6%	0.1%	
Uruguay (Sarasúa <i>et al.</i> , 1986)	2303	8.3%	HPL	1.6%	0.1%	

Ref: HPL: histopatología de placenta; XNO: xenodiagnóstico

Las tasas de transmisión vertical del *T. cruzi* en la Argentina determinadas por el método del microhematocrito fueron del 5.5% en 1995, 2.9% al 8.8% en 1999 y del 7.1% el año 2000. En Paraguay un estudio por Russomando *et al.*(1998) determinó un 3.5% de transmisión congénita del *T. cruzi* por el mismo método. En Bolivia la tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas congénita se situó entre un 5% a un 11% (cuadro 12).

CUADRO 12: Tasas de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas determinada a través del método del microhematocrito

<i>País</i>	<i>Muestra</i>	<i>Seroprevalencia en el embarazo</i>	<i>Método diagnóstico</i>	<i>Tasa de Transmisión congénita</i>	<i>Incidencia de la enfermedad de Chagas congénita</i>
Argentina, Buenos Aires (Freilij & Altcheh, 1995)	1305	seroreactivas	MHTO, XNO, Serología	5.5%	-
Paraguay, Central y San Pedro (Russomando <i>et al.</i> , 1998)	1862	9.1%	MHTO	3.5%	0.3%
Argentina (Blanco <i>et al.</i> , 1999)	2357	9%	MHTO	2.9%	-
Argentina, Salta (Contreras <i>et al.</i> , 1999)	276	12.3%	MHTO	8.8%	1.1%
Argentina (Blanco <i>et al.</i> , 2000)	927	5.5%	MHTO, CS a los 3 meses	7.1%	2.8%
Bolivia, Tarija (Jijena <i>et al.</i> , 2003)	5143	40.4%	MHTO	10.7%	4.3%
Bolivia, Yacuiba (Brutus <i>et al.</i> , 2004)	471	Rural 45.5%	MHTO	5.9%	2.5 %
Bolivia (Torriceo <i>et al.</i> , 2004)	A:1606 B: 3879	27.6% 17.3%	MHTO	4.9% 5.9%	1.4 1.3
Perú (Mendoza <i>et al.</i> , 2005)	3139	0.7% Rural 3.1%	MHTO IFI, XNO	0%	0%
Bolivia, Caraparí (Brutus <i>et al.</i> , 2006)	295	Rural 61.7%	MHTO	11.0%	6.8%

Ref: cohorte A, cohorte B; MHTO: microhematocrito; XNO: xenodiagnóstico; CS: serología convencional; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Muñoz *et al.* (1982) en Chile utilizó el xenodiagnóstico como método para determinar la enfermedad de Chagas congénita obteniendo una tasa de prevalencia del 18%; de la misma manera en Chile Astorga *et al.* (1984) estableció una proporción de transmisión vertical del

T. cruzi de 3.3% y Garcia *et al.* (2001) 1.4% en una zona de baja endemia y una tasa de 3.9% en una zona de alta endemia (cuadro 13).

Russomando *et al.* (1999) estableció en los departamentos de Cordillera y Paraguarí en Paraguay una tasa de enfermedad de Chagas congénita del 7% utilizando dentro de los métodos serológicos la determinación del antígeno SAPA. En Argentina Barbieri *et al.* (2003) determinaron un 3.9% de tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas a través del seguimiento de una población de neonatos de gestantes seropositivas a partir de los 6 meses de edad mediante la serología convencional (cuadro 14).

CUADRO 13: Tasas de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas determinada a través del método del xenodiagnóstico

País	Muestra	Seroprevalencia en el embarazo	Método diagnóstico	Tasa de Transmisión congénita	Incidencia de la enfermedad de Chagas congénita
Chile (Muñoz <i>et al.</i> , 1982)	402	2.7%	XNO	18%	0.5%
Chile, Ovalle (Astorga <i>et al.</i> , 1984)	240	17.9%	XNO	3.3% (1/30)	0.06
Chile (García <i>et al.</i> , 2001)	5495 938	Baja endemia: 1.4% Alta endemia: 7.8%	XNO	Baja endemia: 3.9% Alta endemia: 1.4%	0.11

Ref: XNO: xenodiagnóstico

CUADRO 14: Tasas de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas determinada a través de métodos serológicos

País	Muestra	Seroprevalencia en el embarazo	Método diagnóstico	Tasa de Transmisión congénita	Incidencia de la enfermedad de Chagas congénita
Paraguay, Cordillera Paraguarí (Russomando <i>et al.</i> , 1999)	27626	Cordillera: 15.5% Paraguarí: 12%	SAPA, PCR MHTO, IFI, ELISA	7%	-
Argentina, Santiago del Estero (Barbieri <i>et al.</i> , 2003)	437	6.9% (31602)	6 meses de edad HAI, ELISA	3.9%	-

Ref: SAPA: antígeno esparcido de fase aguda esparcido; PCR: reacción en cadena de polimerasa; MHTO: microhematocrito; ELISA: ensayo inmunoenzimático; IFI: inmunoflorescencia indirecta; HAI: Hemoaglutinación indirecta.

Mediante la técnica del PCR, distintos estudios también estimaron la tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas congénita, se tiene a Garcia *et al.* (2001) en Chile que en áreas de baja endemia estimó un 28.2% y en áreas de alta endemia un 13.7%. En Paraguay la tasa de transmisión congénita del *T. cruzi* a través de este método se encuentra en el 10.4% (cuadro 15).

CUADRO 15: Tasas de seroprevalencia en el embarazo y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas determinada a través del PCR

País	Muestra	Seroprevalencia en el embarazo	Método diagnóstico	Tasa de Transmisión	Incidencia de la
------	---------	--------------------------------	--------------------	---------------------	------------------

				<i>congénita</i>	<i>enfermedad de Chagas congénita</i>
Chile (García <i>et al.</i> , 2001)	5495 938	Baja endemia: 1.4% Alta endemia: 7.8%	PCR	Baja endemia: 28.2% Alta endemia: 13.7%	0.05%
Paraguay (Russomando <i>et al.</i> , 1998)	1862	9.1%	PCR	10.4%	1.1%

Ref: PCR: reacción en cadena de polimerasa.

1.5.7 FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

1.5.7.1 Factores maternos

Reactivación de la infección. La reactivación de la infección por *T. cruzi* fue demostrada en diferentes estudios mediante el hallazgo de anticuerpos IgM anti - *T. cruzi* en gestantes que transmitieron de manera vertical la infección a sus productos (Szarfzman *et al.*, 1975).

Periodo de la gestación. Menezes *et al.* (1992) observó que la frecuencia de positividad en los xenodiagnósticos y los niveles de parasitemia se incrementan durante el embarazo siendo más acentuada en el tercer trimestre y disminuyen después del parto; la frecuencia de los triatomos infectados en los xenodiagnósticos fue mayor durante la gestación indicando niveles parasitémicos más elevados en este periodo. Es probable que la transmisión transplacentaria sea favorecida por una mayor frecuencia de parasitemia y elevación de los niveles parasitémicos.

Se piensa que la enfermedad se transmite a partir del tercer mes de la gravidez, aparentemente entre el tercer y quinto mes y posiblemente después del sexto siempre dependiendo de la lesión placentaria (Sarasúa *et al.*, 1986; Brener *et al.*, 2001). Estudios en abortos concluyeron la posibilidad de la transmisión en etapas más tempranas, no existiendo un periodo determinado libre de la transmisión (Bittencourt *et al.*, 1972).

Fase de la enfermedad. La transmisión de la enfermedad de Chagas congénita puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad materna. Bittencourt (1992) cita su estudio publicado en 1988 donde la frecuencia de transmisión en madres chagásicas crónicas en alrededor de 1.6%, caracterizándose esta etapa por la oligoparasitemia y en la cual la enfermedad es asintomática. Pocos son los casos de enfermedad de Chagas en fase aguda observados durante el embarazo, más en áreas endémicas, pero se constató que la transmisión congénita es más frecuente (30%) durante la fase aguda cuando la parasitemia es elevada y persistente (Bittencourt A. L., 1992; Russomando *et al.*, 1998; Brabin *et al.*, 1992; Freilij *et al.*, 1994; Moretti *et al.*, 2005).

Edad de la madre. Según Hoff citado por Bittencourt 1992 la parasitemia declina con la edad. Se evidenció que la frecuencia de la transmisión es mayor en madres más jóvenes y con menos embarazos previos que las no transmisoras (Bittencourt *et al.*, 1985; Torrico *et*

al., 2004). Sin embargo la tasa de seroprevalencia en las gestantes aumenta con la edad (Hernández-Matheson *et al.*, 1983; Astorga *et al.*, 1984; Torrico *et al.*, 2004).

Antecedentes gineco – obstétricos. Los de mayor frecuencia como prematuridad, abortos, óbitos y muerte neonatal, son relacionados con las madres chagásicas quienes transmitieron de forma vertical la infección a sus hijos, así mismo en este último grupo es elevada la frecuencia del antecedente de muertes fetales en anteriores embarazos. Debido a que la transmisión de la infección chagásica puede ser recurrente en los embarazos sucesivos, esto la diferencia de otras infecciones como la rubéola o la toxoplasmosis (Bittencourt A.L. 1992).

Descendencia. Schenone *et al.* (2001) reportó un caso de infección chagásica congénita de segunda generación en el año 1987, posteriormente describe otros dos casos de neonatos prematuros cuyas madres ambas hermanas residían en área urbana y eran seropositivas por la enfermedad de Chagas pero no presentaron ningún antecedente de contacto con el vector, ambas eran hijas de una mujer que era originaria de una zona de alta endemia para esta enfermedad.

Origen o residencia. El origen geográfico o lugar de anterior residencia de las gestantes, determina según hayan sido áreas endémicas o no para la enfermedad de Chagas un factor de riesgo para la transmisión congénita de esta enfermedad. Existen diferencias en la frecuencia de la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas dependiendo si establece un antecedente de pertenencia a áreas de alta o baja endemia, valles en comparación con los llanos y el altiplano o área rural versus el área urbana (Hernández-Matheson *et al.*, 1983; Bittencourt A.L., 1992; Azogue E. 1993).

Edad gestacional. Existe una mayor frecuencia de transmisión transplacentaria por debajo de las 34 semanas de gestación ocurriendo posiblemente entre las 22 y 26 semanas pero estos estudios incluyeron abortos y óbitos (Bittencourt *et al.*, 1972). Azogue y colaboradores (1985) revelaron una mayor transmisión en recién nacidos con una edad gestacional entre las 26 y 37 semanas.

Paridad. Podría existir una mayor distribución de niños infectados por *T. cruzi* en madres con más de seis hijos y en primíparas jóvenes (Azogue E., 1993).

Placenta chagásica. Distintos estudios indican al hallazgo de una placenta chagásica como un factor de riesgo para el pasaje transplacentario del *T. cruzi* al niño, pero otras observaciones indican esta transmisión sin lesiones previas del trofoblasto (Azogue *et al.*, 1985; Bittencourt, A.L., 1992). Esto se puede relacionar también con la competencia inmunológica de la placenta (capacidad fagocítica placentaria) que juega un rol importante para la protección del producto de gestación.

Líquido amniótico contaminado. Es un riesgo de transmisión para el feto a través de la aspiración o por contacto con la piel (Bittencourt *et al.*, 1985).

Lactancia materna. No se aconseja a las gestantes que cursan una fase aguda de la enfermedad de Chagas suspender la lactancia a su neonato aún habiéndose establecido la posibilidad de esta vía de transmisión (Brener *et al.*, 2001).

Los siguientes son factores que se asociaron en algunos estudios con la presencia de Chagas congénito, sin embargo son factores que se relacionan más con la seropositividad de la madre que con la transmisión congénita.

Nivel educacional de la madre. Los hijos de las gestantes sin ningún nivel educacional o con un nivel primario presentan un mayor porcentaje de enfermedad de Chagas congénito (Azogue E., 1993).

Conocimiento de la madre sobre el vector. Se piensa que en las mujeres que no tenían ningún conocimiento sobre el vector pero que presentaron un recién nacido con transmisión vertical de esta enfermedad, se pudo haber producido una infección en la segunda generación (Azogue E., 1993).

Transfusiones sanguíneas previas. Una mayor proporción de niños congénitamente infectados podrían presentarse en madres con el antecedente de haber recibido transfusiones sanguíneas a diferencia de los niños de madres sin este antecedente (Azogue E., 1993).

1.5.7.2 Factores inmunológicos

Los cambios en los niveles hormonales en el embarazo pueden influenciar profundamente en la inmunidad de la gestante, esta inmunoregulación se encuentra relacionada con la declinación local de las citoquinas asociadas a las células TH1 (IFN γ , IL-2) y a un incremento de las citoquinas asociadas a las células TH2 (IL-10, IL-4). El relativo incremento en la susceptibilidad a las infecciones por protozoos que requieren el accionar de las células TH1, puede bajo ciertas circunstancias servir al parásito para su transmisión congénita (Roberts *et al.*, 1996; Hermann *et al.*, 2004).

La exacerbación de la parasitemia en la gravidez puede estar relacionada a alteraciones de la inmunidad celular que ocurren durante este periodo (Menezes *et al.*, 1992). Las elevadas parasitemias han sido observadas en forma experimental en severas y fatales infecciones por *T. cruzi* en ratones, las cuales están frecuentemente asociadas a niveles elevados de TNF- α , mientras las bajas parasitemias indican una eficiente respuesta inmune tipo TH1/INF- γ (Hermann *et al.*, 2004; Hermann *et al.*, 2006).

1.5.7.3 Factores del recién nacido

Susceptibilidad genética. Moroni *et al.* (1994) estudio la agregación familiar de los casos de enfermedad de Chagas a través de la determinación de la prevalencia de alteraciones del electrocardiograma en una zona de alta endemicidad para *T. cruzi* del norte santafecino. Negrete *et al.* (2005) realizó un seguimiento a los recién nacidos con infección congénita por *T. cruzi* y a sus grupos familiares que residían en áreas libres de transmisión vectorial para la enfermedad de Chagas. Los hermanos de los infantes infectados presentaban una

predisposición a presentar la infección de manera asintomática. Esta predisposición familiar genética a la enfermedad o a la transmisión congénita fue asociada con el origen geográfico de las madres, mujeres que provinieron de áreas con proliferación de insectos vectores.

Sexo femenino. Azogue *et al.* (1985) en Bolivia observaron una mayor proporción de casos congénitos de enfermedad de Chagas en el género femenino.

Peso al nacer. Se encontró una diferencia altamente significativa en la distribución de la transmisión vertical en neonatos con un peso menor de 2500g (Bittencourt *et al.*, 1985; Azogue *et al.*, 1985).

1.5.7.4 Factores parasitológicos

Tropismo. Se observó experimentalmente una marcada diferencia entre el tropismo placentario de tres diferentes cepas de *T. cruzi* indicando la posibilidad de la presencia de cepas más virulentas en los casos congénitos de Chagas (Andrade *et al.*, 1982). Estudios en Bahía - Brasil relataron casos de infección chagásica congénita de mayor gravedad que los observados en Córdoba - Argentina donde la mayoría eran asintomáticos (Bittencourt A. L., 1985c). Sin embargo en Bolivia la transmisión congénita de *T. cruzi* no resultó de la selección de una cepa en particular (Carlier & Torrico, 2003; Virreira *et al.*, 2003).

Clonet. García *et al.* (2001) estableció mediante la prueba de la PCR la tasa de transmisión de Chagas congénito en dos regiones de alta y baja endemia en Chile, detectándose la presencia de dos tipos de clonet el 39 y el 19/20 para el *T. cruzi*. En la región de alta endemia la tasa de transmisión congénita correspondió al 13.7%; la tasa de transmisión de Chagas congénito en la región de endemia baja fue del 28.2%, observándose una coexistencia de los clonets 39 y 19/20 en la región de baja endemia y la presencia aislada del clonet 39 en la región de alta endemia.

Un estudio realizado por Brutus *et al.* (2004) en muestras de sangre de cordón umbilical en la ciudad de Yacuiba (Bolivia) mostró la presencia de los clonet 20 y 39 (tipos I y II) en un 3% y en 33% respectivamente y la asociación de los dos en un 22%. Virreira *et al.* (2006) también constató la presencia de estos clonets circulantes en muestras sanguíneas de cordón umbilical en Cochabamba – Bolivia.

1.5.7.5 Factores entomológicos

Se suponía que las infecciones repetidas por vía vectorial en una zona de alta endemia (elevada densidad vectorial), incrementando la carga parasitaria circulante en la gestante, podrían inducir un mayor riesgo de transmisión vertical del *T. cruzi* al neonato. Sin embargo Torrico *et al.* (2006) parecen haber demostrado lo contrario.

1.5.7.6 Factores Coinfección

Chagas-LUES: Bittencourt en 1972 halló la presencia de ocho casos de transmisión congénita de lues en madres con xenodiagnóstico positivo sin que se registrase concomitantemente transmisión de infección chagásica (Bittencourt *et al.*, 1972).

Chagas-HIV: La infección por *T. cruzi* reportada en adultos infectados con HIV produce una reactivación de la infección parasitaria crónica. Freilij *et al.* (1995) reportan dos casos de *T. cruzi* perinatal y la infección por HIV, en el hospital de niños Ricardo Gutiérrez de la ciudad de Buenos Aires. Ambas niñas fueron negativas para anticuerpos contra *T. cruzi*, el diagnóstico fue realizado por observación directa de los parásitos en la sangre. La mayoría de los infantes con enfermedad de Chagas congénita y con infección por HIV perinatal son asintomáticos durante el primer mes de vida, pero luego se observan hallazgos neurológicos sugerentes de la coinfección que provocan una elevada morbilidad. Nisida *et al.* (1999) reporta el hallazgo de dos productos infectados nacidos de madres chagásicas con infección para HIV, uno de ellos aborto de 14 semanas y el otro un óbito de 30 semanas de gestación.

En pacientes con enfermedad de Chagas crónica la carga viral del HIV se incrementa simultáneamente con la exacerbación del *T. cruzi* y disminuye sucesivamente después de la administración del tratamiento antiparasitario (Sartori *et al.*, 2002).

Chagas-Hanta virus. Se determinó que los individuos seropositivos para el *T. cruzi* fueron dos veces mas probablemente hallados en individuos con serología positiva para el hanta virus, aún no se investigó esta relación a nivel congénito (Ferrer *et al.*, 2003).

1.5.8 DIAGNÓSTICO

Debido a la presencia de un importante porcentaje de neonatos infectados con *T. cruzi* asintomáticos, el diagnóstico clínico de la enfermedad de Chagas solo se lo establece por un cuadro clínico sugerente por la presencia de fiebre continua, síntomas atribuibles a una miocarditis, hepatomegalia, esplenomegalia (Dias *et al.*, 1999). Se debe resaltar en la historia clínica los antecedentes epidemiológicos que se correlacionen con los factores de riesgo maternos para una posible transmisión vertical del *T. cruzi*.

La detección de la infección chagásica congénita debe ser manejada como en un infectado agudo, pudiendo detectarse al parásito en la sangre de los neonatos y lactantes (Moya P., 1992; Mansilla *et al.*, 1999).

1.5.8.1 Diagnóstico de certeza

Los parásitos tienen que ser detectados por métodos directos como ser el microhematocrito, gota fresca o indirectos como el xenodiagnóstico, hemocultivo (Dias *et al.*, 1999). El diagnóstico de certeza es el diagnóstico parasitológico, el *T. cruzi* es regular y fácilmente encontrado en muestras de sangre del recién nacido con enfermedad de Chagas congénita, en contraste con lo que ocurre en la enfermedad de Chagas crónica. Los parásitos

circulantes pueden estar presentes al nacimiento y/o pueden aparecer entre los 10 a 20 días de vida (Reiche *et al.*, 1996).

1.5.8.2 Diagnóstico alternativo

En pocos casos se necesita el análisis del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico del *T. cruzi* (Reiche *et al.*, 1996). Se consideran como diagnóstico alternativo a la determinación de anticuerpos diversos y al PCR en el ámbito de la investigación.

Debido al paso transplacentario de anticuerpos anti - *T. cruzi* IgG provenientes de la madre al feto el perfil inmunológico es comparable a la de un infectado crónico (Breniere *et al.*, 1983; Moya P., 1992; Mansilla *et al.*, 1999). Así, la serología convencional no es diagnóstica en el recién nacido porque es seropositivo hasta los 4 y 7 meses por la transferencia pasiva de anticuerpos IgG maternos (Astorga, 1984; Dias *et al.*, 1999). La persistencia de anticuerpos IgG por más de 6 meses en el suero del neonato es indicación de infección congénita (Freilij *et al.*, 1994 citado por Di Pentima & Edwards, 1999).

La determinación de IgM específica en los neonatos puede dar resultados negativos en casos positivos de transmisión congénita de *T. cruzi* (Bittencourt *et al.*, 1985). Sin embargo la presencia de IgM en sangre del recién nacido indica una producción fetal del anticuerpo debido a la infección congénita, los resultados falsos negativos posiblemente se deban a la excesiva transferencia de IgG materna la cual suprime la producción de la IgM. Un nivel de IgM prolongado y persistente puede indicar una contaminación de la sangre fetal con IgM materna debido a una lesión en la placenta dando como resultado un falso positivo (Lorca *et al.*, 1995). En tanto que en casos congénitos, no siempre existen IgM y en algunos casos de bebés sanos se han visto títulos elevados de IgM.

Se ha sugerido que la detección de IgM e IgA en suero obtenido después del nacimiento se debería a una transmisión congénita en una fase tardía del embarazo. Los anticuerpos IgA reconocen predominantemente a los antígenos SAPA (shed acute phase antigen), un marcador de la infección aguda. Se recomendaría la determinación de los dos anticuerpos justificado por el hecho de que los neonatos infectados que no produjeron IgM puedan desarrollar IgA específica (Lorca *et al.*, 1995). La detección de IgA *T. cruzi*- específica o de IgM podría proveer un criterio diagnóstico de infección congénita en ausencia de parasitemia detectable (Di Pentima & Edwards, 1999).

La aplicación de los péptidos sintéticos en el diagnóstico de la infección congénita por *T. cruzi* mostró una baja sensibilidad en comparación con los antígenos recombinantes (Lorca *et al.*, 1994). El inmunoblotting con antígenos secretados y excretados por tripomastigotes (TESA) del *T. cruzi*, es un método sensible y específico en casos de sospecha de etapas agudas o infección congénita por *T. cruzi* y en general es confirmatorio de la serología convencional para la enfermedad de Chagas (Umezawa *et al.*, 1996).

La reacción en cadena de polimerasa (PCR), en el caso del diagnóstico neonatal de la infección por *T. cruzi* es más sensible que la observación microscópica, se lo utiliza para un diagnóstico temprano en los recién nacidos y para el monitoreo del tratamiento en los casos positivos (Russomando *et al.*, 1998).

En el caso de los nacidos muertos el diagnóstico de transmisión de congénita se realiza mediante la necropsia y exámenes anatomopatológicos con hallazgo de inflamación y amastigotes en los órganos fetales, placenta y sus anexos (Bittencourt A.L., 1983c; Bittencourt *et al.*, 1985).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) realizó el año 2004 una consulta sobre la enfermedad de Chagas congénita, proponiendo como esquema básico de tamizaje y diagnóstico (OPS, 2004):

- Pesquisa serológica materna universal en el primer control de su embarazo o en la admisión por parto.
- En los hijos de madre con serología positiva: Pesquisa parasitológica directa neonatal y pesquisa serológica convencional diferida entre los 9 y 12 meses de edad.
- En comunidades con alta transmisión vectorial donde la incidencia de infección aguda durante el embarazo, sea relevante, debe considerarse la posibilidad de pesquisa universal de la infección por *T. cruzi* en todos los recién nacidos.

1.5.9 ASPECTOS TERAPEUTICOS

Desafortunadamente la transmisión congénita no puede ser prevenida durante el embarazo, porque las drogas que son usadas son tóxicas y teratogénicas y el aborto preventivo es inaceptable. El diagnóstico temprano en el recién nacido y el tratamiento específico deben efectuarse por su alta tasa de éxito, porque previenen futuras lesiones. El tratamiento es más eficaz cuanto más próximo al parto se hace, representando la posibilidad de una cura definitiva en los pacientes recién nacidos de una enfermedad que en la fase crónica no dispone de un tratamiento muy eficaz. Solamente este argumento representa un impacto en la Salud Pública que justifica la introducción de un diagnóstico y el tratamiento temprano de esta enfermedad (Reiche *et al.*, 1996).

Las drogas para el tratamiento de esta forma de la parasitosis son el Nifurtimox (Lampit; Bayer Argentina S.A. Buenos Aires) y el Benznidazole (Rochagan, Radanil). En casos de transmisión congénita la dosis del Beznidazole es de 7-10 mg/kg/día, dosis dividida en 2 tomas durante 30 a 60 días; la dosis del Nifurtimox es de 10 a 15 mg/kg/día dividida en tres dosis diarias administradas durante 60 días a 90 días. En recién nacidos de pretérmino o con bajo peso, el tratamiento se inicia con la mitad de la dosis, administrando la dosis total al cabo de 72 horas, en ausencia de alteraciones hematológicas como ser leucopenia y plaquetopenia (Freilij & Altcheh, 1995; Russomando *et al.*, 1998; Dias *et al.*, 1999; OPS/MSF, 2004).

Los efectos adversos son similares en los dos medicamentos pero menos intensos con el Nifurtimox, 50% de los niños tratados con Benznidazole toleraron bien el medicamento, 24.2% desarrolló anorexia y pérdida de peso, 14.5% irritabilidad, en el 6.5% se documentó vómitos y en 4.8% se desarrolló leucopenia y trombocitopenia. (Freilij & Altcheh, 1995, Masilla *et al.*, 1999). En caso de persistencia de signos de intolerancia a alguna de las drogas y compromiso del estado general se debe suspender inmediatamente su administración y reiniciar el tratamiento con la otra droga disponible (Mansilla *et al.*, 1999).

1.6 JUSTIFICACIÓN

Los casos agudos de enfermedad de Chagas de origen no vectorial podrían ser un problema en áreas endémicas que fueron consideradas controladas en los últimos años. Es probable que se incrementen los casos agudos de enfermedad de Chagas en algunos países de Latinoamérica, lo cual permite predecir que la situación a principios del siglo XXI será similar a los primeros años del siglo XX (Añez *et al.*, 1999).

Los factores de riesgo relacionados a la madre y al niño ya fueron estudiados pero no se tomaron en cuenta las co-infecciones parasitarias simultáneas presentes en las madres y el resultado que pueden provocar en el producto gestante, tal es el caso del paludismo y la enfermedad de Chagas.

Diversos antecedentes en estudios realizados en África sobre co-infecciones en un mismo hospedero, indican cierto antagonismo o asociación entre dos parasitosis, tal es el caso de las helmintiasis y las infecciones palúdicas o el paludismo y la tripanosomiasis africana que fueron observadas pero aún no aclarada su interacción (Nacher *et al.*, 2001; Cox F., 2001; Brutus *et al.*, 2006).

Son desconocidos los efectos de la infección concomitante por el paludismo y la enfermedad de Chagas, estos procesos vinculados podrían provocar un sinergismo el cual incrementaría la frecuencia de la enfermedad de Chagas congénita. Krettli *et al.* (1977) citado por Cox F. (2001) en un estudio experimental efectuado en ratones con enfermedad de Chagas, observó la exacerbación de la parasitemia del *T. cruzi* durante una infección palúdica simultánea.

En otro estudio realizado en la ciudad de Bermejo en Bolivia por nuestro equipo durante la gestión 2003, se presentaron resultados preliminares que indicaron una tasa de prevalencia de enfermedad de Chagas congénita más alta en niños nacidos de madres con infección palúdica periférica al momento del parto que en neonatos de madres que no cursaron infección palúdica durante su gestación. Esta diferencia no alcanzó la significación estadística suficiente, sin embargo tiene que tomarse en cuenta que ese estudio no presentó el diseño metodológico adecuado para establecer esta asociación; pretendiéndose con este estudio a través de un diseño de investigación apropiado, adecuado al contexto, demostrar esta asociación de manera significativa.

CAPITULO 2

PROBLEMÁTICA DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 HIPÓTESIS

La malaria de la madre durante el embarazo constituye un factor de riesgo para la ocurrencia de la enfermedad de Chagas congénita.

Las infecciones palúdicas durante la gestación potencian la presencia de parasitemia para *T. cruzi* circulante en sangre periférica durante el embarazo en gestantes seropositivas.

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es el impacto del paludismo como enfermedad asociada o no, a la enfermedad de Chagas durante el periodo prenatal en las mujeres embarazadas y su relación con la enfermedad de Chagas congénita en los recién nacidos en el hospital Materno infantil del Municipio de Yacuiba durante las gestiones 2004 y 2005?

2.3 OBJETIVOS

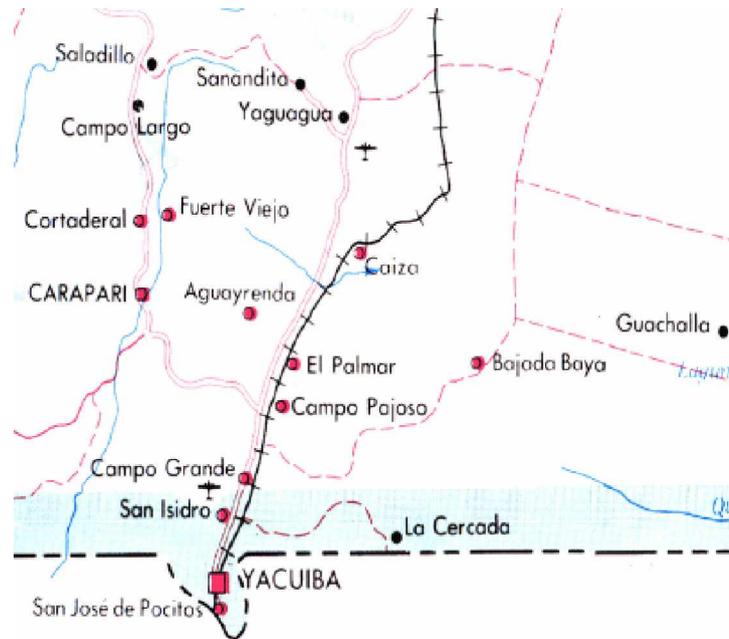
Principal:

Determinar el impacto del paludismo gestacional en la mujer embarazada asociada a la enfermedad de Chagas.

Establecer la asociación entre las infecciones palúdicas durante la gestación de la mujer con la ocurrencia de la transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi* en el neonato.

Secundarios:

- Establecer la prevalencia de la enfermedad de Chagas congénita en los recién nacidos.
- Cuantificar la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en las gestantes y la presencia de parasitemia detectable en sangre periférica (carga parasitaria), según el trimestre de gestación, paridad y edad.
- Determinar los factores de riesgo maternos relacionados con la enfermedad de Chagas en la gestante y el neonato con enfermedad de Chagas congénita.
- Identificar la prevalencia de infecciones palúdicas en las gestantes y la carga parasitaria para *P. vivax*, según el trimestre de gestación, paridad y edad.
- Establecer la asociación entre las infecciones palúdicas y la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada.

FIGURA 5: Mapa Geográfico de la Primera sección de la Provincia Gran Chaco

FUENTE: Elaboración con base en información proporcionada por el Instituto Geográfico Militar, Bolivia.

El 29% de las mujeres son analfabetas, la tasa de fecundidad y la tasa de mortalidad infantil alcanzan el 4.2 y 52 por mil nacidos vivos respectivamente, no reduciéndose estas tasas en el periodo intercensal. La tasa de partos atendidos institucionalmente es del 57.1%, la media de consultas prenatales es de 2.

La tasa de seroprevalencia para la enfermedad de Chagas es de 32.8%, el Índice Parasitario Anual (IPA) presenta un nivel alto de endemidad solo para *Plasmodium vivax* (4.2 en todas las áreas de riesgo y de 15.6 en áreas de moderado y alto riesgo) (Programa Nacional de Malaria, 2005; INE, 2002).

El presente estudio se realizó en la población de mujeres gestantes que realizaron su control prenatal en el Hospital Materno Infantil de Yacuiba, centro de atención de segundo nivel.

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Fue un estudio observacional, tipo cohorte, prospectivo, donde se determinó en su primera instancia en las gestantes, la presencia de infecciones palúdicas y parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica. Se estableció la efectivización y el registro de controles laboratoriales y clínicos en cada control prenatal durante el transcurso de todo el embarazo y al momento del parto. También en el primer control prenatal y en el alumbramiento, se determinó la seroreactividad de la gestante para la enfermedad de Chagas. La exposición correspondió al paludismo presente en la gestación, estableciéndose dos grupos de gestantes: el primero con ausencia de infección para *P. vivax* durante la gestación y al momento del parto y el segundo grupo con el diagnóstico de malaria gestacional.

El periodo de seguimiento se inició post-alumbramiento, estableciéndose la presencia o ausencia de transmisión transplacentaria o vertical del *T. cruzi* en los recién nacidos de ambos grupos de gestantes mediante una prueba parasitológica directa, el cual se reprodujo al mes de vida procurando el seguimiento del neonato en espera de una posible parasitemia latente. Un mismo seguimiento se realizó en los recién nacidos infectados que recibieron tratamiento hasta la objetivización de su cura.

3.3 PACIENTES U OTROS PARTICIPANTES

3.3.1 UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Se investigó dos diferentes sujetos de estudio: en primer lugar la mujer grávida que abarcó el binomio madre-niño que interaccionaron mutuamente durante el periodo gestacional. En segundo lugar se estudió luego del parto, al recién nacido hasta el primer mes de vida.

3.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyó en el estudio los pacientes que cumplieron con los siguientes requisitos:

- Mujer gestante que realizó su primer control prenatal en el Hospital Materno infantil y se encontraba con una edad gestacional menor o igual a las 32 semanas ($\leq 8^\circ$ mes),
- Se aceptaron todas las mujeres gestantes sin limitaciones de edad,
- Firma del “Consentimiento informado”, estableciendo un compromiso recíproco entre la usuaria, la institución y el proceso de investigación,
- Vitalidad fetal confirmada por el personal médico,
- Residentes permanentes del municipio de Yacuiba, que realizarían sus controles prenatales y culminarían con su parto en el Hospital Materno Infantil,
- Recién nacidos hasta el primer mes de edad, hijos de las mujeres registradas en el estudio.

3.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio a las gestantes que presentaron las siguientes características:

- Paciente que no firmó el consentimiento informado,
- Atención de emergencias gineco-obstétricas, consultas, hospitalizaciones, en instituciones privadas ajenas al servicio,
- Ausencia de controles laboratoriales, no pudiéndose realizar el respectivo seguimiento,
- Presencia de complicaciones clínicas durante el embarazo o en al momento del parto (independientes de las infecciones estudiadas),

- Extravío de la historia clínica perinatal base o de las hojas de encuesta en la sección de estadística del Hospital de Yacuiba.

3.3.4 UNIVERSO

El universo representó al número total de mujeres grávidas que realizaron su control prenatal y parto durante el periodo de Junio del año 2004 a noviembre del año 2005 (18 meses) en el Hospital Materno Infantil del municipio de Yacuiba.

3.3.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Según los datos institucionales, la frecuencia de controles prenatales de mujeres con una edad gestacional menor al 5to mes (primer control prenatal) fue de 50 consultas por mes. Se estimó una tasa de prevalencia de infecciones palúdicas (factor de exposición) de al menos 2.5% en las gestantes y una tasa del 10% de Enfermedad de Chagas Congénita en las gestantes no expuestas a la malaria y una tasa del 25% en las gestantes expuestas a la malaria (Riesgo relativo del 2.5).

El cálculo muestral realizado a través del paquete estadístico Epi Info versión 6 (fijando un error alfa de 0.05 y el error beta en 0.20) estimó la participación dentro del estudio de 320 gestantes.

El proceso de selección no fue aleatorizado, las gestantes ingresaron al estudio según su ingreso al programa de control prenatal a partir de la primera visita ginecológica luego de la confirmación de su embarazo.

3.4 MEDICIONES

La disposición de las respectivas mediciones se realizó de acuerdo a los sujetos de estudio especificados (la operacionalización de las variables se encuentra en el anexo 1).

3.4.1 VARIABLE EXPOSICIÓN:

- Malaria gestacional (presencia de *Plasmodium vivax* en sangre periférica durante la gestación y/o hallazgo del parásito en la placenta en la gestante),
- Seropositividad o seronegatividad para la enfermedad de Chagas en la madre,

3.4.2 VARIABLE RESULTADO:

- Enfermedad de Chagas congénita (Incidencia global, tasa de transmisión congénita)
- Presencia o ausencia de parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica en la madre.

3.4.3 COVARIABLES:

En la mujer:

- Co-infecciones, dadas por Plasmodium vivax y Trypanosoma cruzi: definido por la seropositividad para la enfermedad de Chagas y la presencia de uno o más exámenes de laboratorio positivos para paludismo en la gestación o al momento del parto,
- Edad,
- Antecedentes ginecológicos y obstétricos (número de gestaciones previas, número de partos por vía vaginal, abortos, cesáreas, espacio intergenésico, número de neonatos nacidos vivos o nacidos muertos),
- Características sociodemográficas: ubicación de la vivienda en área rural o urbana, los años de residencia en la localidad, lugar de origen o nacimiento, etnia, vivienda precaria, rociado químico intradomiciliario, peridomiciliario, uso de mosquitero impregnado o no con productos químicos,
- Antecedentes patológicos (episodios febriles recurrentes, episodios de paludismo confirmado, uso de drogas antimaláricas),
- Tasa de hemoglobina, (anemia <11 g/dl y anemia severa < 7 g/dl),
- Peso y talla, determinados al inicio del embarazo,

En el neonato:

- Valoración de la vitalidad del recién nacido (método de Apgar),
- Cálculo de la edad gestacional (método de Valerie Farr),
- Antropometría (peso, talla, perímetro cefálico),
- Género (masculino, femenino),
- Valoración física del recién nacido (anormalidades físicas, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, ictericia),
- Frecuencia cardíaca (taquicardia, bradicardia),
- Temperatura (hipertermia, hipotermia),
- Evaluación del peso (bajo peso al nacer <2500 g)
- Anemia (<13.5 g/dL)
- Morbilidad neonatal.

3.5 METODOLOGIA DEL ESTUDIO

El periodo de estudio abarcó 18 meses y comprendió dos fases:

3.5.1 PRIMERA FASE DE EXPOSICIÓN

La duración de la presente fase comprendió el periodo de gestación de las mujeres embarazadas, desde el primer control prenatal hasta el momento del parto realizado en el Hospital Materno–Infantil del municipio de Yacuiba. El primer control prenatal de la paciente se realizó en el consultorio externo de gineco-obstetricia, donde una enfermera del servicio procedió a:

- Explicar los objetivos y métodos empleados en el presente protocolo de investigación, procurando las firmas del consentimiento informado por la gestante y un testigo.
- Realizar la apertura del carnet perinatal, la actualización de la Historia Clínica Perinatal Base y llenado de una hoja de encuesta prediseñada para el seguimiento de los controles prenatales de las mujeres incluidas dentro del estudio.
- Determinar el peso, talla materna, temperatura, presión arterial, frecuencia cardiaca.

El médico ginecólogo realizaba un examen físico general, la determinación de la edad gestacional del producto de gestación, la vitalidad fetal y evaluación del crecimiento fetal.

Posteriormente la enfermera guiaba a la mujer gestante al laboratorio del Hospital Materno-Infantil para la efectivización de los siguientes exámenes de laboratorio:

- Pruebas diagnosticas laboratoriales para la detección de infecciones palúdicas: frotis de sangre periférica y gota gruesa. Las láminas de frotis y gota gruesa fueron realizadas por un técnico de malaria, el mismo que efectuó la tinción Giemsa y el registro de los códigos correspondientes, la lectura de las láminas se efectuó en el laboratorio de parasitología de INLASA en la ciudad de La Paz.
- Para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en la mujer embarazada, se procedió a recolectar una muestra de sangre (600 µl) del pulpejo del dedo en un microtainer (conteniendo heparina y gel separador) previamente identificado con el código de la madre.
- Se utilizó el método del tubo capilar para el diagnóstico de parásitos de *T. cruzi* circulantes en sangre periférica, que fue realizado por un técnico de laboratorio en dependencias del Hospital Materno - Infantil, a partir de la muestra sanguínea del microtainer antes de su centrifugación y congelación.

En el laboratorio del Hospital Materno Infantil se procedió a la centrifugación de los microtainers y al almacenamiento en un congelador a - 20°C, en espera de ser enviados a la ciudad de La Paz (laboratorio parasitológico de INLASA) en condiciones apropiadas evitándose múltiples ciclos de congelamiento – descongelamiento de la muestra.

Las pruebas serológicas realizadas fueron las siguientes:

- ELISA (Ensayo inmunoenzimático para la detección de anticuerpos contra el *T. cruzi* de primera generación).
- HAI (Hemaglutinación Indirecta), el reactivo consiste en una suspensión de hemáties estabilizados, sensibilizados con antígeno purificado, obtenido a partir de formas epimastigotes de *T. cruzi* (anticuerpos anti- *T. cruzi*).
- ELISA recombinante v.3.0 (Ensayo inmunoenzimático de tercera generación que contiene antígenos recombinantes para la detección de anticuerpos contra el *T. cruzi*).

Si los resultados de la prueba serológica de ELISA y HAI fueron discordantes (ELISA reactivo, HAI no reactivo o al contrario), se confirmó el resultado con la prueba serológica de ELISA recombinante.

Todos los resultados laboratoriales fueron registrados en un archivo. En caso de ser sintomáticas (fiebre, malestar) se procedió a la lectura inmediata de las placas de las madres en el laboratorio del hospital y los casos de positividad para infecciones palúdicas fueron reportados a las respectivas madres y a sus médicos tratantes para la administración del tratamiento adecuado por parte del Seguro Universal Materno Infantil.

Los mismos procedimientos laboratoriales se realizaron en cada control prenatal hasta el momento del parto, con la excepción de la toma de muestra de sangre en el microtainer para las pruebas serológicas, repitiéndose la evaluación clínica de la gestante y del producto de gestación en cada oportunidad.

Durante el trabajo de parto, se procedió a la toma de muestra sanguínea del pulpejo de un dedo de la gestante para las siguientes determinaciones:

- Detección de infecciones palúdicas: frotis de sangre periférica y gota gruesa.
- Determinación de la hemoglobina, mediante el cálculo de la cianometahemoglobina, método fotométrico que expresa su valor en gramos/dL mediante el Hemocue®. El presente procedimiento se realizó en instalaciones laboratoriales del Hospital Materno Infantil.
- Muestra sanguínea en un tubo de microtainer (heparinizado y con gel separador) para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas. De esta muestra se llenaron 4 tubos capilares para realizar la prueba del microhematocrito y detectar parasitemia circulante en la madre.

El diagnóstico de infección placentaria por *Plasmodium sp*, se confirmó mediante la toma de una muestra de sangre placentaria, efectuando improntas de la cara materna del tejido placentario. La identificación, tinción de estas láminas se realizaron en el laboratorio del hospital de Yacuiba y su lectura en el laboratorio de parasitología de INLASA en la ciudad de La Paz.

3.5.2 SEGUNDA FASE DE SEGUIMIENTO

Se inició con el nacimiento del neonato. En el servicio de pediatría del hospital de Yacuiba los recién nacidos fueron sometidos a una evaluación clínica efectuada por un mismo médico durante todo el estudio, comprendiendo los siguientes parámetros:

- Vitalidad del recién nacido mediante el método de Apgar, al primer y al quinto minuto de vida.
- Cálculo de la edad gestacional (método de Valerie Farr),
- Peso, se definió bajo peso al nacer (BPN) en el neonato como un peso menor a 2500g.
- La talla del recién nacido fue estratificada según la edad gestacional y valores menores a 44 cm en recién nacidos a término indicaron a los neonatos como pequeños para la edad gestacional.
- Género: masculino o femenino,
- Signos vitales: la medición de la temperatura, y frecuencia cardiaca. Se consideró taquicardicos a los neonatos con valores mayores a 160 latidos por minuto y bradicardicos a los neonatos con valores menores a 100 latidos por minuto (Academia Americana de Pediatría, 2006).
- Valoración física del recién nacido (signos vitales, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, ictericia, adenopatías).

Se recogió muestras sanguíneas del cordón umbilical para diagnosticar la enfermedad de Chagas congénita, a partir de los siguientes exámenes laboratoriales:

- Serología para la enfermedad de Chagas, (ELISA +HAI, ELISA recombinante), la muestra en un tubo microtainer heparinizado y con gel separador.
- Microhematocrito, se llenaron cuatro capilares heparinizados con sangre de la muestra del microtainer antes de su centrifugación.

Se determinó la tasa de hemoglobina en el recién nacido, mediante el cálculo de la cianometahemoglobina, procedimiento que se realizó en instalaciones laboratoriales del Hospital Materno Infantil mediante microcubetas HemoCue®. La presencia de anemia en los neonatos fue indicada con valores de hemoglobina neonatal menores a 13.5 g/dL.

Los recién nacidos que fueron diagnosticados con parasitemia positiva para *T. cruzi* recibieron un tratamiento en base a Benznidazole (10 mg/kg/día en dos tomas) durante 60 días, tratamiento supervisado por el personal de pediatría del hospital de Yacuiba, que evaluó a los neonatos laboratorial y clínicamente cada mes hasta la negativización del microhematocrito y ausencia de la clínica evidenciada.

Los neonatos diagnosticados sin parasitemia para *T. cruzi*, fueron evaluados en su primer control al mes del nacimiento. Se procedió a tomar una muestra de sangre periférica para la realización de la prueba del microhematocrito; en caso de resultar negativo culminaba el seguimiento y si se observaba parasitemia se efectuaba el tratamiento y se realizaba el control respectivo.

El segundo control en los niños parasitológicamente positivos se realizaba al segundo mes de nacidos y el tercer control al octavo mes de nacidos, en ambas ocasiones se realizó la toma de muestra sanguínea para la prueba del microhematocrito y un microtainer para realizar un seguimiento serológico.

3.6 TÉCNICAS DE LABORATORIO

3.6.1 BÚSQUEDA DE *PLASMODIUM VIVAX*

3.6.1.1 En sangre periférica

Se codificó e identificó las láminas antes de su utilización.

Se procedió a recolectar una muestra de sangre del pulpejo del dedo medio de la mano izquierda de la madre, desechando las dos primeras gotas de sangre por contener ellas dítritos de la piel y linfa.

- frotis de sangre periférica: Se recogió la tercera gota de sangre tocándola ligeramente con una cara del portaobjeto cerca de su extremo. Extendida la gota de sangre, se dejó secar y fijar con metanol para luego colorearla con solución Giemsa (Sigma-Aldrich modificada). Un buen extendido nos permitió realizar la diferenciación de las especies de *Plasmodium* y formas parasitarias dentro de los glóbulos rojos infectados. La observación de la muestra se efectuó en un microscopio óptico con objetivo de inmersión (100x) y ocular de 10x (Ministerio de Salud, 1999).
- Gota gruesa: Se recogió una gota de sangre sobre un portaobjetos, primero se procedió con la desfibrinización de la muestra mezclando la sangre con una lámina de vidrio con movimientos circulatorios y se dejó secar (Ministerio de Salud, 1999; WHO, 2000c).

Se deshemoglobinizó la placa con agua de mesa ionizada con un pH 7.3 produciendo aumento de la presión osmótica en los eritrocitos fijados en la placa, con la posterior ruptura de las membranas de los eritrocitos y salida de la hemoglobina quedándose fijados los parásitos en la lámina. La preparación de gota gruesa se tiñó con Giemsa y agua por 5 minutos, se realizó el lavado con agua corriente y se dejó secar (Ministerio de Salud, 1999).

El examen de rutina de gota gruesa estuvo basado en el examen de 200 leucocitos por observación al microscopio con el objetivo de 100x en aceite de inmersión. En el caso de ser la placa negativa se procede al exámen de 200 campos. El número de parásitos por microlitro de sangre en gota gruesa es contado en relación con el número estándar de

leucocitos (8000), requiriéndose dos contadores: uno para los parásitos y otro para los leucocitos (WHO, 2000c).

$$\text{Parásitos por microlitro} = \frac{\text{Número de parásitos} \times 8000}{200 \text{ leucocitos}}$$

El resultado fue la detección de la presencia o ausencia de *Plasmodium vivax* y sus formas parasitarias, también se procedió con el cálculo de la densidad parasitaria.

3.6.1.2 En placenta

Se codificaron e identificaron las láminas antes de su utilización.

- Impresas de tejido placentario: de la cara materna de la placenta se realizó una incisión tomando un fragmento de tejido placentario el cual se apoyó sobre un papel filtro para eliminar el exceso de sangre y luego se confrontó 6 veces sobre un portaobjetos en dos columnas de a tres, posteriormente al secado se fijó con metanol y se tiñó con colorante Giemsa (Mockenhaupt *et al.*, 2002).

3.6.2 BÚSQUEDA DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

3.6.2.1 Por técnica del tubo capilar o Buffy coat

Se llenaron cuatro tubos capilares heparinizados con sangre periférica extraída por punción capilar (pulpejo del dedo o sangre del cordón umbilical), antes de su centrifugación, se taponó el extremo del tubo que estuvo en contacto con la sangre con plastilina (Freilij *et al.*, 1983).

Se dispuso de una gradilla numerada con plastilina para los tubos. Colocados los tubos capilares en las ranuras del cabezal de la microcentrifugadora y durante cinco minutos se centrifugaron a 12000 rpm. Se obtuvo en cada uno de los tubos tres capas en su interior: en la parte superior una columna de plasma, a la mitad una capa delgada de glóbulos blancos y en la parte inferior y hasta el fondo, una columna de glóbulos rojos (Freilij *et al.*, 1983; Strout *et al.*, 1962).

Se construyó un soporte para la lectura en base a un portaobjetos y dos pedazos longitudinales de plastilina fijados paralelamente a los dos extremos del portaobjetos. Se colocaron dos tubos capilares en el soporte para lectura, se cubrió con un cubreobjetos la región de la interfase entre los glóbulos blancos y el plasma, y entre los dos capilares se deslizó agua para la fijación del cubreobjetos y evitar la difracción de la luz. Se realizó el reconocimiento del parásito mediante la observación de su movimiento característico en un microscopio óptico con el objetivo de 10x y con un ocular de 10x (Freilij *et al.*, 1983).

3.6.2.2 Serología para la enfermedad de Chagas

- Enzyme like immunosorbent assay (ELISA)

Se utilizó el kit Chagatest ELISA Wiener® Argentina, método de primera generación, cuya sensibilidad es del 99%.

Las placas de 96 pozos contenían antígenos puros citoplasmáticos y de membrana de *T. cruzi* inmovilizados. Las muestras (plasma) y los sueros controles (positivo y negativo) fueron diluidos 1:20 (10µL + 200µL) en albúmina bovina con solución fisiológica tamponada con buffer fosfato a pH 7.2 y se colocaron 100 µL de la dilución en cada pozo. Posteriormente se incubaron las placas a 37° C por 30 minutos.

Luego fueron lavadas cinco veces con buffer de lavado (ClNa 1,4 M en buffer fosfatos 100 mmol/L) diluido en agua destilada 1:4, empleando 350 µL/vez/pocillo. La solución de conjugado (anti-inmunoglobulinas G humanas conjugadas con peroxidasa) fue agregada en una cantidad de 60 µL por pocillo. Se incubaron las placas a 37° C por 30 minutos y fueron lavadas como ya se describió.

Se adicionó a cada pocillo 50 µL del revelador A (peróxido de hidrógeno 60 mmol/l en buffer citrato 50 mmol/l pH 3,2) y 50 µL del revelador B (tetrametilbencidina (TMB) 0,001 mol/l en ácido clorhídrico 0,1 N). Luego se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos en oscuridad, la reacción fue detenida al agregar 50 µL de la solución de parada (ácido sulfúrico 2 N). La lectura se realizó en un lector ELISA (Thermo Labsystem Multiskan EX), a 450 nm de longitud de onda.

Para la interpretación de los resultados se tomó como valor de discriminación el cut – off (media de las densidades ópticas de los CN (promedio de las lecturas del control negativo) + 0.300). La presencia o ausencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* se determinó de la relación de la densidades ópticas de las medias respecto al valor de cut-off.

También se utilizó el kit Chagatest ELISA Wiener® Argentina v. 3.0., método de tercera generación, que detectó anticuerpos contra el *T. cruzi* con una sensibilidad del 99,3%. Las policubetas de 96 pozos contenían antígenos recombinantes de *T. cruzi* inmovilizados. La metodología empleada para el procesamiento de las muestras de plasma fue idéntica al primer ensayo, al igual que los reactivos provistos y la interpretación de los resultados.

Este último ensayo se aplicó en las muestras que tenían resultados discordantes entre el primer ensayo inmunoenzimático y la prueba de hemaglutinación indirecta.

- Prueba de Hemaglutinación indirecta (HAI)

Para este procedimiento se utilizó el kit HAI Polychaco® Argentina, método que tiene una sensibilidad del 96% al 98%, que cuenta con microplacas de poliestireno cada una de 96 pocillos con fondo en U, con capacidad de 0.25 ml por pozo.

Se agregó 25 µL de diluyente de muestras (10 ml de solución salina isotónica con adsorventes y conservadores más 0.5 ml de solución protéica estabilizada) a cada pocillo.

Se adicionó 20 µL de plasma, a cada pocillo bien para realizar diluciones seriadas (1/8,1/16, 1/32,1/64). Se repitió este procedimiento con el Control Positivo (dilución de suero reactivo para anticuerpos contra *T. cruzi*) y el Control Negativo (dilución de suero no reactivo para anticuerpos contra *T. cruzi*), descartando los últimos 25 µL.

Se agregó 25 µL de antígeno (solución estabilizada de hematíes de carnero sensibilizados con antígeno purificado, obtenido a partir de formas epimastigotes de *T. cruzi*) en los pocillos. Se agitó la policubeta por 30 segundos y guardó reposo por 2 horas para su posterior lectura en espejo para policubetas.

Se estableció como una reacción positiva, la formación de un manto en el fondo del pocillo por aglutinación de los hematíes sensibilizados en presencia de anticuerpos específicos a través de un punto de corte de 1/16. La reacción negativa, se caracterizó por la formación de un botón nítido o con centro de luz, de bordes regulares por la sedimentación del antígeno.

3.6.3 Determinación de la hemoglobina

La determinación de la tasa de hemoglobina se realizó mediante el método de la cianometahemoglobina (Hemocue®). Primero se calibró el hemoglobinómetro con la microcubeta de control, obteniéndose un dato en g/dL con un error de 0.1 g/dL. Se recogió una muestra sanguínea por capilaridad del microtainer a través del extremo de la microcubeta, esta fue colocada dentro del hemoglobinómetro y se procedió con su lectura por espectrofotometría a 540 nm.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

- Se realizó un análisis descriptivo de las características generales de la población de las madres y de los neonatos.
- Se determinó la relación entre posibles factores de riesgo para la presencia de infecciones palúdicas y enfermedad de Chagas en las gestantes, como también los eventos adversos en la madre y la enfermedad de Chagas congénita en el neonato.
- Se estableció la estimación y comparación de medias de las variables cuantitativas de dos grupos independientes (según la presencia de infecciones palúdicas en la gestación, enfermedad de Chagas en la madre, enfermedad de Chagas congénita en el neonato, coinfecciones para *P. vivax* y *T. cruzi*) mediante la estadística t (si las muestras cumplían con los requisitos de presentar observaciones independientes, normalidad y varianzas iguales).
- La prueba t no fue considerada si las observaciones del estudio no se encontraban distribuidas normalmente, o no presentaban varianzas iguales optándose por un procedimiento no paramétrico, el de Mann - Whitney basado en la suma de rangos para establecer diferencias entre medias.
- La relación entre dos variables cualitativas con escalas categóricas se estimó mediante el test del Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher.

-
- Se indicó la prueba del Chi cuadrado de tendencia lineal (Extensión de Mantel), para especificar niveles de exposición, determinando el valor p y los valores de Odds Ratio asociados.
 - Las variables asociadas en el análisis univariado con la enfermedad de Chagas congénita fueron seleccionadas para establecer un modelo multivariado (regresión logística) que permitió identificar los factores de riesgo para la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas.
 - De la misma forma se determinaron modelos multivariados con las variables asociadas en el análisis univariado a la malaria gestacional y a la enfermedad de Chagas en la gestante.

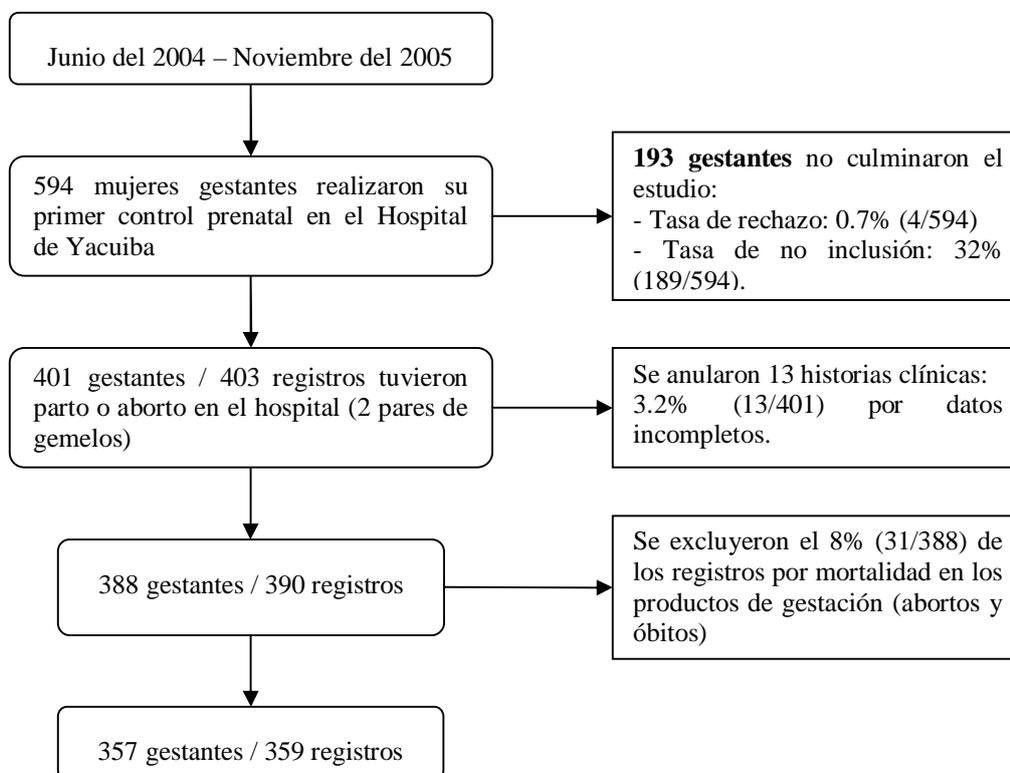
CAPITULO 4

RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

El presente estudio fue realizado en el periodo comprendido entre el mes de Junio del 2004 al mes de Noviembre del 2005; 594 mujeres gestantes realizaron su primer control prenatal en el Hospital de Yacuiba de las cuales 401 fueron reclutadas dentro del estudio y solo 357 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

FIGURA 6: Flujograma de las gestantes que completaron el seguimiento durante el embarazo, el parto y las que abandonaron el programa



Los registros de 357 gestantes de 594 ingresaron al estudio; dentro del grupo que fue excluido 189 gestantes (32.0%) realizaron su primer control prenatal en la institución pero efectuaron su parto en otras instituciones privadas en salud o de manera domiciliaria. Solo cuatro gestantes rechazaron el estudio (0.7%), al no permitir las correspondientes tomas de muestras sanguíneas en los controles prenatales.

Se anuló el 3.2% de los registros (13/401) en la población analizada, nueve historias clínicas debido a la ausencia de datos en los controles prenatales, y/o al momento del parto y fichas extraviadas. Por falta de recolección de muestras sanguíneas, en tres gestantes no se

pudo determinar su condición serológica para la enfermedad de Chagas y en una gestante no se realizó los exámenes de laboratorio para paludismo.

Se observó un 8% (31/388) de tasa de mortalidad en los productos de gestación, los cuales culminaron en aborto (19) o en muerte intrauterina del niño (12).

Se realizó el análisis de los datos clínico – epidemiológicos de 357 cuestionarios, indicando que no en todos los casos se encontraban los datos completos. El total de observaciones en relación a los neonatos fue de 359 al presentarse dos partos gemelares.

4.2 ANTECEDENTES GENERALES DE LAS GESTANTES

4.2.1 CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN

El 24.6% de la población era originaria del municipio de Yacuiba, el 75.5% no se identificó como perteneciente a ninguna etnia, el 21.7% se consideró quechua, el 1.7% aymaras y el 1.1 guaraníes. Los techos y las paredes de las viviendas fueron de materiales precarios en un 0.8% y 16.4% respectivamente; definiendo a una vivienda precaria por la presencia de un techo con materiales de tocuyo, madera, paja o lona y/o paredes con materiales de adobe, madera o paja; el 14.6% residía en área rural (tabla 1).

TABLA 1: Aspectos sociodemográficos (al momento del primer control prenatal) de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Área rural	14.6%		11.2% - 18.9%	355
Años de residencia	6.0	7.1	< 1 - 30 años	356
Nacimiento en Yacuiba	24.6%		20.3% - 29.5%	357
Etnia quechua	21.7%		17.6% - 26.4%	355
Vivienda precaria	16.9%		13.3% - 21.4%	354
Pared precaria	16.4%		12.8% - 20.7%	354
Techo precario	0.8%		0.2% - 2.7%	354

Ref: N: número de madres; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Las gestantes que no son originarias del departamento de Tarija presentan el doble de viviendas precarias (21.1%) en comparación con las originarias del lugar (12.4%), ubicándose estas viviendas en su mayor proporción en el área rural del municipio 38.5% y un 13.0% en área urbana (tabla 2).

El 71.4% de las gestantes que no nacieron en el municipio de Yacuiba tienen un tiempo de residencia en la localidad menor a 6 años. La primera proporción se reduce a un 55.9% cuando se considera a las gestantes no originarias del departamento de Tarija (tabla 3).

TABLA 2: Asociación entre el área, origen y el tipo de vivienda de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005

		<i>Tipo de vivienda</i>		
		Precaria	No precaria	
		N (%)	N	P
Nació en Tarija	Si	21 (12.4)	148	0.04
	No	39 (21.1)	146	
Area	Rural	20 (38.5)	32	<0.001
	Urbana	39 (13.0)	261	

Ref: N: número de madres; (%): porcentaje; p: valor p

TABLA 3: Asociaciones entre el origen de las gestantes y los años de residencia en el municipio, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Años de residencia</i>		
		< 6 años	≥ 6 años	
		N (%)	N	P
Nació en Yacuiba	Si	39 (44.3)	49	<0.001
	No	192 (71.4)	77	
Nació en Tarija	Si	126 (74.6)	43	<0.001
	No	105 (55.9)	83	

Entre los antecedentes de medidas profilácticas adoptadas por la comunidad un 65.6% de las viviendas recibieron en alguna oportunidad un rociado químico con insecticidas peri e intradomiciliario durante las gestiones 2004 y 2005 y el 28.5% no recibió en ninguna oportunidad rociado químico en sus residencias (tabla 4).

TABLA 4: Antecedentes de medidas profilácticas de las mujeres embarazadas, ciudad de Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Porcentaje</i>	<i>Intervalo de confianza</i>	<i>N</i>
		<i>(IC 95%)</i>	
Rociado de la vivienda			
Sin rociado	28.5%	23.8% - 33.8%	326
Solo rociado intradomiciliario	1.5%	0.6% - 3.7%	326
Solo rociado peridomiciliario	4.3%	2.5% - 7.3%	326
Rociado intra y peridomiciliario	65.6%	60.2% - 70.7%	326
Uso de mosquitero	26.0%	21.6% - 30.9%	354
Uso de mosquitero impregnado	3.2%	1.7% - 5.7%	349

El 26% de la población de gestantes refirió usar mosquiteros no impregnados, solo el 3.2% mencionó el uso de mosquiteros impregnados con insecticidas habitualmente (tabla 4).

También el uso de mosquitero impregnado o no con insecticidas fue relacionado con otras variables demográficas de la gestante como ser ubicación y precariedad de la vivienda, gestaciones y paridad previa de las gestantes.

Se estableció que la población que usa mosquiteros se encuentra en su mayor parte en área rural (44.2%) y poseen viviendas precarias (43.3%). En relación a las características gineco-obstétricas, en mayor proporción son multigestas (30.1%) y multíparas (31.9%) (tabla 5).

TABLA 5: Asociaciones entre el uso del mosquitero y diferentes características maternas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Uso de mosquitero</i>		
		Si	No	
		N (%)	N	P
Area	Rural	23 (44.2)	29	0.002
	Urbana	69 (23.0)	231	
Tipo de vivienda	Precaria	26 (43.3)	34	0.001
	No precaria	66 (22.5)	227	
Gestaciones previas	Primigesta	21 (17.8)	97	0.02
	Multigesta	71 (30.1)	165	
Paridad	Nulípara	23 (16.7)	115	0.002
	Multípara	69 (31.9)	147	

Se estableció que el antecedente de rociado químico de las viviendas de las gestantes presenta asociaciones con los años de residencia y el origen de las gestantes. El grupo que en mayor proporción presentó rociado químico en sus viviendas en los últimos dos años fue el de las gestantes que residieron en el municipio por más de 6 años (88%) y que son originarias del municipio (78.4%) (tabla 6).

TABLA 6: Asociación entre los años de residencia en el municipio y el origen de la gestante con el rociado químico de la vivienda, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Rociado químico</i>		
		Si	No	P
		N (%)	N	
Años de residencia	< 6 años	122 (52.8)	109	<0.001
	≥ 6 años	111 (88.8)	14	
Nacio en Yacuiba	Si	69 (78.4)	19	0.005
	No	164 (61.2)	104	

4.2.2 ANTECEDENTES FÍSICOS Y GRUPO ETÁREO DE LAS GESTANTES

El 60.2% de las gestantes se situó entre las edades de 20 y 30 años, el grupo etáreo de menor riesgo perinatal. La media de la talla y el peso materno fue de 1.51 m y 57.6 kg respectivamente (tabla 7).

TABLA 7: Edad y características físicas de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Edad	24 años	6.1	14 – 46 años	357
Grupo etáreo				
< 20 años	25.8%		21.4% - 30.7%	357
20-30 años	60.2%		54.9% - 65.3%	357
>30 años	14.0%		10.7% - 18.1%	357
Talla materna	1.51 m	0.06	1.35 – 1.67m	351
Peso materno	57.6 kg	10.1	36.7 – 90.0 kg	172

4.2.3 ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS DE LAS GESTANTES

Las gestantes refirieron entre sus antecedentes personales patológicos haber presentado antes del diagnóstico de embarazo actual: antecedentes de haber cursado episodios de paludismo confirmados por laboratorio (22.3%) y la administración de un antimalárico en algunos casos solo cloroquina y en otros cloroquina en conjunto con primaquina (21.7%) (tabla 8).

TABLA 8: Antecedentes personales patológicos de las mujeres antes del embarazo actual, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Porcentaje</i>	<i>IC 95%</i>	<i>N</i>
Antecedente episodio paludismo	22.3%	18.2% - 27.1%	354
Antimalárico usado: CQ o CQ/PRQ	21.7%	17.6% - 26.4%	355

Ref: CQ: cloroquina; CQ/PRQ: cloroquina + primaquina.

4.2.4 ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS Y OBSTÉTRICOS

Se observó una media de dos gestaciones por mujer siendo la población de las primigestas un 34%, segundigestas 27% y multigestas del 39%. El antecedente de entre uno a tres abortos previos antes del embarazo actual fue de 29.2% (tabla 9). La media del periodo intergenésico fue de 4.1 ± 3.2 años, presentando un 22.1% de las gestantes una brecha menor a dos años.

La paridad en toda la población en general fue dividida en tres estratos: nuliparidad (39.5%), primiparidad (26.6%) y multiparidad (33.9%) (tabla 10). El grupo de nulíparas incluye a las primigestas y a las mujeres que presentaron el antecedente de gestaciones previas sin culminación en parto (el 15.3% de las nulíparas presentó de 1 a 2 abortos). Se estableció una media de 2 partos por mujer, de los cuales el 11.6% fueron partos por cesárea.

Se registraron los decesos de los recién nacidos de embarazos previos: 3.2% de nacidos muertos, 1.9% de muertos antes de la primera semana de vida y 7.0% posterior a esta (tabla 11).

TABLA 9: Antecedentes ginecológicos de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Gestaciones previas	2.4	1.8	1 – 12 gestaciones	236
Primigestas	34.0%		29.0% - 39.1%	357
Abortos	29.2%		23.5% - 35.5%	236
Periodo intergenésico < 2 años	22.1%		16.5% - 28.5%	199

TABLA 10: Antecedentes obstétricos de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Paridad	2.2	1.7	1 - 11partos	216
Nuliparidad	39.5%		34.4% - 44.8%	357
Primiparidad	26.6%		22.2% - 31.6%	357
Multiparidad	33.9%		29.0% - 39.1%	357
Partos por cesárea	11.6%		7.6% - 16.6%	216

TABLA 11: Antecedentes en las gestantes de mortalidad en embarazos previos, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Porcentaje</i>	<i>IC 95%</i>	<i>N</i>
Nacidos muertos	3.2%	1.3% - 6.6%	216
Muertos antes de la 1era semana de vida	1.9%	0.5 – 4.7%	215
Muertos después de la 1era semana de vida	7.0%	4.0% - 11.2%	215

Se observó que en el grupo de gestantes originarias del municipio de Yacuiba, el 53.4% fueron primigestantes, proporción superior al de las gestantes no originarias del lugar (27.5%). En cambio las gestantes no originarias del departamento de Tarija tuvieron un 40.4% de primigestantes en comparación a las originarias del departamento (26.6%).

Las madres migrantes al municipio presentan una media de edad mayor que las originarias, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.003$) (24.7 ± 5.9 años para las gestantes de otros departamentos, 24.4 ± 6.4 años para mujeres de otros municipios y 22.0 ± 5.7 años para las originarias). Las gestantes menores de 24 años presentaron un 52.1% de primigestantes, valor superior en comparación con las mujeres con una edad mayor a 24 años (12.7%).

TABLA 12: Asociaciones entre el origen y la edad de las gestantes con el antecedente de gestaciones previas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Gestaciones previas</i>		
		Primigesta	Multigesta	P
		N (%)	N	
Nació en Yacuiba	Si	47 (53.4)	41	<0.001
	No	74 (27.5)	195	
Nació en Tarija	Si	45 (26.6)	124	0.008
	No	76 (40.4)	112	
Edad	< 24 años	100 (52.1)	92	<0.001
	\geq 24 años	21 (12.7)	144	

4.3 CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN ACTUAL

El primer control prenatal de las gestantes se situó en un rango de 5.4 a 31.3 semanas de gestación, con una media de 15.8 ± 5 semanas, o sea al inicio del segundo trimestre de gestación. El número de controles prenatales osciló entre 1 y 8 con una media de 4.5 ± 1.5 controles prenatales.

Las patologías propias del embarazo que presentaron las gestantes fueron retraso de crecimiento intrauterino (0.3%), amenaza de parto prematuro (1.7%), hemorragias del tercer trimestre (0.3%), rotura prematura de membranas (3.2%). La gestación gemelar no fue considerada como patología propia del embarazo, sin embargo esta condición estuvo presente en un 0.6%.

El 21.9% de las embarazadas en los controles prenatales indicaron haber cursado 1 a 3 episodios febriles, el 11.7% tremor, el 17.1% sudoración y el 35.7% malestar general.

De los 359 partos el 88.5% fueron únicos y vaginales, el 11.6% fueron por cesárea y dentro de este último grupo el 8.0% fueron partos múltiples. El 91.9% de las madres egresaron del hospital con el diagnóstico de mujeres sanas y el 8.1% presentaron datos ausentes.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS

4.4.1 ASPECTOS CLÍNICOS Y CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

De los 359 neonatos, el 48.7% correspondió al sexo masculino y el 51.3% al femenino, el 2.0% presentó alguna anomalía física, el 5.3% de los neonatos nacieron prematuros, y un 4.2% con bajo peso al nacer, las restantes características son descritas en la tabla 13.

El 22.8% presentó un puntaje APGAR menor a 7 al primer minuto de vida, el 5% al quinto minuto de vida. El 11.1% de los recién nacidos presentaron bradicardia, el 0.6% taquicardia, el 22.8% hipertermia y el 15.9% hipotermia (tabla 14).

TABLA 13: Características físicas del recién nacido, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Neonatos</i>	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Edad FARR (semanas)	39.4	1.4	30.1 – 41.8	357
Prematurez (<37 semanas)	5.3%		3.3% - 8.3%	357
Peso al nacer	3400.7g	554.8	540 g – 4990 g	359
Bajo Peso al Nacer (<2500g)	4.2%		2.4% - 6.9%	359
Talla al nacer	49.8 cm	3.3	21.5cm – 56.0cm	359
Perímetro cefálico	34.1 cm	2.5	19.0cm – 52.0cm	359

TABLA 14: Características clínicas en los recién nacidos, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>En el neonato</i>	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
APGAR 1er minuto	6.9	1.0	0 – 9	354
APGAR < 7	22.8%		18.7% - 27.6%	359
APGAR 5to minuto	8.8	1.1	0 – 10	359
APGAR <7	5.0%		3.1% - 8.0%	359
Temperatura	36.6 °C	0.7	34.3°C – 40.8°C	358
Frecuencia cardiaca	133.4 lat/min	13.0	40 – 168 lat/min	359
Ictericia	4.2%		2.5% - 7.0%	355
Hepatomegalia	5.3%		3.3% - 8.3%	357
Esplenomegalia	1.4%		0.5% - 3.4%	357
Hemoglobina	15.8 g/dL	2.0	9.2 – 23.1g/dL	359
Anemia (<13.5 g/dL)	12.3%		9.1% - 16.2%	359

El 4.2% de los neonatos presentó ictericia, el 5.3% hepatomegalia, el 1.4% esplenomegalia y el 12.3% anemia. El 95.8% de los neonatos egresaron con el diagnóstico de sanos, el 1.4% con patología, el 1.4% fue trasladado a otro centro hospitalario y el 1.4% falleció.

El 32.6% (117) de los recién nacidos asistieron al primer control después de su nacimiento entre el primer y el segundo mes de vida; de este grupo el 21.4% (25) retornó para un segundo control entre el segundo y noveno mes de vida y el 16% (4) de los 25 realizaron el tercer control al niño entre el cuarto y duodécimo mes de vida.

Las patologías que presentaron los recién nacidos fueron: síndrome aspiratorio (0.6%), apnea (0.3%), síndrome de distress respiratorio (1.7%), hiperbilirrubinemia (4.2%), infecciones (0.6%), defectos congénitos (3.1%), alteraciones neurológicas (0.3%) y alteraciones en el metabolismo y la nutrición (0.6%).

4.5 INFECCIONES PALÚDICAS

La prevalencia de infección palúdica durante la gestación fue de 11.5% (41/357), presentando las gestantes parasitemia positiva laboratorialmente para *Plasmodium vivax* en un rango de 1 a 4 oportunidades en el transcurso de todo el embarazo. Se consideró como caso positivo a la gestante que presentó al menos un examen laboratorial positivo (gota gruesa, extendido sanguíneo o impronta) durante los controles prenatales o al momento del parto. La prevalencia de parasitemia para *P. vivax* detectable en sangre periférica fue de 9% (32/357); la prevalencia de improntas positivas para *P. vivax* fue del 2.5% (9/357) (tabla 15).

TABLA 15: Características laboratoriales de las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

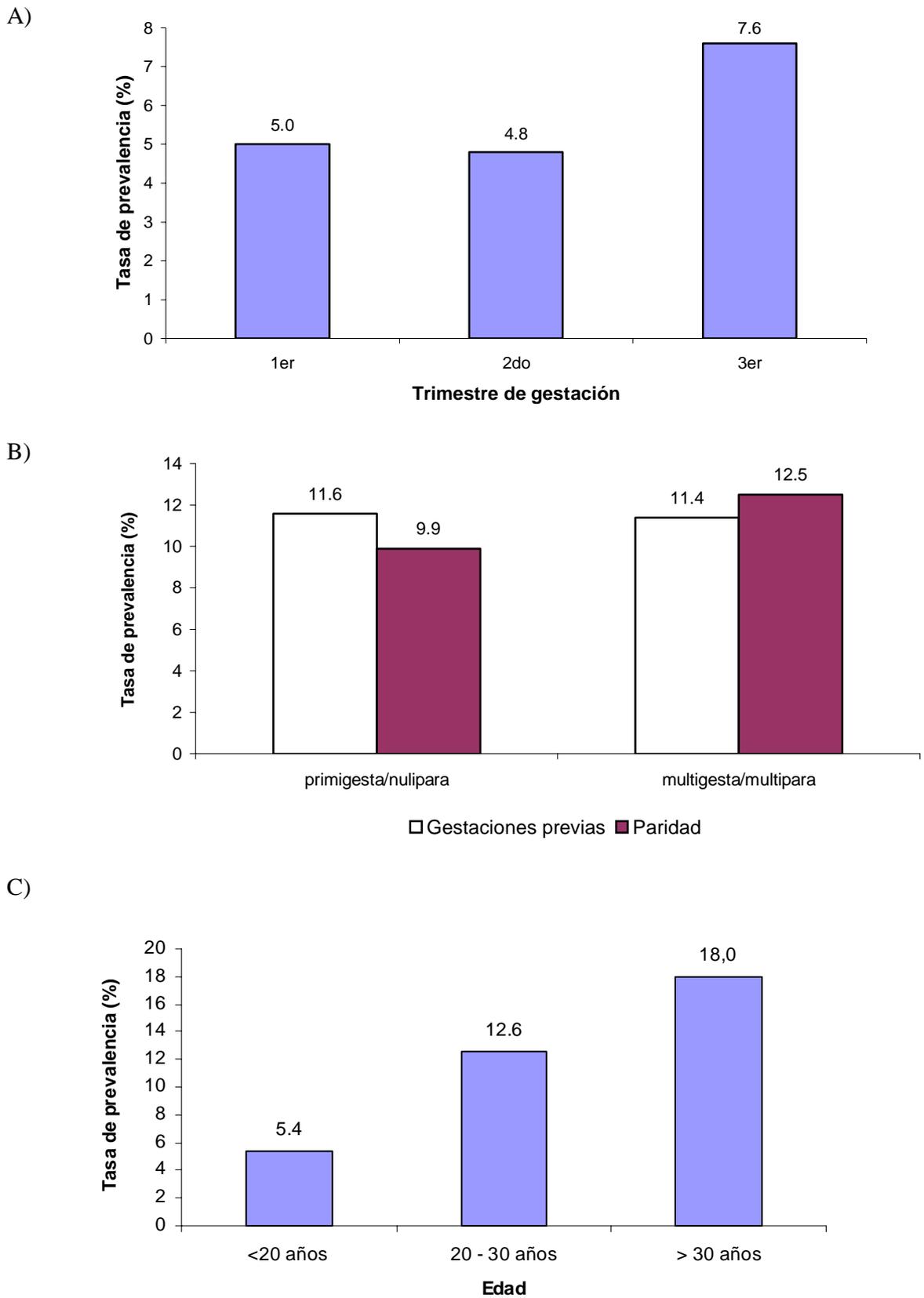
	<i>Media o porcentaje</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Rango o IC 95%</i>	<i>N</i>
Tasa de infección palúdica	11.5%		8.5% - 15.4%	357
$\sum p$ parasitarias para <i>P. vivax</i>	132	178.1	16 – 688 parásitos/ μ L	35
Improntas positivas	2.5%		1.2% - 5.3%	341
Trofozoitos x impronta	2.75		1 – 8	341
Hemoglobina madre	12.9 g/dL	1.6	3.9g/dL - 17.2 g/dL	357
Anemia materna (<11g/dL)	11.5%		8.5 – 15.1%	357

Ref.: $\sum p$: sumatoria de las densidades

La media de la sumatoria de las densidades parasitarias fue de 132 ± 178.1 parásitos/ μ L, presentando un intervalo de 16 a 688 parásitos/ μ L. Esto se determinó a partir de la suma de las densidades parasitarias por μ L correspondientes a las gotas gruesas de las gestantes realizadas en cada control prenatal y al momento del parto (esta media se determinó en la población de casos positivos).

La malaria gestacional presentó una mayor tasa de prevalencia en el tercer trimestre de 7.6% (27/355), seguida del 5.0% (6/121) en el primer trimestre y un 4.8% (16/335) en el segundo trimestre de gestación (gráfica 1A).

GRÁFICA 1: Distribución de las tasas de prevalencias para la malaria gestacional según: A) el trimestre de gestación, B) número de gestaciones previas y paridad, C) la edad de la madre, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

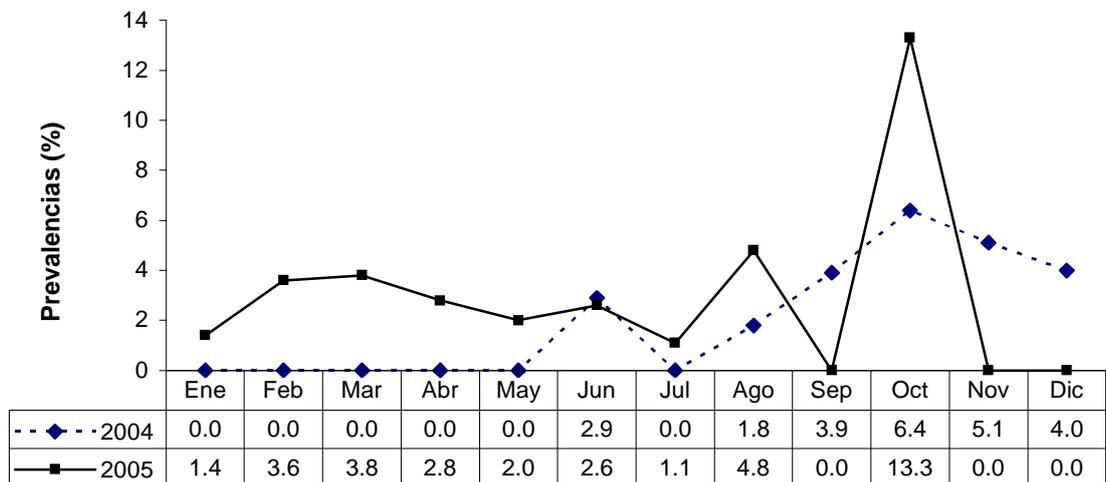


La distribución de las infecciones palúdicas en las primigestas fue del 11.6% (14/121), seguida de las multigestas con 11.4% (27/236) (gráfica 1B). De la misma manera para la paridad se presentaron las siguientes proporciones: Multíparas 12.5% (27/216), nulíparas 9.9% (14/141) (gráfica 1B).

La tasa de prevalencia para la malaria gestacional se incrementó en relación a la edad de la madre, 18% (9/50) en las gestantes mayores de 30 años, 12.6% (27/215) en las edades entre 20 a 30 años y 5.4% (5/92) en las madres menores de 20 años (grafica 1C).

En el año 2004 las prevalencias más elevadas se observaron entre los meses de octubre y noviembre, en el año 2005 dos picos importantes se establecieron en los meses de agosto y octubre. Los picos más altos ocurrieron en los últimos cuatro meses del año (gráfica 2).

GRÁFICA 2: Distribución de las proporciones de gotas gruesas positivas según los meses del año, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.



Una parte de las gestantes estuvieron en algún momento del embarazo expuestas al periodo del año comprendido entre los meses de septiembre a diciembre donde la incidencia de infección palúdica se incrementa en la población general por ser una época de lluvias y de aumento de la temperatura media ambiental.

En nuestro estudio observamos que las mujeres que cursaron el embarazo durante los meses de septiembre a diciembre presentaron 80% mayor riesgo de cursar un episodio de paludismo que las gestantes que no fueron expuestas a este periodo del año ($p = 0.02$) (tabla 16).

TABLA 16: Asociación entre la estación del año y las infecciones palúdicas en las embarazadas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Infección palúdica en la gestante</i>			
Periodo del año (septiembre – diciembre)	Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
Expuesta	36 (4.3)	802	1.8
No expuesta	25 (2.4)	1004	(1.1– 2.9)

RR: Riesgo Relativo, IC: 95% intervalo de confianza, N: Número de madres

4.5.1 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN PALÚDICA EN LA EMBARAZADA

El 19.5% de las gestantes con infecciones palúdicas durante la gestación refirieron haber presentado fiebre, el 2.9% tremor, el 17.1% sudoración y el 31.7% malestar general. El 63.4% de las mujeres con infecciones palúdicas durante el embarazo fueron asintomáticas.

No se estableció una relación entre las características sociodemográficas de las gestantes (localización de la vivienda en área rural, vivienda de materiales precarios, rociado químico, uso de mosquitero, origen de la gestante, etnia) con la parasitemia para *P. vivax* durante su actual embarazo ($p>0.05$). Los antecedentes patológicos, ginecológicos y obstétricos de las madres no presentaron asociaciones con la malaria gestacional en la mujer ($p>0.05$). Sin embargo entre los antecedentes patológicos de las gestantes se determinaron relaciones significativas entre el antecedente de infecciones palúdicas anteriores al embarazo actual con el origen de la gestante. Las gestantes con el antecedente de infecciones palúdicas anteriores al embarazo actual diagnosticados laboratorialmente, con una mayor frecuencia se distribuyen en el grupo de gestantes no originarias del departamento de Tarija y no originarias del municipio de Yacuiba (tabla 17).

TABLA 17: Asociación entre el origen y las infecciones palúdicas previas en las embarazadas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Infecciones palúdicas anteriores al embarazo actual</i>				
		Si	No	P
		N (%)	N	
Nació en Tarija	Si	28 (16.7)	140	0.02
	No	51 (27.4)	135	
Nació en Yacuiba	Si	12 (13.8)	75	0.04
	No	67 (25.1)	200	

El antecedente de uso de antimaláricos antes de la gestación actual esta estrechamente ligada al antecedente de episodios de paludismo en la gestante antes del embarazo actual, y como en este las gestantes con este antecedente se encuentran en mayor proporción en las

mujeres no originarias del municipio de Yacuiba y del departamento de Tarija; que residen en viviendas ubicadas en el área rural del municipio (tabla 18).

TABLA 18: Asociación entre el origen y la ubicación de la vivienda de la gestante con el pasado uso de antimaláricos, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Uso de antimaláricos</i>		
		Si	No	P
		N (%)	N	
Area	Rural	17 (32.7)	35	0.05
	Urbana	59 (19.6)	242	
Nació en Tarija	Si	28 (16.6)	141	0.04
	No	49 (26.3)	137	
Nació en Yacuiba	Si	11 (12.6)	76	0.03
	No	66 (24.6)	202	

Se estimaron y compararon las medias de las variables de la madre a partir de la presencia y ausencia de infecciones palúdicas, estableciéndose diferencias significativas entre estos dos grupos en relación con la edad materna, años de residencia en el municipio y densidades parasitarias para el *T. cruzi* (tabla 19).

TABLA 19: Comparación de las poblaciones de gestantes con y sin infección palúdica durante su embarazo según diferentes mediciones, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Infección palúdica en la gestante</i>			
Mediciones	Presente (medias y DS) N=41	Ausente (medias y DS) N=316	p
Edad materna	26.8 ± 6.4	23.6 ± 6	0.002
Años de residencia en el Mcp.	8.4 ± 8.6	5.6 ± 6.8	0.03*
∑ρ para <i>T. cruzi</i> en madres	4.9 ± 12.6	1.5 ± 6	0.008*
∑ρ para <i>T. cruzi</i> en seroreactivas	7.4 ± 15.0	3.9 ± 9.2	0.20
∑ρ p/ <i>T. cruzi</i> en madres MHTO (+)	20 ± 19.2	14.7 ± 12.6	0.31

Ref: N: número de gesta; DS: desviación estándar; Mcp.: municipio; ∑ρ: sumatoria de densidades parasitarias para *T.cruzi* (parásitos/ml); MHTO(+): gestantes con parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica durante su embarazo; valor p para la prueba de t de Student para dos muestras independiente; valor p* para la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

Las densidades parasitarias para *T. cruzi* fueron determinadas en cada control prenatal y al momento del parto por el método del microhematocrito, posteriormente se realizó la sumatoria de cada prueba estableciéndose un resultado final por cada gestante.

Se encontró una asociación significativa entre los grupos de gestantes con una edad superior a 24 años y la infección palúdica, este grupo tiene un riesgo dos veces mayor de presentar malaria que el grupo con una edad inferior a 24 años ($p = 0.01$).

TABLA 20: Asociación entre la edad y las infecciones palúdicas en las embarazadas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Edad	Infección palúdica en la gestante		
	Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
≥ 24 años	27 (16.4)	138	2.2
< 24 años	14 (7.3)	178	(1.2 – 4.1)

En el neonato. Las infecciones palúdicas durante el embarazo en las gestantes no se relacionaron con los puntajes APGAR menores a siete al primer y al quinto minuto de vida de los neonatos; tampoco con la prematuridad, el bajo peso al nacer, hipertermia, hipotermia, bradicardia o taquicardia y anemia en el recién nacido.

4.5.1.1 Análisis multivariado

Las variables que no presentaron asociación en el análisis univariado pero que fueron seleccionadas para ingresar en el modelo tuvieron respaldo bibliográfico. Las variables asociadas a las infecciones palúdicas durante la gestación fueron:

- presencia de parasitemia detectable en sangre periférica para *T. cruzi* en la gestante (1:positivo, 0:negativo);
- serología para la enfermedad de Chagas (1: seropositiva, 0= seronegativa);
- edad de las gestantes (1: ≥24 años, 0:<24 años);
- años de residencia en el municipio (1:≥6 años, 0:<6 años);
- antecedente de uso de mosquitero (1: si, 0: no);
- antecedente de rociado de la vivienda (1: si, 0: no);
- área de morada (1:rural, 0:urbano);
- vivienda precaria (1:precaria, 0: no precaria);
- antecedente de gestas previas (1: primigesta, 0: multigesta)
- origen de la gestante (1: en el municipio; 0: fuera del municipio);
- número de controles prenatales (cuantitativa);
- estación del año de mayor transmisión del paludismo (septiembre a diciembre) (1: alta; 0:baja).

TABLA 21: Analisis univariado mediante regresión logística de los factores de riesgo asociados a la malaria en la gestante, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Variables</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>	<i>N</i>
Seroreactividad para la enfermedad de Chagas	3.2	(1.6-6.2)	0.001	357
Parasitemia en sangre periférica para <i>T. cruzi</i>	2.8	(1.2-6.2)	0.013	357
Edad \geq 24 años	2.5	(1.2- 4.9)	0.009	357
Residencia en el municipio \geq 6 años	1.7	(0.9-3.2)	0.10	356
Antecedente de uso de mosquitero	0.9	(0.4-1.9)	0.80	354
Antecedente de rociado de la vivienda	1.5	(0.7-3.2)	0.32	326
Area rural de morada	0.8	(0.3-2.1)	0.64	355
Vivienda precaria	0.8	(0.3-2.1)	0.67	354
Primigesta	1.01	(0.5-2.01)	0.97	357
Origen de la gestante en el municipio	0.72	(0.3-1.6)	0.42	357
Controles prenatales	1.2	(0.9- 1.5)	0.11	357
Estación del año de mayor transmisión del paludismo (septiembre a diciembre)	1.9	0.9-4 4.3	0.12	357

En el modelo de regresión logística se pudo determinar que la serología positiva para la enfermedad de Chagas es un factor de riesgo para las infecciones palúdicas durante el embarazo. De la misma manera las gestantes con una edad superior a los 23 años presentan mayor riesgo para la infección palúdica en las gestantes a medida que su valor se incrementa (tabla 22).

TABLA 22: Factores de riesgo asociados con la presencia de infecciones palúdicas durante la gestación en la mujer embarazada, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Predictores</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Seroreactividad para la enfermedad de Chagas	3.1	(1.5 – 6.2)	0.002
Edad \geq 24 años	2.1	(1.05 – 4.2)	0.04
Estación del año de mayor transmisión del paludismo (septiembre a diciembre)	5.1	(0.7 – 39.5)	0.12
N: 320 LR chi2(3):20.02		P del modelo: 0.08	

La prueba de Hosmer-Lemeshow no fue significativa (p = 0.7), obteniéndose un modelo logístico adecuado.

4.6 ENFERMEDAD DE CHAGAS

La tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas en las gestantes fue de 41.5% (148/357), considerándose mujeres chagásicas a las gestantes seroreactivas (enfermedad de Chagas crónica) y las mujeres embarazadas seronegativas a las pruebas serológicas pero con parasitemia para *T. cruzi* presente en sangre periférica (enfermedad de Chagas aguda).

La seroreactividad de las gestantes fue determinada a través de los resultados concordantes de dos pruebas serológicas (ELISA y HAI) realizadas ambas en el primer control prenatal y al momento del parto en las gestantes. La proporción de seroreactividad fue del 41.2% (147/357).

En los resultados serológicos finales de las muestras tomadas al primer control prenatal y al momento del parto se determinó un 2.0% (7/357) de discordancia (gráfica 3). Se realizaron posteriormente otras pruebas serológicas de soporte para establecer los resultados finales (tabla 23).

Se observó una gestante que presentó una posible seroconversión en el transcurso de su embarazo. Esta gestante en su primera serología por ELISA al momento del primer control prenatal (10ma semana de gestación) presentó negatividad y posteriormente en la muestra tomada al momento del parto seropositividad (41ava semana de gestación); entre el primer control prenatal y el momento del parto existió un intervalo de 7 meses, tiempo suficiente para la aparición de los anticuerpos IgG.

Esta seroconversión fue confirmada a través de la realización de ELISA Y HAI de la muestra de cordón umbilical, la cual fue seroreactiva para la enfermedad de Chagas (tabla 23).

GRÁFICA 3: Relación entre las pruebas serológicas para la enfermedad de Chagas crónica en la gestante: ELISA al primer control prenatal Vs ELISA al momento del parto, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005

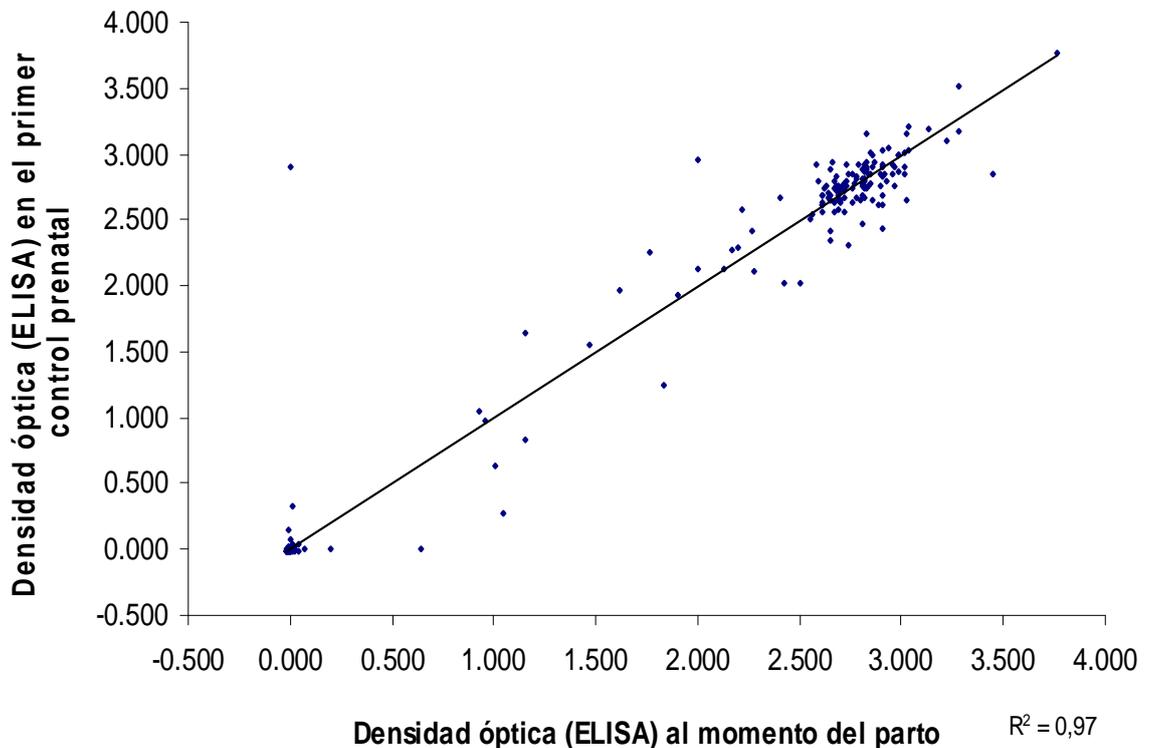


TABLA 23: Discordancia en las pruebas serológicas para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005

<i>Código de muestra</i>	<i>ELISA CPN</i>	<i>HAI CPN</i>	<i>ELISA parto</i>	<i>HAI parto</i>	<i>ELISA Cordón</i>	<i>HAI Cordón</i>	<i>ELISA Recombinante (CPN)</i>	<i>ELISA Recombinante (parto)</i>	<i>Sero-reactividad</i>
14	(-)	NR	(-)	(+)	NR	NR	(-)	(-)	(-)
130	(-)	NR	(-)	(+)	NR	NR	(+)	(+)	(+)
191*	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	NR	NR	(+)
239	(+)	NR	(-)	(+)	NR	NR	(+)	(+)	(+)
312	(-)	(-)	(+)	(+)	NR	NR	(+)	(+)	(+)
583	(+)	(-)	(-)	(-)	NR	NR	(+)	(+)	(+)
588	(-)	NR	(-)	(+)	NR	NR	(+)	(+)	(+)

Ref: NR: no se realizó; CPN: muestra del primer control prenatal; parto: muestra al momento del parto; cordón: muestra del cordón umbilical; * posible seroconversión.

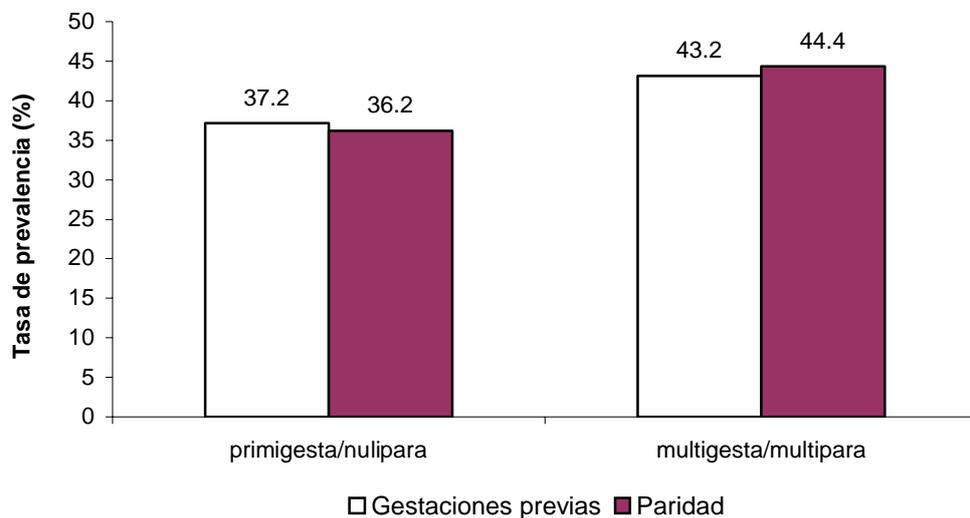
4.6.1 FACTORES DE RIESGOS RELACIONADOS CON LA SEROLOGÍA PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La tasa de enfermedad de Chagas se distribuyó en mayor proporción en las multigestantes 43.2% (102/236) seguidas del grupo de primigestantes con un 37.2% (45/121). De manera paralela se estimó las proporciones de enfermedad de Chagas según la paridad observando que las múltiparas presentan un 44.4% (96/216) y las nulíparas un 36.2% (51/141) (gráfico 4A).

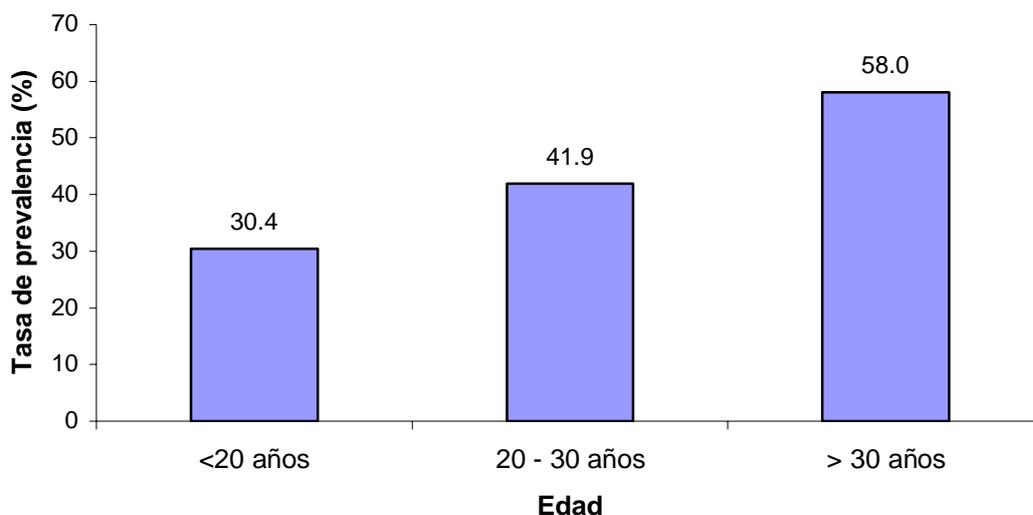
Las mujeres con una edad mayor a 30 años fueron las que presentaron la prevalencia más alta para la enfermedad de Chagas 58% (29/50), seguida por las edades comprendidas entre los 20 y 30 años con una prevalencia de 41.9% (90/215) y por último con un 30.4% (28/92) las gestantes menores de 20 años (gráfica 4B).

GRÁFICA 4: Distribución de la seroreactividad para la enfermedad de Chagas crónica en las gestantes según el rango de : A) número de gestaciones previas y paridad, B) edad de la gestante, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005

A)



B)



Los antecedentes antenatales sociodemográficos, ginecológicos y obstétricos no presentaron asociaciones con la seropositividad para la enfermedad de Chagas ($p > 0.05$).

Se demostró una asociación significativa entre los antecedentes de episodios de paludismo previos al actual embarazo con la seroreactividad para la enfermedad de Chagas ($p < 0.001$). De la misma manera se presentó la asociación con el consumo de medicamentos antipalúdicos antes del embarazo actual.

Las gestantes con serología positiva para la enfermedad de Chagas, consumieron medicamentos antipalúdicos dos veces más frecuentemente que las gestantes seronegativas ($p < 0.001$).

TABLA 24: Asociación entre la serología para la enfermedad de Chagas en la gestante y el consumo de antimaláricos antes de la gestación actual por la madre, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Consumo de antimaláricos</i>			
Serología para la enfermedad de Chagas	Presentó N (%)	No presentó N	RR (IC 95%)
Seropositiva	48 (32.9)	98	2.4
Seronegativa	29 (13.9)	180	(1.6 – 3.6)

La tabla 25 compara las medias de las variables de la madre según la seroreactividad de la gestante, se pudo observar diferencias significativas en la edad materna, gestaciones, paridad anterior y sumatoria de densidades parasitarias para *T. cruzi* y sumatoria de densidades parasitarias para *P. vivax* en la madre.

TABLA 25: Comparación de las poblaciones de gestantes con y sin seroreactividad para la enfermedad de Chagas según diferentes mediciones, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Seroreactividad materna</i>			
Mediciones	Presente (medias y DS)	Ausente (medias y DS)	P
Edad materna	25.2 ± 6.4	23.1 ± 5.7	<0.001
Gestaciones anteriores	1.8 ± 2.1	1.4 ± 1.7	0.05*
Partos anteriores	2.3 ± 1.9	1.9 ± 1.6	0.02*
Antecedentes de niños nacidos vivos	2.3 ± 1.9	1.8 ± 1.6	0.02*
∑ρ para <i>T. cruzi</i> en madres	4.6 ± 10.6	0.1 ± 0.7	<0.001*
∑ρ p/ <i>T. cruzi</i> en madres MHTO (+)	16.1 ± 14.5	10.0 ± 0.0	0.69
∑ρ para <i>P. vivax</i> en madres	21.3 ± 88.1	6.5 ± 47.6	<0.001*
∑ρ p/ <i>P. vivax</i> en madres GG (+)	136.3 ± 187.5	152.7 ± 184.7	0.79

Ref: DS: desviación estándar; ∑ρ: sumatoria de densidades parasitarias durante toda la gestación (parásitos/ml para *T. cruzi* y parásitos/μL para *P. vivax*); MHTO (+): gestantes con parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica durante su embarazo; GG (+): gestantes con parasitemia para *P. vivax* detectada por gota gruesa durante su embarazo; valor p de la prueba t de Student para dos muestras independientes; valor p* de la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

Se estableció una asociación positiva entre la edad de las gestantes y la enfermedad de Chagas, la seropositividad fue 50 veces más frecuente en mujeres gestantes con una edad mayor o igual a 24 años que en mujeres menores a esa edad (p = 0.003) (tabla 26).

TABLA 26: Asociación entre la edad de la gestante y la seroreactividad para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas en la madre</i>			
Edad en la madre	Seropositivas	Seronegativas	RR
	N (%)	N	(IC 95%)
≥ 24 años	82 (49.7)	83	1.5
< 24 años	65 (33.9)	127	(1.1 – 1.9)

Consecuencias neonatales asociadas a la serología de la madre.

Distintos factores como el parto por cesárea, anormalidades físicas, esplenomegalia e ictericia no fueron relacionados con la seropositividad de la gestante para la enfermedad de Chagas (p>0.05). El 100% de los niños con enfermedad de Chagas congénita se ubicaron en el grupo de madres seropositivas para la enfermedad de Chagas.

Se realizó la comparación de las poblaciones de los neonatos según que sus madres hayan o no presentado seroreactividad a la enfermedad de Chagas a través de diferentes mediciones, no hallándose ningún valor significativo y de importancia.

4.6.1.1 Análisis multivariado

Para este modelo se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

- presencia de paludismo en la madre durante la gestación (1:positivo, 0:negativo);
- edad de las gestantes (1: ≥ 24 años, 0:<24 años);
- años de residencia en el municipio (1: ≥ 6 años, 0:<6 años);
- antecedente de uso de mosquitero (1: si, 0: no);
- antecedente de rociado de la vivienda (1: si, 0: no);
- área de morada (1:rural, 0:urbano);
- vivienda precaria (1:precaria, 0: no precaria);
- antecedente de gestaciones previas (1: primigesta, 0: multigesta)
- origen de la gestante (1: en el municipio; 0: fuera del municipio);

La asignación de valores para el antecedente de uso de mosquitero 1: si usa y 0: no usa responde al hecho que las gestantes utilizan esta medida de protección en presencia de mayor riesgo, de la misma manera la asignación de 1 para el rociado químico de la vivienda indica la presencia de mayor riesgo por la presencia de vectores.

La seroreactividad para la enfermedad de Chagas se asoció con dos predictores: presencia de paludismo en la madre durante la gestación, y una edad superior o igual a los 24 años (tabla 27 y tabla 28).

TABLA 27: Analisis univariado mediante regresión logística de los factores de riesgo asociados a la serología materna positiva, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Variables</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>	<i>N</i>
Paludismo durante la gestación	3.2	1.6- 6.2	0.001	357
Edad ≥ 24 años	1.93	1.3-2.9	0.003	357
Residencia en el municipio ≥ 6 años	0.96	0.6-1.5	0.94	356
Antecedente de uso de mosquitero	0.9	0.6- 1.4	0.63	354
Antecedente de rociado de la vivienda	1.04	0.6- 1.7	0.87	326
Area rural de morada	1.1	0.6-1.9	0.82	355
Vivienda precaria	1.3	0.8-2.3	0.35	354
Primigesta	0.8	0.5-1.2	0.27	357
Origen da la gestante	0.8	0.5-1.3	0.29	357

TABLA 28: Factores de riesgo asociados con la presencia de seroreactividad en las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Predictores</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Parasitemia para <i>P. vivax</i> en la madre	3.0	(1.5-6.04)	0.002
Edad de la madre ≥ 24 años	2.0	(1.2–3.1)	0.005
N: 320 LR chi2(3): 20.7	P del modelo: 0.05		

La prueba de Hosmer-Lemeshow no fue significativa ($p = 0.2$), obteniéndose un modelo logístico adecuado.

4.6.2 PARASITEMIA DETECTABLE EN SANGRE PERIFÉRICA DE *T. CRUZI*

A través del método del microhematocrito (tubo capilar) realizado en cada control prenatal se determinó cuales eran las gestantes que presentaron al *T. cruzi* detectable en sangre periférica. Esto nos permitió establecer que en el 12% (43/357) de las gestantes se evidenció parasitemia detectable en algún momento del embarazo en sangre periférica para *T. cruzi*.

El 28.6% (42/147) de las gestantes correspondió al grupo de las seropositivas y el 0.5% (1/210) al grupo de las seronegativas para la enfermedad de Chagas. Este último caso es considerado como un caso de la enfermedad de Chagas en fase aguda.

La distribución de la parasitemia detectable para el *T. cruzi* según el trimestre de gestación indica un mayor porcentaje acumulado en el tercer trimestre 10.7% (38/355), seguida por el segundo trimestre 6.2% (21/338) y por último el primer trimestre 2.4% (3/124) (gráfico 5A).

Sin embargo estas proporciones se duplican cuando solo se las determina en el grupo de las gestantes seropositivas para la enfermedad de Chagas obteniéndose para el tercer trimestre de gestación una tasa de 25.5% (37/145), para el segundo trimestre 16% (21/131) y para el primer trimestre un 4.8% (3/62) (gráfico 5A).

En el gráfico 5B, los porcentajes de parasitemia detectable para el *T. cruzi* en sangre periférica según las gestaciones previas de la mujer oscilan, presentando el mayor valor el grupo de primigestas 14.9% (18/121), seguidas de las multigestas 10.6% (25/236).

De la misma manera estas proporciones se duplican y en algunos casos se triplican cuando son determinadas solo en las gestantes seropositivas: 40.0% (18/45) en las primigestas, 23.5% (24/102) en las multigestas.

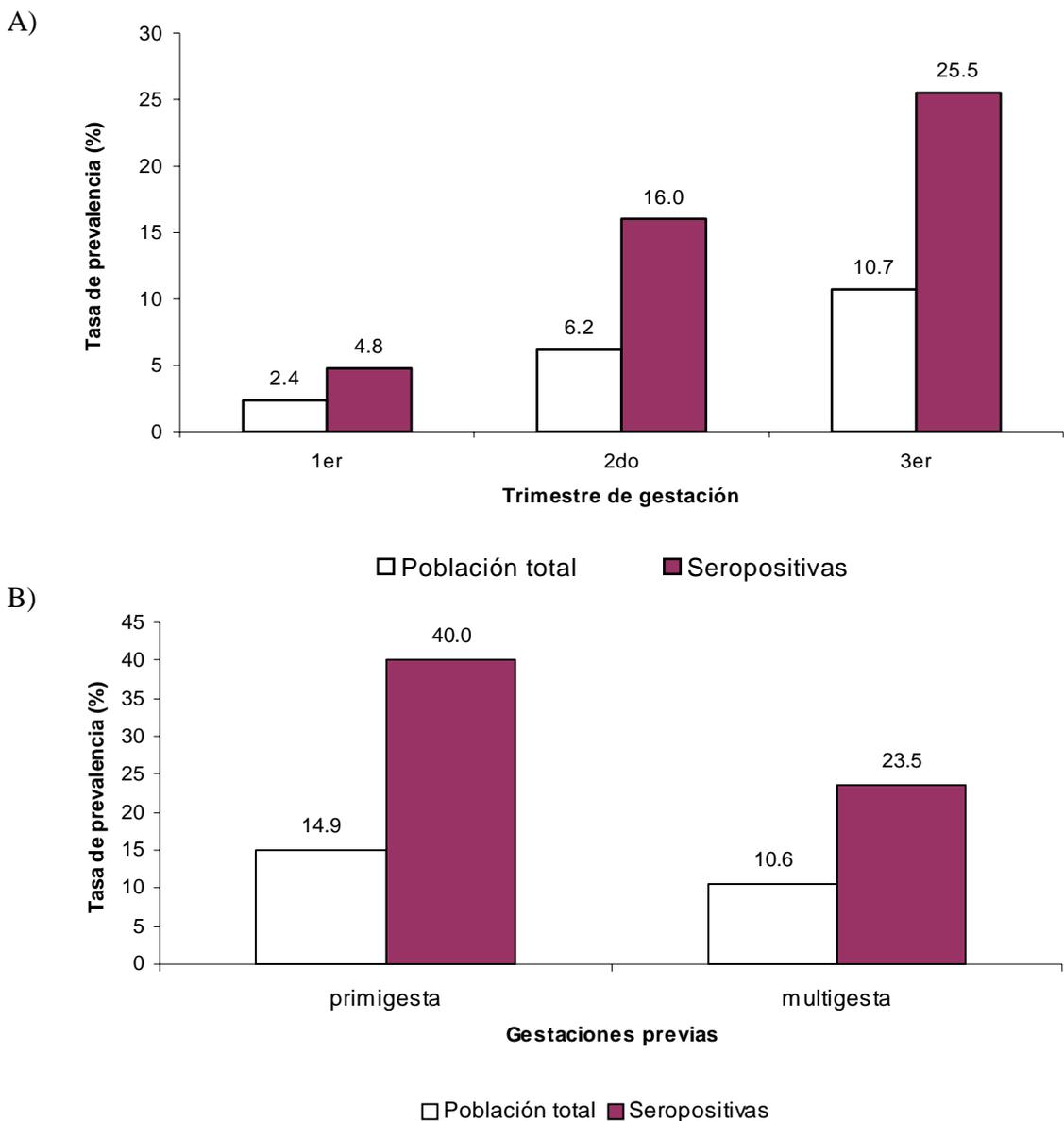
Las tasas de prevalencia de parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica según la paridad de la gestante no presentaron grandes diferencias, observándose en las nulíparas una proporción de 13.5% (19/141) y en las multíparas un 11.1% (24/216).

En el grupo de gestantes seropositivas para la enfermedad de Chagas estas tasas se incrementan y diferencian notablemente presentándose en el grupo de nulíparas una tasa de 37.5% (19/51), en el grupo de las multíparas 24% (23/96) (gráfico 5C).

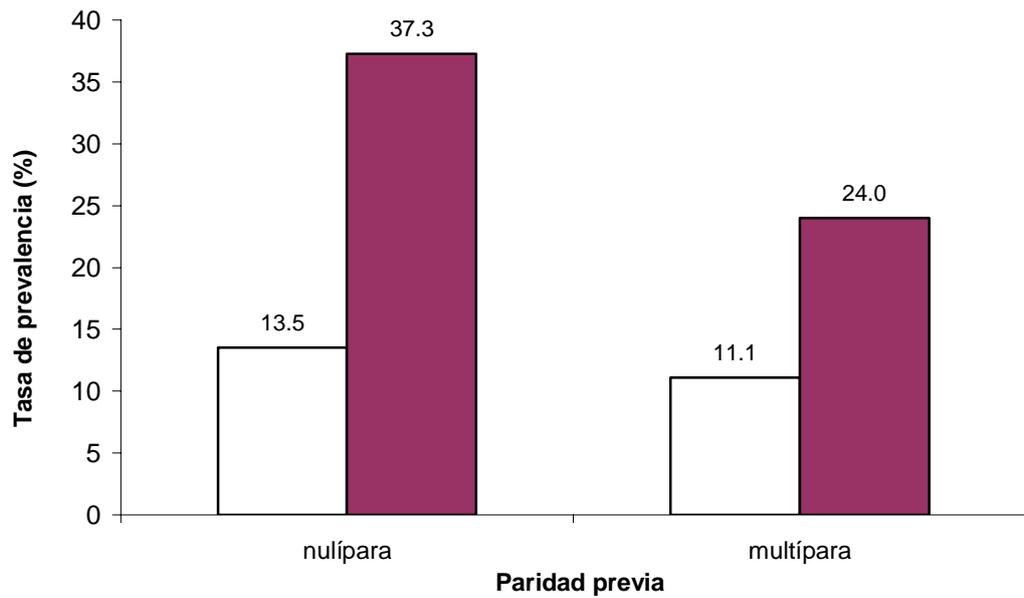
El grupo de gestantes con una edad mayor a 30 años indicó una mayor frecuencia relativa 18% (9/50) en parasitemia detectable para *T. cruzi*, las mujeres menores de 20 años 8.7% (8/92) y las embarazadas comprendidas entre los 20 a 30 años 12.1% (26/215).

Reduciendo estas frecuencias a las gestantes seropositivas para la enfermedad de Chagas se establece que las mujeres con una edad menor a 20 años presentan un 28.6% (8/28) de parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica, las gestantes con una edad entre 20 y 30 años presentaron un 27.8% (25/90) y las mujeres embarazadas mayores de 30 años un 31% (9/29); observándose una desaparición del efecto edad (gráfico 5D).

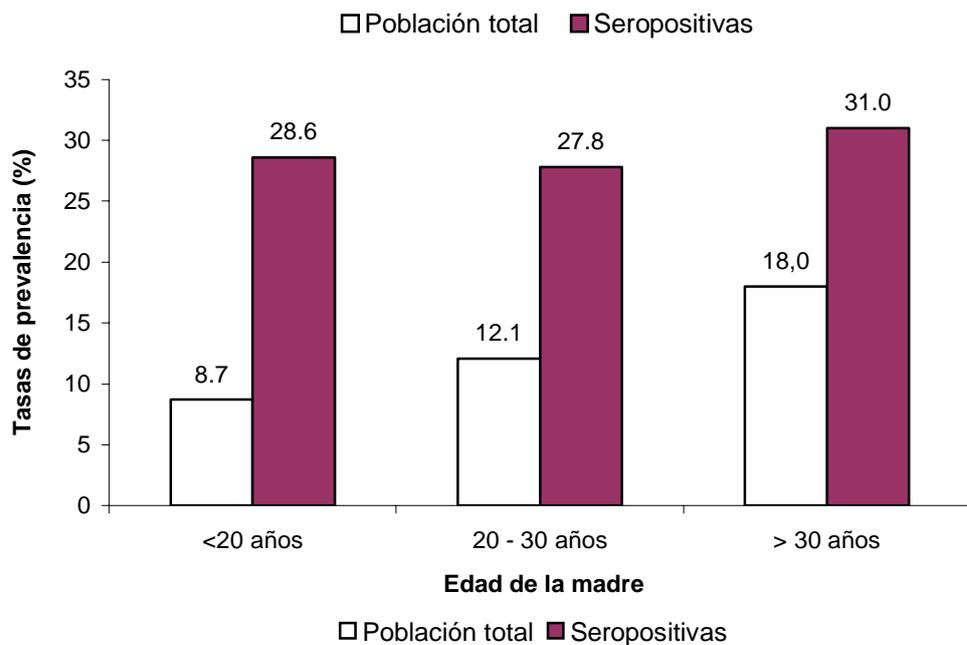
GRÁFICA 5: Distribución de las tasas de prevalencias para la parasitemia detectable en sangre periférica de *T. cruzi* en las gestantes según: A) el trimestre de gestación, B) número de gestaciones previas, C) paridad previa y D) la edad de la madre, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.



C)



D)



La media de la sumatoria de las densidades parasitarias para *T. cruzi* durante toda la gestación fue de 15.9 ± 14.3 con un rango de 5 a 70 parásitos/ml. La media de tubos de microhematocritos positivos fue de 1.8 (con un rango de 1 a 4 tubos positivos por control prenatal) y un rango de 1 a 5 controles prenatales durante toda la gestación en los cuales se detectó parasitemia circulante para *T. cruzi* en sangre periférica.

La detección de parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica en las gestantes fue intermitente. Una vez detectada la parasitemia en sangre periférica, no en todos los casos, era nuevamente identificada en cada control prenatal, observándose en algunos casos fluctuaciones en las cargas parasitarias a través de los controles prenatales (anexo 2).

Se estableció que las gestantes con una serología positiva para la enfermedad de Chagas en fase crónica presentaron un riesgo 60 veces mayor de presentar parasitemia detectable para el *T. cruzi* que las gestantes con serología negativa ($p = <0.001$) (tabla 29).

Los antecedentes sociodemográficos de las gestantes no establecieron asociaciones con la presencia de parasitemia para *T.cruzi* detectable en sangre periférica en las embarazadas seroreactivas para la enfermedad de Chagas ($p>0.05$).

TABLA 29: Asociación entre la presencia de *T. cruzi* detectable en la gestante y la serología para la enfermedad de Chagas en la madre, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>T. cruzi</i> detectable en madre seropositiva			
Serología para	com parasitemia	Sin parasitemia	RR
Chagas	N	N	(IC 95%)
Seropositiva	42 (28.6)	105	60.0
Seronegativa	1 (0.5)	209	(8.4 – 431.1)

Se estableció una relación significativa entre el hecho de habitar una vivienda de materiales precarios (Anexo 1, tabla A-3) y la presencia de parasitemia detectable en sangre periférica en las gestantes ($p = 0.03$). Las gestantes que habitan una vivienda con materiales precarios presentan el doble de riesgo de presentar *T. cruzi* detectable en sangre periférica que las gestantes con una vivienda sin materiales precarios (tabla 30).

TABLA 30: Asociación entre la presencia de *T. cruzi* detectable en la gestante y el tipo de vivienda en mujeres seroreactivas para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>T. cruzi</i> detectable en la madre seropositiva			
Vivienda	Con parasitemia	Sin parasitemia	RR
	N	N	(IC 95%)
Precaria	13 (46.4)	15	2.0
No precaria	28 (23.7)	90	(1.2 – 3.3)

Los episodios de paludismo que presentaron las gestantes antes del embarazo y el consumo de antimaláricos antes del embarazo actual fueron significativamente asociados a la parasitemia detectable en la gestante ($p<0.05$). Pero en el análisis estratificado según la seroreactividad para la enfermedad de Chagas no se estableció ninguna asociación para estos dos grupos.

Se determinó una relación débil entre la condición de ser primigestante y la presencia de *T. cruzi* detectable en la mujer embarazada ($p = 0.06$). Otros antecedentes ginecológicos y obstétricos no establecieron ninguna relación con la parasitemia para *T. cruzi* (tabla 31).

TABLA 31: Asociación entre la presencia de *T. cruzi* detectable en la mujer embarazada y las gestaciones previas en mujeres seroreactivas para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>T. cruzi</i> detectable en la madre seropositiva			
Gestaciones previas	Con parasitemia	Sin parasitemia	RR
	N	N	(IC 95%)
Primigesta	18 (40.0)	27	1.7
Multigesta	24 (23.5)	78	(1.03 – 2.8)

Se relacionó el antecedente de frecuencias de óbitos en anteriores embarazos con la presencia de parasitemia circulante para *T. cruzi* en la gestante durante el segundo trimestre de embarazo, con una frecuencia siete veces mayor en comparación con las gestantes sin ese antecedente (tabla 32). No se observó una asociación de este antecedente con la parasitemia en el primer y tercer trimestre de embarazo ($p > 0.05$).

TABLA 32: Asociación entre la presencia de *T. cruzi* detectable en la mujer en el 2do trimestre de embarazo y el antecedente de óbitos previos, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>T. cruzi</i> detectable en la madre en el 2do trimestre de gestación			
Óbitos anteriores	Con parasitemia	Sin parasitemia	RR
	N	N	(IC 95%)
Presentes	2 (28.6)	5	6.8
Ausentes	9 (4.2)	204	(1.8 – 25.9)

Se estimó y comparó las medias de las variables de la madre a partir de la presencia y ausencia de parasitemia detectable en sangre periférica, observándose diferencias en ambas poblaciones solamente según el tiempo de residencia en el municipio y el número de controles prenatales (tabla 33).

TABLA 33: Factores de las gestantes relacionados con la parasitemia detectable en sangre periférica de *T. cruzi* en las madres con serología positiva para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Mediciones	<i>T. cruzi</i> detectable en la madre		P
	Presente (medias y DS)	Ausente (medias y DS)	
Años de residencia	8.5 ± 8.5	5.3 ± 7.0	0.01
Número de controles prenatales	5.0 ± 1.2	4.2 ± 1.7	0.003

Ref: valor p para la prueba t de Student para muestras independientes

Se establecieron tres estatus en las gestantes según la serología y parasitología para *T. cruzi*, en el primero se encontraban las gestantes seronegativas y sin parasitemia detectable para *T. cruzi*; en el segundo grupo las gestantes seropositivas para la enfermedad de Chagas pero

sin parasitemia para *T. cruzi*; el tercer grupo fueron las gestantes seropositivas y con parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica (tabla 34). La gestante con parasitemia para *T. cruzi* positiva pero con serología negativa fue incorporada al tercer grupo, bajo el criterio de que posteriormente presentará serología positiva para la enfermedad de Chagas.

TABLA 34: Asociación del estatus serológico y parasitológico para *T. cruzi* materno con algunas características maternas y neonatales, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Factores</i>	<i>Gestante S-P-</i> (<i>N=209</i>)	<i>Gestante S+P-</i> (<i>N=105</i>)	<i>Gestante S+P+</i> (<i>N=43</i>)	<i>P</i>
Área rural	14.4% (30/209)	14.4% (15/104)	16.7% (7/42)	0.92
Edad <24 años	60.8% (127/209)	44.8% (47/105)	41.9% (18/43)	0.007
Primigestantes	36.4% (76/209)	25.7% (27/105)	41.9% (18/43)	0.08
MHTO cordón positivo	0% (0/209)	0.9% (1/106)	14.3% (6/42)	< 0.001

Ref: MHTO: microhematocrito de muestra sanguínea del cordón umbilical (niño con enfermedad de Chagas congénita); 2do: segundo; S-P-: seronegativa y parasitológicamente negativa; S+P-: seropositiva y parasitológicamente negativa; S+ P+: seropositiva y parasitológicamente positiva; * durante toda su gestación

Aparentemente la gestantes jóvenes tienen una mayor tendencia a presentar seronegatividad y ausencia de parasitemia para *T. cruzi* ($p = 0.007$). Solo un 1% de las gestantes seroreactivas pero sin parasitemia detectable en el embarazo transmiten la enfermedad de Chagas congénita, encontrándose los casos en mayor proporción en la gestantes seroreactivas y parasitémicas ($p < 0.001$). Las primigestantes seroreactivas presentan una mayor proporción de parasitemia para *T. cruzi* en el transcurso de su embarazo de manera casi significativa ($p = 0.08$).

4.6.2.1 Análisis multivariado

El análisis se restringió al grupo de gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas, las variables asociadas a parasitemia por *T. cruzi* durante la gestación en el análisis univariado fueron:

- presencia de parasitemia en sangre periférica para *P. vivax* en la gestante en el segundo trimestre de gestación (1:positivo, 0:negativo);
- presencia de parasitemia en sangre periférica para *P. vivax* en la gestante en el tercer trimestre de gestación (1:positivo, 0:negativo);
- edad de las gestantes (1: ≥ 24 años, 0:<24 años);
- años de residencia en el municipio (1: ≥ 6 años, 0:<6 años);
- antecedente de uso de mosquitero (1: si, 0: no);

- antecedente de rociado de la vivienda (1: si, 0: no);
- área de morada (1:rural, 0:urbano);
- vivienda precaria (1:precaria, 0: no precaria);
- antecedente de gestaciones previas (1: primigesta, 0: multigesta);
- origen de la gestante (1: en el municipio; 0: fuera del municipio);
- número de controles prenatales (cuantitativa).

TABLA 35: Analisis univariado mediante regresión logistica de los factores de riesgo asociados a la parasitemia por *T. cruzi* durante la gestación, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Variables</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>	<i>N</i>
Parasitemia para <i>P.vivax</i> en el 2º trimestre de gestación	4.7	1.3-17.0	0.02	132
Parasitemia para <i>P.vivax</i> en el 3º trimestre de gestación	0.7	0.2-2.4	0.61	146
Edad ≥24 años	1.1	0.5-2.2	0.76	147
Residencia en el municipio ≥6 años	1.8	0.9-3.9	0.09	146
Antecedente de uso de mosquitero	1.2	0.5-2.7	0.70	354
Antecedente de rociado de la vivienda	0.9	0.4-2.2	0.88	132
Area rural de morada	1.2	0.5-3.3	0.69	145
Vivienda precaria	2.8	1.2-6.6	0.02	146
Primigesta	2.2	1.03-4.6	0.04	148
Origen da la gestante	1.4	0.6-3.3	0.41	147
Número de controles prenatales	1.4	1.1- 1.8	0.006	147

En este modelo se pudo determinar que en el grupo de las mujeres seroreactivas para la enfermedad de Chagas, haber presentado infecciones palúdicas en el segundo trimestre de gestación y habitar una vivienda precaria son factores de riesgo para presentar parasitemia por *T. cruzi* detectable en sangre periférica durante el embarazo. Sin embargo también se observó que ser primigesta presenta valores p límites para presentar una asociación con esta condición (tabla 36). Tambien se observa una asociación altamente significativa entre el hecho de presentar un mayor numero de controles prenatales y la presencia de parasitemia por *T. cruzi*.

Consideraríamos la posibilidad de que las mujeres primigestas que son más jóvenes son mas controladas (por el hecho de encontrarse en el grupo de alto riesgo obstétrico) y por lo tanto tendrian un mayor numero de microhematocritos realizados y un incremento en la probabilidad de detectar la parasitemia.

TABLA 36: Factores de riesgo asociados con la presencia de parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica de las embarazadas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Predictores</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Parasitemia para <i>P.vivax</i> en la madre en el 2do trimestre de gestación	5.4	(1.4 – 21.4)	0.02
Primigesta	2.4	(0.9 – 5.8)	0.06
Vivienda precaria	4.0	(1.3 – 11.7)	0.014
Controles prenatales	1.4	(1.03 – 1.9)	0.028
N: 113 LR chi2(3): 19.30	P del modelo: 0.13		

La prueba de Hosmer-Lemeshow no fue significativa (p=0.9), obteniéndose un modelo logístico adecuado.

4.6.3 CONSECUENCIAS EN EL NEONATO ASOCIADAS A *T. CRUZI* DETECTABLE EN SANGRE PERIFÉRICA DE LA MADRE

La parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica en las gestantes también fue considerada como un factor de riesgo para la presencia de eventos adversos en el neonato. Las anomalías físicas, la presencia de ictericia, la depresión vital determinada por el puntaje APGAR al primer y al quinto minuto de vida no fueron asociadas con la parasitemia detectable en la gestante (p>0.05). De igual manera no se encontraron diferencias en la edad gestacional y el peso al nacer de los neonatos conforme la parasitemia de sus madres.

4.6.4 ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA EN EL NEONATO

La enfermedad de Chagas congénita presenta una incidencia del 2.0% (7/359) y una tasa de transmisión congénita del 4.7% (7/141). Ningún neonato presentó parasitemia al mes de vida; todos los neonatos lo presentaron al nacimiento.

A excepción de una madre que no presentó parasitemia detectable para *T. cruzi* durante su embarazo, en todas las madres de los recién nacidos diagnosticados con enfermedad de Chagas congénita se constató laboratorialmente parasitemia para *T. cruzi* en algún momento de la gestación. Todos los niños congénitamente infectados se originaron de madres seropositivas para la enfermedad de Chagas.

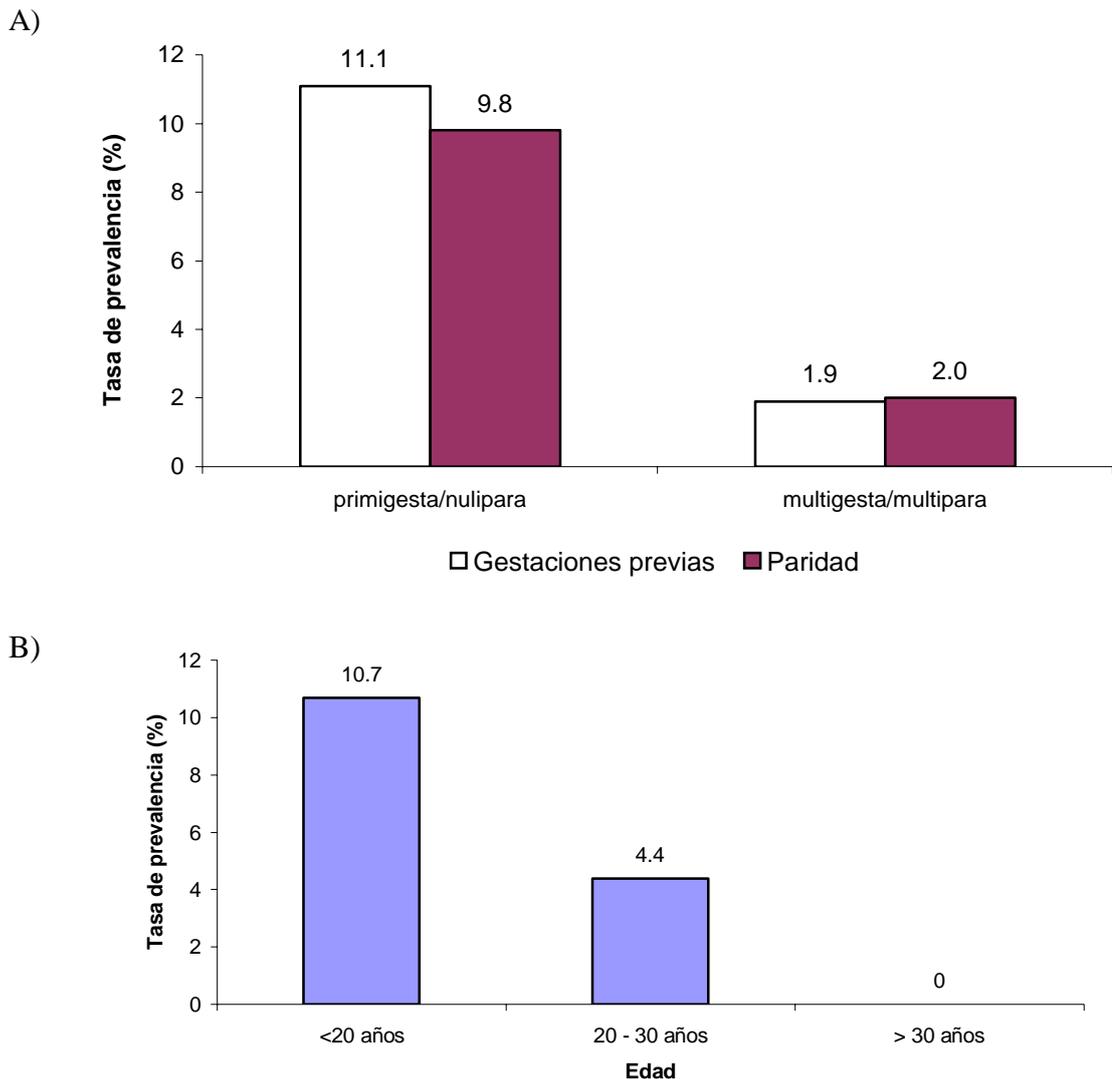
La media de la densidad parasitaria para *T.cruzi* en sangre de cordón fue de 140.7 ± 80.5 con un rango de 5 a 200 parásitos/ml, muy superior a la de sus madres. La media de tubos de microhematocritos positivos fue de 3.6 con un rango de 1 a 4 tubos positivos por muestra tomada.

En el grupo de madres seropositivas, la distribución de la tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas congénita según las gestaciones previas fue incrementada en las primigestas con un 11.1% (5/45) y un 1.9% (2/104) en las multigestas (gráfica 6A). En

relación con la paridad la mayor proporción se ubicó en el grupo de las nulíparas con un 9.8% (5/51), seguidas de las multíparas con un 2% (2/98) (gráfica 6A).

De la misma manera la distribución de las proporciones de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en neonatos según la edad de las progenitoras fue mayor en las mujeres menores a 20 años 10.7% (3/28), en la edad comprendida entre 20 a 30 años fue de 4.4% (4/90) y un 0% (0/30) en los neonatos de madres mayores de 30 años (gráfica 6B).

GRÁFICA 6: Distribución de las tasas de prevalencias de la enfermedad de Chagas congénita en neonatos según : A) las gestaciones previas y paridad B) la edad de las madres, en gestantes seroreactivas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.



No se estableció ninguna relación entre otras características sociodemográficas de las gestantes y la enfermedad de Chagas congénita ($p > 0.05$). Los antecedentes patológicos de la madre no presentaron asociaciones significativas con la enfermedad de Chagas congénita en sus neonatos ($p > 0.05$), al igual que los antecedentes ginecológicos y obstétricos a excepción de las gestaciones previas en las madres.

En la tabla 37 se presenta las estimaciones y comparaciones de las medias de las variables de la madre a partir de la presencia y ausencia de enfermedad de Chagas congénita en sus hijos, no evidenciándose diferencias significativas ($p>0.05$) en las medias, excepto el antecedente de óbitos en gestaciones anteriores.

TABLA 37: Comparación de las poblaciones de las gestantes seropositivas cuyos hijos pueden o no presentar la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Mediciones en la gestante	Enfermedad de Chagas congénita		P
	Presente (medias y DS)	Ausente (medias y DS)	
Años de residencia en el Mnc.	2.0 ± 2.8	6.3 ± 7.6	0.09
Edad de la madre	21.7 ± 5.1	25.5 ± 6.5	0.13
Gestaciones previas	0.7 ± 1.2	1.9 ± 2.1	0.15
Partos previos	1.5 ± 0.7	2.3 ± 1.9	0.95
Partos vaginales	2.0 ± 0.0	2.2 ± 2.0	0.82
Partos por cesárea	0.5 ± 0.7	0.1 ± 0.4	0.14
Hijos nacidos vivos	2.0 ± 1.4	2.2 ± 1.9	0.85
Antecedente de hijos nacidos muertos	1.0 ± 0.7	0.02 ± 0.1	<0.001*
Espacio intergenésico	2.0 ± 1.4	4.0 ± 3.1	0.36
Peso materno	50.0 ± 7.3	58.2 ± 12.2	0.18
Talla materna	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.47
Hemoglobina de la madre	13.8 ± 1.9	12.8 ± 1.7	0.16
Número de controles prenatales	4.6 ± 1.3	4.1 ± 1.6	0.80
$\Sigma\rho$ para <i>T. cruzi</i> parasitos/ml †	26.4 ± 22.3	3.5 ± 8.4	<0.001*
$\Sigma\rho$ para <i>P. vivax</i> ‡	30.8 ± 20.8	13.5 ± 11.7	0.004*

Ref: Valor p de la prueba t de Student; valor p* de la prueba no paramétrica de Mann Whitney; las sumatorias de densidades parasitarias fueron durante todo el embarazo; †: población de mujeres con parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica; ‡: población de mujeres con parasitemia para *P. vivax* cuantificable en gota gruesa.

Se pudo observar que los neonatos de madres primigestantes establecieron un riesgo 6 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Chagas congénita que los recién nacidos de madres multigestantes ($p= 0.03$).

En la tabla 39 se indican las estimaciones y comparaciones de las medias de las variables del neonato a partir de la presencia y ausencia de enfermedad de Chagas congénita, no se observó diferencias significativas ($p>0.05$) en las medias. Por lo tanto, la enfermedad de Chagas congénita parece constituir un factor de riesgo de hepatomegalia y esplenomegalia en el recién nacido.

TABLA 38: Asociación entre las gestaciones previas en las mujeres embarazadas seropositivas y la presencia de la enfermedad de Chagas congénita en sus neonatos, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>			
Gestaciones previas en la	Presente	Ausente	RR
Madre	N (%)	N	(IC 95%)
Primigesta	5 (11.1)	40	5.7
Multigesta	2 (1.9)	101	(1.2 – 28.4)

TABLA 39: Comparación de las características de los recién nacidos de madres seropositivas según presenten o no enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>			
Mediciones en el recién nacido	Presente	Ausente	P
	(medias y DS)	(medias y DS)	
APGAR 1er minuto	6.9 ± 0.7	6.7 ± 1.3	0.76
APGAR 5to minuto	9.1 ± 0.7	8.7 ± 1.5	0.41
Edad FARR	38.8 ± 1.6	39.6 ± 1.4	0.12
Peso al nacer	3172.9 ± 449.7	3410.5 ± 616.9	0.32
Talla al nacer	48.9 ± 2.5	49.8 ± 4.2	0.54
Perímetro cefálico	33.8 ± 1.6	34.3 ± 2.9	0.66
Temperatura	36.5 ± 0.8	36.6 ± 0.8	0.88
Frecuencia cardiaca	136.8 ± 10.6	132.5 ± 14.6	0.44
Hemoglobina del cordón	16.5 ± 2.5	15.7 ± 2.1	0.34
Hepatomegalia	57.1%	7.9%	<0.001
Esplenomegalia	42.9%	1.4%	<0.001

Ref: Valor p de la prueba t de Student.

La parasitemia detectable para *T.cruzi* en la gestante durante su gestación es un factor de riesgo asociado fuertemente a la enfermedad de Chagas congénita. El riesgo de sufrir enfermedad de Chagas congénita es 15 veces mayor en neonatos de madres seropositivas que presentaron parasitemia detectable para *T. cruzi* durante la gestación que en las no expuestas a ese factor (p de Fisher = 0.003).

Estratificando esta asociación entre la parasitemia detectable en la gestante según los trimestres de gestación y la enfermedad de Chagas, se determinó que esta relación se establece con significación en los dos últimos trimestres de gestación, y no así en el primer trimestre de gestación (p de Fisher = 0.9).

TABLA 40: Asociación entre *T. cruzi* detectable en sangre periférica en la gestante seropositiva y la presencia de la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>			
<i>T. cruzi</i> detectable en la madre	Presente	Ausente	RR
	N	N	(IC 95%)
Con parasitemia	6 (14.3)	36	15.1
Sin parasitemia	1 (0.9)	105	(1.9 – 122.0)

Se observó que la parasitemia para *T. cruzi* en la madre presente en el segundo trimestre de gestación es un factor de riesgo que incrementa 11 veces más la posibilidad de que el neonato nazca con la enfermedad de Chagas congénita ($p = 0.006$) (tabla 41).

TABLA 41: Asociación entre la parasitemia de *T. cruzi* en el segundo trimestre de gestación en la gestante seropositiva y la presencia de la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>			
<i>T. cruzi</i> detectable en el	Presente	Ausente	RR
2do trimestre	N (%)	N	(IC 95%)
Con parasitemia	4 (19.0)	17	10.6
Sin parasitemia	2 (1.8)	109	(2.1 – 54.1)

Los neonatos de madres que presentaron parasitemia detectable para *T. cruzi* en el tercer trimestre de gestación, presentan un riesgo 18 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Chagas congénita ($p = 0.001$) (tabla 42).

TABLA 42: Asociación entre la parasitemia de *T. cruzi* en el tercer trimestre de gestación en la gestante seropositiva y la presencia de la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>			
<i>T. cruzi</i> detectable en el	Presente	Ausente	RR
3er trimestre	N (%)	N	(IC 95%)
Con parasitemia	6 (16.2)	31	17.7
Sin parasitemia	1 (0.9)	108	(2.2 – 142.0)

Se comparó niveles sucesivos de exposición a partir del número de microhematocritos realizados durante cada control prenatal en toda la gestación, estableciéndose una tendencia lineal significativa entre el número de pruebas laboratoriales positivas y la enfermedad de Chagas congénita ($p < 0.001$) (tabla 43).

TABLA 43: Tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas según el número de pruebas laboratoriales positivas para la detección de *T. cruzi* en gestantes seroreactivas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>No. De pruebas laboratoriales positivas durante la gestación</i>	<i>Tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas</i>	
	Positivo N (%)	Negativo N
0	1 (0.9)	105
1	1 (5.0)	19
2	2 (16.7)	10
3+	3 (30.0)	7
Chi2 tendencia lineal:	20.1	P < 0.001

4.6.4.1 Seguimiento y tratamiento a los recién nacidos congénitamente infectados para *T. cruzi*

En los meses posteriores al parto se realizó el seguimiento respectivo a los 7 niños diagnosticados con enfermedad de Chagas congénita al momento del nacimiento. Cinco de los neonatos, recibieron y culminaron el tratamiento respectivo y 2 madres rechazaron administrar el medicamento y descontinuaron el seguimiento de sus hijos (tabla 44).

TABLA 44: Seguimiento de los niños con enfermedad de Chagas congénita diagnosticada al momento del nacimiento, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Seguimiento después del nacimiento</i>	<i>1er niño (49)</i>	<i>2do niño (242)</i>	<i>3er niño (266)</i>	<i>4to niño (291)</i>	<i>5to niño (525)</i>
1er control:	1er mes	1er mes	1er mes	1er mes	1er mes
Microhematocrito	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Hallazgos clínicos	Ninguno	Hepatomegalia	Ictericia	Hepatomegalia	Alza térmica
Tratamiento	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
2do control:	2do mes	2do mes	4to mes	2do mes	2do mes
Microhematocrito	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Hallazgos clínicos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Hepatomegalia	Ninguno
Tratamiento	Completado	Completado	Completado	En curso	Completado
3er control :	12avo mes	8avo mes	8avo mes	4to mes	
Microhematocrito	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	
Hallazgos clínicos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	
Tratamiento	Completado	Completado	Completado	Completado	

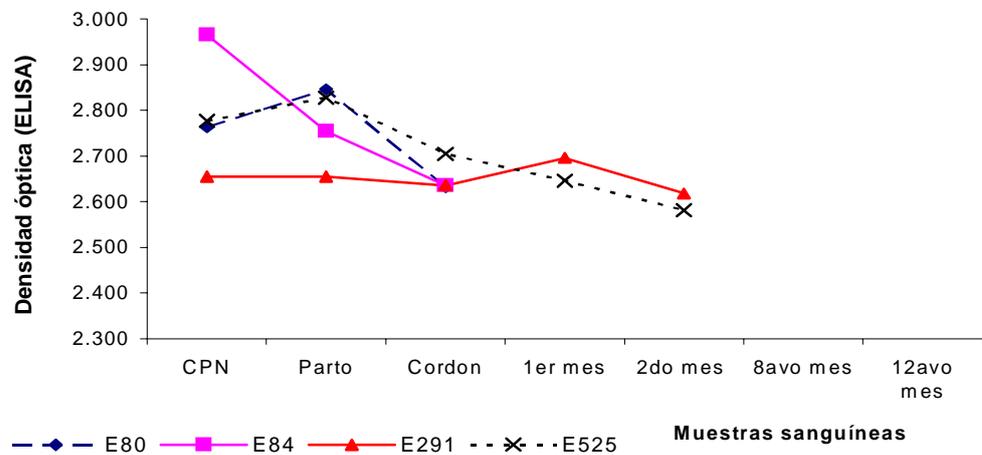
(): Código del niño

Finalizado el tratamiento y, comprobado la remisión de los signos clínicos por el médico pediatra, las pruebas parasitológicas fueron negativas. En el cuarto niño, se prolongó su tratamiento hasta la remisión de su clínica por completo (hepatomegalia) según criterio del pediatra de turno. No se reportó ningún caso de intolerancia al medicamento, tampoco abandonos una vez iniciado el tratamiento.

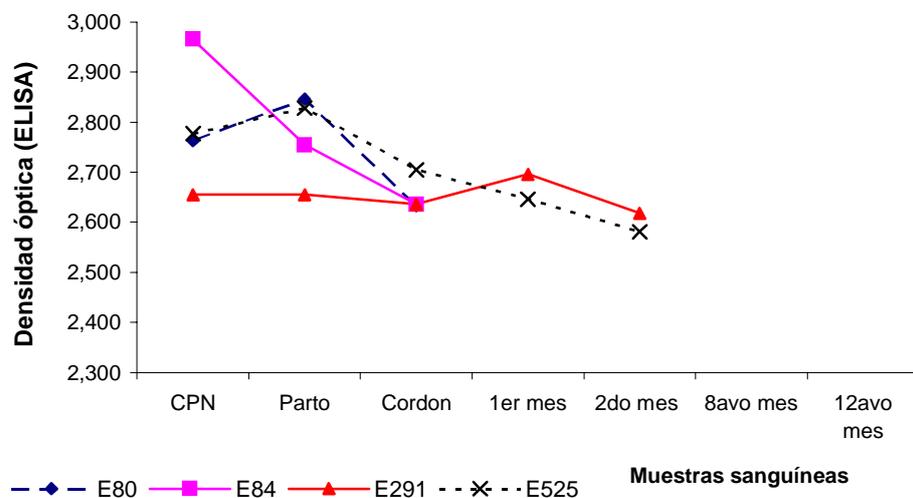
En la gráfica 7 podemos observar como la cinética de los anticuerpos para la enfermedad de Chagas en muestras obtenidas en los controles postratamiento que se realizaban en los niños fue disminuyendo.

GRÁFICA 7: Seguimiento de la densidad óptica de la tasa de anticuerpos IgG para *T.cruzi* en la población de recién nacidos con enfermedad de Chagas congénita: A) muestras sanguíneas códigos E49, E242, E266; B) muestras sanguíneas códigos E80, E84, E291, E525, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

A)



B)



4.7 CO-INFECCIONES POR PLASMODIUM VIVAX - TRYPANOSOMA CRUZI

Se determinó una tasa de prevalencia de 7.6% (27/357) para la presencia de co-infecciones dadas por *Plasmodium vivax* y *Trypanosoma cruzi* en las madres (seropositividad para la enfermedad de Chagas e infección palúdica durante la gestación) y una tasa de prevalencia de 2.8% (10/357) en el caso de parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica e infección palúdica durante la gestación.

Ambas tasas fueron superiores a las previstas (tabla 45), que fueron calculadas considerando:

- la tasa de prevalencia de *P. vivax*: 11.5% (41/357),
- la tasa de prevalencia de seroreactividad para la enfermedad de Chagas: 41.5% (148/357),
- la tasa de prevalencia de parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica: 12.0% (43/357),
- la tasa de prevalencia de parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica en el grupo de madres seroreactivas: 29.1% (43/148),
- la tasa de prevalencia de *P. vivax* en el grupo de gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas: 29.1%.

Cuando se restringe el cálculo de proporciones de la segunda coinfección al grupo de gestantes seroreactivas, no se encuentra diferencia entre las proporciones observadas e esperadas (tabla 45).

TABLA 45: Comparación entre las proporciones observadas y esperadas de las coinfecciones para *T. cruzi* y *P. vivax* en las gestantes, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

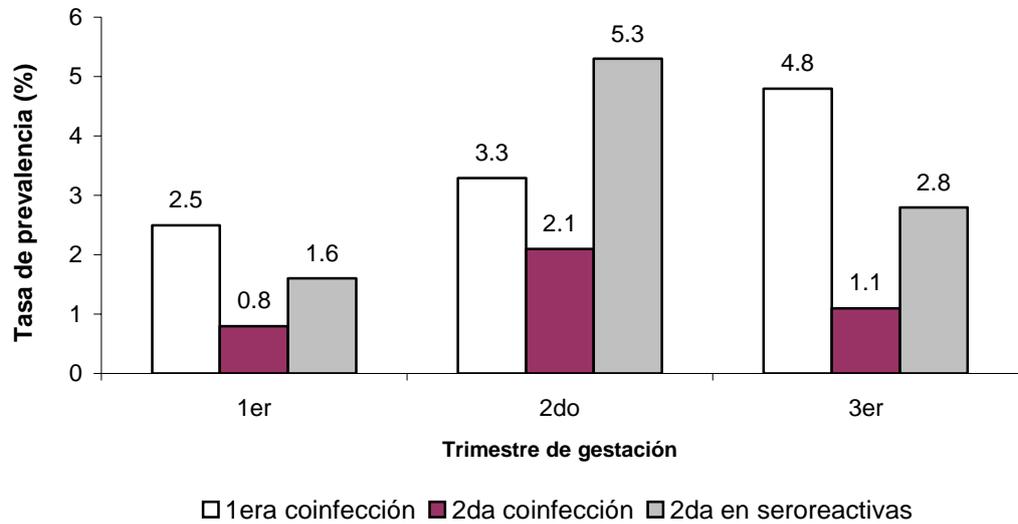
<i>Coinfección</i>	<i>Proporción observada</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Proporción esperada</i>
Malaria/seropositividad	7.6% (27/357)	(5.1 – 10.9)	4.7% (17/357)
Malaria/parasitemia para <i>T. cruzi</i>	2.8% (10/357)	(1.4 – 5.3)	1.4% (5/357)
Malaria/parasitemia para <i>T. cruzi</i> *	6.8% (10/148)	(3.3 – 12.1)	5.3% (8/148)

Ref: * en población de gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas

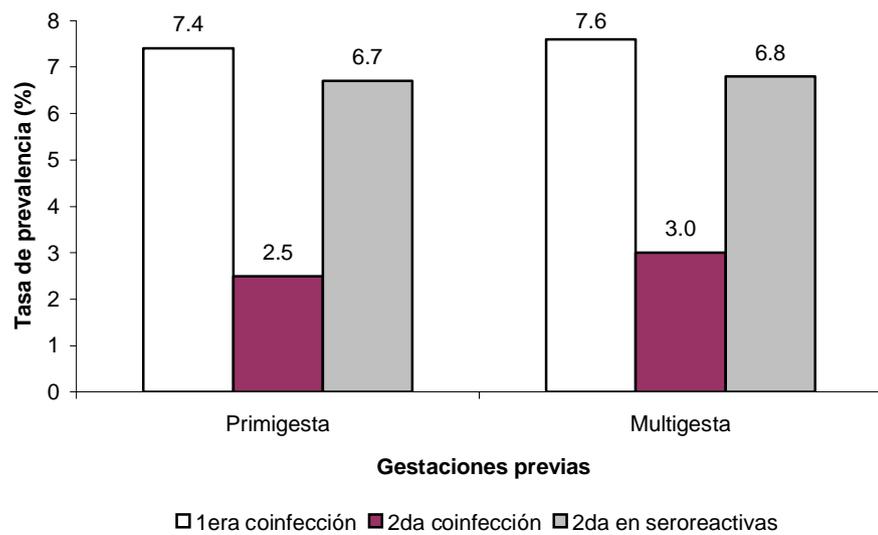
En el gráfico 8A, la distribución de la primera coinfección dada por *P. vivax* y *T. cruzi* en las madres (seropositividad para la enfermedad de Chagas e infección palúdica durante la gestación) varía según el trimestre de gestación, estableciéndose una mayor proporción en el tercer trimestre con un 4.8% (17/355), seguida del segundo trimestre con un 3.3% (11/335) y finalmente el primer trimestre con 2.5% (3/121).

GRÁFICA 8: Distribución de las tasas de prevalencias para las coinfecciones por *T. cruzi* y *P. vivax* en las gestantes según: A) trimestre de gestación, B) gestaciones previas, C) paridad previa, D) edad de la madre, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

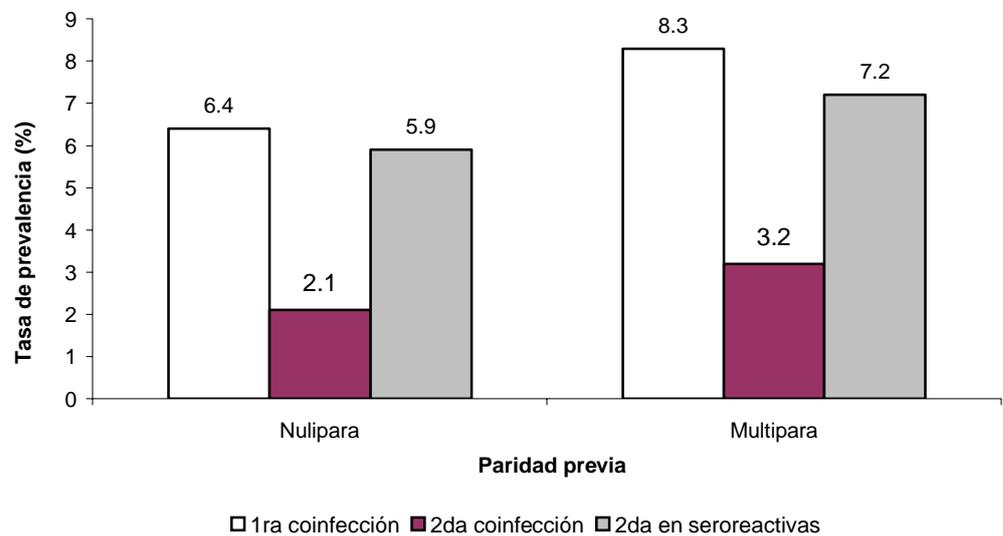
A)



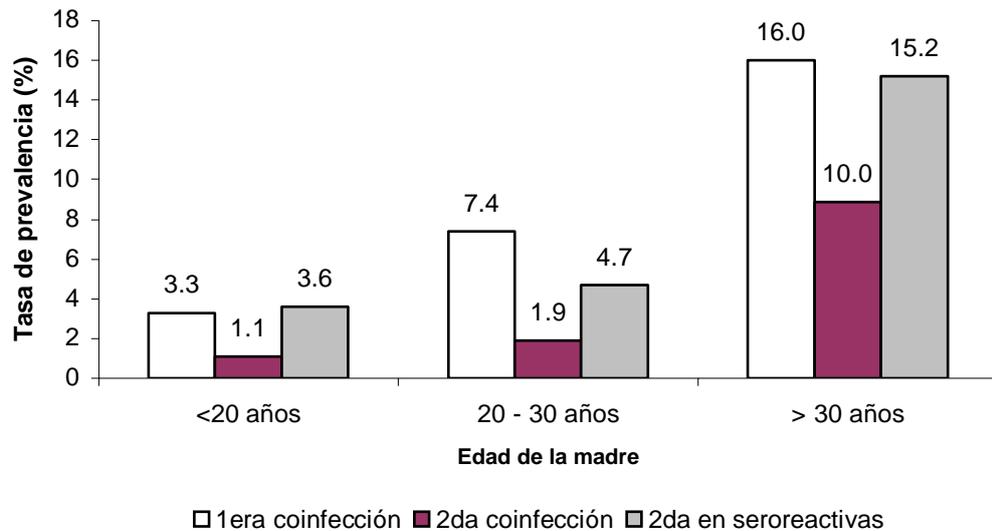
B)



C)



D)



También se determinó para la segunda coinfección (parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica e infección palúdica durante la gestación) una frecuencia relativa del 1.1% (4/355) en el tercer trimestre, un 2.1% (7/335) en el segundo trimestre, y un 0.8% (1/121) en el tercer trimestre de gestación.

Al limitar el estudio de la segunda infección en la población de gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas, se observó que las tasas de la segunda coinfección se duplican, presentando el primer trimestre de gestación una proporción del 1.6% (1/62), el segundo trimestre 5.3% (7/131) y el tercer trimestre una proporción del 2.8% (4/145) (gráfica 8A).

Según el antecedente de gestaciones previas se observó las siguientes proporciones de la primera coinfección (seropositividad para la enfermedad de Chagas e infección palúdica), 7.6% (18/236) en las multigestantes y 7.4% (9/121) en las primigestantes (gráfica 8B).

Para la segunda coinfección (parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica e infección palúdica) las frecuencias relativas fueron de 3.0% (7/236) en las multigestantes y 2.5% (3/121) en las primigestantes (gráfica 8B).

Estableciéndose en el grupo de madres seroreactivas para la enfermedad de chagas, para la segunda coinfección una tasa de 6.7% (3/45) en las primigestas y una tasa de 6.8% (7/103) en las multigestantes (gráfica 8B).

Según la paridad de las gestantes, se determinó las tasas de prevalencia para las coinfecciones, observándose para la primera coinfección un 8.3% (18/216) en las múltiparas y un 6.4% (9/141) en las nulíparas.

En la segunda coinfección se presentó un 3.2% (7/216) en las múltiparas y un 2.1% (3/141) en las nulíparas (gráfica 8C). En el grupo de las seropositivas se determinó que esta segunda coinfección se incrementa a 7.2% (7/97) en las múltiparas y a un 5.9% (3/51) en las nulíparas.

En el gráfico 8D, la coinfección dada por seropositividad para la enfermedad de Chagas e infección palúdica durante la gestación, presentó una mayor proporción en el grupo de gestantes con una edad superior a los 30 años 16.0% (8/50), seguida por las gestantes con una edad comprendida entre 20 a 30 años 7.4% (16/215) y finalmente una proporción de 3.3% (3/92) en las mujeres con una edad menor a 20 años.

Para la coinfección dada por parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica e infección palúdica durante la gestación, el mayor porcentaje se observó para las gestantes de edad mayor a los 30 años con un 10.0% (5/50), en las embarazadas comprendidas entre 20 y 30 años se presentó un 1.9% (4/215) y en el grupo de las gestantes con menos de 20 años un 1.1% (1/92).

Las tasas de la segunda coinfección en la población de gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas, indican también según la edad un incremento en sus valores. En las mujeres menores de 20 años fue de 3.6% (1/28), en el grupo de gestantes entre 20 y 30 años fue de 4.7% (4/86) y en el grupo de mujeres embarazadas con una edad mayor a 30 años fue de 15.2% (5/33).

No se encontraron relaciones entre los factores sociodemográficos, antecedentes patológicos, antecedentes ginecológicos y obstétricos con la presencia de coinfecciones en la gestación ($p > 0.05$).

4.7.1 FACTORES DE LAS GESTANTES ASOCIADOS A LAS COINFECCIONES PARA *P. VIVAX* Y *T. CRUZI*

Se estableció una asociación significativa entre la edad de las gestantes y la coinfección por *P. vivax* y *T. cruzi* (seropositividad para Chagas/malaria), encontrándose que las gestantes con una edad mayor a 24 años, presentan una distribución cuatro veces mayor de coinfecciones por estos agentes que las mujeres menores de 24 años ($p = 0.001$) (tabla 46).

TABLA 46: Asociación entre la edad de la gestante y las co-infecciones por *P. vivax* y *T. cruzi* (seropositividad para Chagas/ malaria), Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Iera Coinfección en gestantes</i>			
Edad	Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
≥ 24 años	21 (12.7)	144	4.5
< 24 años	6 (3.1)	186	(1.7 – 12.8)

La asociación entre años de residencia en el municipio y las coinfecciones por *P. vivax* y *T. cruzi* (seropositividad para Chagas/malaria) fue significativa. Las gestantes con una residencia superior a los seis años presentan un riesgo dos veces mayor de presentar esta coinfección que las gestantes con una residencia inferior a los 6 años ($p = 0.04$) (tabla 47).

TABLA 47: Asociación entre los años de residencia de las gestantes en el municipio y las co-infecciones por *P. vivax* y *T. cruzi* (seropositividad para Chagas/ malaria), Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Iera Co-infección en gestantes</i>			
Años de residencia	Presente	Ausente	RR
	N (%)	N	(IC 95%)
≥ 6 años	15 (11.9)	111	2.5
< 6 años	12 (5.2)	219	(1.1- 5.)

Consecuencias de la infección palúdica en la embarazada. Se determinó una asociación positiva significativa entre la presencia de seropositividad para la enfermedad de Chagas en las gestantes y las infecciones palúdicas. Las infecciones palúdicas fueron casi tres veces más frecuentes en gestantes seropositivas ($p = 0.001$) (tabla 48).

Las gestantes con parasitemia positiva para *P. vivax* durante su embarazo presentan un incremento dos veces mayor de presentar parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica durante su embarazo que las gestantes sin paludismo en el embarazo ($p = 0.02$) (tabla 49).

TABLA 48: Asociación entre la enfermedad de Chagas en la gestante y las infecciones palúdicas durante el embarazo, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Infecciones palúdicas en la gestación actual</i>			
Serología para la enfermedad de Chagas	Presentes	Ausentes	RR
	N (%)	N	(IC 95%)
Seropositiva	27 (18.4)	120	2.8
Seronegativa	14 (6.7)	196	(1.5 – 5.1)

TABLA 49: Asociación entre la parasitemia para *T. cruzi* y la infección palúdica durante el embarazo, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

T. cruzi detectable en la gestante			
Paludismo en la madre	Presente	Ausente	RR
	N (%)	N	(IC 95%)
Presente	10 (24.4)	31	2.3
Ausente	33 (10.4)	283	(1.2 – 4.4)

Se determinó que de manera independiente la presencia de las infecciones palúdicas durante el primer y tercer trimestre de gestación no se asocia a una posterior detección en la gestante de parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica ($p > 0.05$).

No ocurre lo mismo con las infecciones palúdicas del segundo trimestre de gestación que incrementan la frecuencia de la parasitemia para *T. cruzi* 5 veces más en el tercer trimestre de gestación en este grupo, en comparación con las gestantes sin infecciones palúdicas en el segundo trimestre de gestación ($p = 0.005$).

TABLA 50: Asociación entre la parasitemia para *T. cruzi* en el tercer trimestre y la infección palúdica durante el segundo trimestre de gestación, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>T. cruzi</i> detectable en el 3er trimestre de gestación			
Paludismo en la madre en el 2do trimestre de gestación	Presente	Ausente	RR (IC 95%)
Presente	N (%) 7 (43.8)	N 9	4.8
Ausente	29 (9.1)	288	(2.5 – 9.2)

Las gestantes con infecciones palúdicas se encuentran con mayor frecuencia en el grupo de las seropositivas y con parasitemia detectable para la enfermedad de Chagas ($p = 0.001$). La misma tendencia se observa al relacionar significativamente los episodios de paludismo durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo con la seropositividad y parasitemia detectable en las gestantes ($p < 0.001$ y $p = 0.04$ respectivamente). La tabla 51 muestra relaciones entre la presencia de paludismo en la gestante y la enfermedad de Chagas. Nuestra investigación no ha sido diseñada para distinguir entre verdaderas interacciones entre estas dos enfermedades y niveles de exposición comunes para las dos entidades.

TABLA 51: Asociación del estatus serológico y parasitológico para *T. cruzi* materno con el paludismo gestacional, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

	<i>Estatus de la gestante</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>p</i>
Paludismo en la madre *	S-P-	6.7% (14/209)	1.0	-
	S+P-	16.2% (17/105)	2.7 (1.3-5.7)	0.010
	S+P+	23.3% (10/43)	4.2 (1.7-10.3)	0.002
Paludismo 1er trimestre	S-P-	5.2% (3/58)	-	-
	S+P-	4.3% (2/47)	-	-
	S+P+	6.3% (1/16)	-	-
Paludismo 2do trimestre	S-P-	2.5% (5/203)	1.0	-
	S+P-	4.4% (4/91)	1.8 (0.5-6.9)	0.38
	S+P+	17.1% (7/41)	8.1 (2.4-21.2)	0.001
Paludismo 3er trimestre	S-P-	4.8% (10/209)	1.0	-
	S+P-	12.6% (13/103)	2.9 (1.2-6.8)	0.016
	S+P+	9.3% (4/43)	2.0 (0.6-6.8)	0.25

Ref: S-P-: seronegativa y parasitológicamente negativa; S+P-: seropositiva y parasitológicamente negativa; S+ P+: seropositiva y parasitológicamente positiva; * durante toda su gestación; OR y valor p calculados mediante regresión logística.

4.7.2 CONSECUENCIAS DE LOS NEONATOS ASOCIADAS A LAS COINFECCIONES PARA *P. VIVAX* Y *T. CRUZI*

No se estableció relaciones entre la presencia de coinfecciones para *P. vivax* y *T. cruzi* en las gestantes en el primer y tercer trimestre de gestación con la enfermedad de Chagas congénita en el neonato ($p > 0.05$).

Los neonatos de madres que cursaron coinfecciones (seropositividad para la enfermedad de Chagas y paludismo) durante el segundo trimestre de su gestación presentaron un riesgo 15 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Chagas congénita, que los neonatos de madres sin coinfección en ese trimestre del embarazo (p de Fisher = 0.01).

En los neonatos de madres que cursaron coinfecciones (parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica y paludismo) durante el segundo trimestre de su gestación el riesgo de presentar la enfermedad de Chagas congénita fue 22 veces más frecuente que en los neonatos de madres sin esta coinfección en ese trimestre del embarazo (p de Fisher = 0.05).

TABLA 52: Asociación entre la presencia de coinfecciones por *P. vivax* y *T. cruzi* en la gestante en el segundo trimestre de gestación y la enfermedad de Chagas congénita en su neonato, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Coinfecciones en el 2do Trimestre		<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>		
		Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
Seropositividad / paludismo	Presente	2 (18.2)	9	14.8
	Ausente	4 (1.2)	322	(3.0 – 72.5)
Parasitemia / paludismo	Presente	1 (33.3)	2	22.3
	Ausente	5 (1.5)	329	(3.6 – 137.6)

Al valorar el rol de la infección palúdica sin distinción por trimestre de gestación en la gestante sobre la tasa de enfermedad de Chagas congénita se observó que no existe asociación entre estos dos factores como se detalla en la tabla 53 (p de Fisher = 0.18).

TABLA 53: Asociación entre la infección palúdica en la gestante y la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Infección palúdica en la Madre		<i>Enfermedad de Chagas congénita</i>		
		Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
Presente	2 (4.9)	39	3.1	
Ausente	5 (1.6)	313	(0.6 – 15.5)	

Al relacionar la distribución de las infecciones palúdicas en la mujer según el trimestre de gestación (tabla 54) se observó una asociación significativa entre las infecciones en el segundo trimestre y la enfermedad de Chagas congénita en el recién nacido (p de Fisher = 0.028).

TABLA 54: Asociación entre la infección palúdica por trimestre de gestación y la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Factores		<i>Microhematocrito del cordón umbilical</i>		
		Positivo N (%)	Negativo N	p de Fisher
Paludismo 1er trimestre	Presente	0 (0.0%)	6	0.95
	Ausente	1 (0.9%)	115	
Paludismo 2do trimestre	Presente	2 (12.5%)	14	0.03
	Ausente	4 (1.2%)	317	
Paludismo 3er trimestre	Presente	0 (0.0%)	27	0.57
	Ausente	7 (2.1%)	323	

Los neonatos de gestantes que habían presentado infecciones palúdicas durante el segundo trimestre de gestación presentaron un riesgo 10 veces mayor de desarrollar la enfermedad de Chagas congénita (IC 95% 1.9 – 50.8). No se estableció asociación entre las infecciones palúdicas del primer trimestre y del tercer trimestre de gestación con la transmisión vertical del *T. cruzi* al recién nacido ($p > 0.05$).

Se comparó niveles sucesivos de exposición a infecciones palúdicas a partir del número de exámenes positivos diagnosticados laboratorialmente durante cada control prenatal en toda la gestación sobre el riesgo de enfermedad de Chagas congénita, no se determinó una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.3$ del Chi2 de tendencia lineal).

TABLA 55: Asociación entre el nivel de detección de parasitemia para *P. vivax* en las gestantes y la enfermedad de Chagas congénita, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

No. de pruebas laboratoriales positivas para <i>P. vivax</i>	Microhemacrito de cordón	
	Positivo N (%)	Negativo N
0	5 (1.6%)	313
1	1 (3.7%)	26
2+	1 (7.1%)	13
Chi2 de tendencia lineal	2.64	P = 0.30

4.8 ASPECTOS ASOCIADOS A LA HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA EN EL NEONATO

4.8.1 HEPATOMEGALIA EN EL NEONATO

Los neonatos de madres con episodios de paludismo durante el embarazo presentaron hepatomegalia 6 veces más frecuentemente que los de madres sin paludismo durante la gestación (p de Fisher < 0.001) (tabla 56).

Se estableció una asociación entre la seroreactividad para la enfermedad de Chagas en la gestante y la presencia de hepatomegalia en el neonato (p = 0.001). Los neonatos de madres con seropositividad a la enfermedad de Chagas durante su embarazo presentan hepatomegalia al momento de nacer con una frecuencia 5 veces mayor que los neonatos de gestantes seronegativas (tabla 56).

Los neonatos de las gestantes que presentaron *T. cruzi* detectable en sangre periférica tuvieron hepatomegalia 5 veces más frecuentemente que los neonatos de madres sin parasitemia (p de Fisher < 0.001) (tabla 56).

TABLA 56: Asociación entre la presencia de hepatomegalia en el neonato y las infecciones parasitarias en la gestante y el neonato, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

Factores		<i>Hepatomegalia en neonatos</i>		
		Presente N (%)	Ausente N	RR (IC 95%)
Paludismo en la madre	Con paludismo	8 (20.0)	32	5.8
	Sin paludismo	11 (3.5)	306	(2.5 – 13.5)
Serología de la gestante para la enfermedad de Chagas	Seropositivas	15 (10.2)	132	5.4
	Seronegativas	4 (1.9)	206	(1.8 – 15.8)
<i>T. cruzi</i> detectable en la madre	Con parasitemia	8 (19.0)	34	5.5
	Sin parasitemia	11 (3.5)	304	(2.3 – 12.8)
Enfermedad de Chagas congénita en el neonato	Presente	4 (57.1)	3	7.3
	Ausente	11 (7.9)	129	(3.1 – 17.1)
*Coinfección: Seropositividad/paludismo	Presente	7 (26.9)	19	7.4
	Ausente	12 (3.6)	319	(3.2 – 17.2)
*Coinfección: Parasitemia/paludismo	Presente	3 (33.3)	6	7.3
	Ausente	16 (4.6)	332	(2.7 – 20.5)

Ref: *Coinfecciones para *P. vivax* y *T. cruzi* en la madre

Los neonatos con enfermedad de Chagas congénita tuvieron un riesgo 7 veces mayor de presentar hepatomegalia que los que no cursaron esa condición (p de Fisher < 0.001) (tabla 57).

TABLA 57: sociación entre la presencia de hepatomegalia en el neonato y las infecciones parasitarias en la gestante y el neonato, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Hepatomegalia en neonatos</i>		
		Presente	Ausente	RR
<i>T. cruzi</i> detectable en la madre en la gestación		N (%)	N	(IC 95%)
Primer trimestre	Presente	0 (0.0)	2	-
	Ausente	4 (3.3)	117	
Segundo trimestre	Presente	3 (14.3)	18	3.0
	Ausente	15 (4.7)	302	(1 – 9.6)
Tercer trimestre	Presente	8 (21.6)	29	6.3
	Ausente	11 (3.5)	307	(2.7 – 14.6)

En las gestantes que cursaron coinfecciones para *P. vivax* y *T. cruzi* durante la gestación, sus neonatos tuvieron un riesgo 7 veces mayor de presentar hepatomegalia (p = 0.008) (tabla 57).

Estas relaciones sugieren la posibilidad de que estas variables (paludismo, parasitemia por *T. cruzi*, serología positiva para la enfermedad de Chagas) constituyen posibles factores de confusión en la asociación enfermedad de Chagas congénita y hepatomegalia e incluso esplenomegalia.

Si estratificamos la presencia de *T. cruzi* en sangre periférica en las gestantes según trimestres de gestación asociados a la presencia de hepatomegalia en el recién nacido observamos que esta relación es significativa solo cuando la parasitemia se hace presente en el tercer trimestre (p de Fisher < 0.001) y no así con el primer y segundo trimestre de gestación (p de Fisher = 0.9 y 0.09 respectivamente (tabla 57).

Otros factores que indicaba una tendencia a relacionarse con la hepatomegalia en el neonato fueron el antecedente de mosquitero impregnado en la madre (p = 0.1) y la prematurez en el neonato (p = 0.06) (tabla 58). La asignación del valor uno para el antecedente de mosquitero impregnado también se basa en el hecho de que las gestantes adoptan medidas de protección en presencia de mayor riesgo de contagio por picadura de los vectores.

TABLA 58: Asociación entre la presencia de hepatomegalia en el neonato y el uso de mosquiteros impregnados o el nivel de prematurez en el niño, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		<i>Hepatomegalia en neonatos</i>		
Factores		Presente	Ausente	RR
		N (%)	N	(IC 95%)
Mosquitero impregnado	Presente	2 (18.2)	9	3.6
	Ausente	17 (5.0)	321	(1 – 13.8)
Prematurez en el neonato	Presente	3 (16.7)	15	3.5
	Ausente	16 (4.7)	323	(1.1 – 11.0)

4.8.2 ESPLENOMEGALIA EN EL NEONATO

Los recién nacidos de madres con episodios de paludismo durante el embarazo presentaron esplenomegalia 12 veces más frecuentemente que los hijos de madres sin paludismo durante la gestación (p de Fisher= 0.01).

Un 3.4% de los neonatos presentaron esplenomegalia asociada a la seroreactividad de sus madres (p = 0.01) (tabla 58). La esplenomegalia en los recién nacidos de madres con parasitemia detectable para *T. cruzi* es 11 veces mayor que en los neonatos de madres sin parasitemia (p de Fisher= 0.01).

De la misma manera que con la serología materna, la parasitemia para *T. cruzi* podría estar actuando como un factor de confusión o modificador del efecto en la relación enfermedad de Chagas congénita y esplenomegalia.

La enfermedad de Chagas congénita hace que los neonatos presenten 30 veces más riesgo de presentar esplenomegalia al nacimiento que los recién nacidos que no presentan esta condición (p de Fisher < 0.001) (tabla 59). Los neonatos de madres que cursaron con coinfecciones (seropositividad / paludismo) durante la gestación para *P. vivax* y *T. cruzi*, tienen un riesgo 19 veces mayor de presentar esplenomegalia que los recién nacidos de madres sin esa condición (p de Fisher = 0.003) (tabla 59).

TABLA 59: Asociación entre la presencia de esplenomegalia en el neonato y las infecciones parasitarias en la gestante y el neonato, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

		Esplenomegalia en neonatos		
		Presente	Ausente	RR
		N (%)	N	(IC 95%)
Paludismo en la madre	Presente	3 (7.5)	37	11.9
	Ausente	2 (0.6)	315	(2.1 – 69.0)
Serología de la gestante para la enfermedad de Chagas	Seropositivas	5 (3.4)	142	0.011
	Seronegativas	0 (0)	210	-
<i>T. cruzi</i> detectable en la madre	Con parasitemia	3 (7.1)	39	11.3
	Sin parasitemia	2 (0.6)	313	(1.9 – 65.4)
Enfermedad de Chagas congénita en el neonato	Presente	3 (42.9)	4	30.0
	Ausente	2 (1.4)	138	(5.9 – 151.6)
*Coinfección: Seropositividad/paludismo	Presente	3 (11.5)	23	19.1
	Ausente	2 (0.6)	329	(3.3 – 109.3)

Ref: *Coinfecciones para *P. vivax* y *T. cruzi* en la madre

4.8.3 EVALUACION DEL ROL DE LOS FACTORES DE CONFUSIÓN E INTERACCIÓN EN EL NEONATO

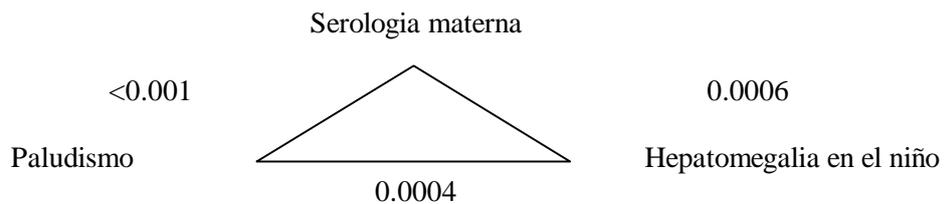
En el neonato se estudiaron como causas para la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia en el neonato:

- al paludismo gestacional de la madre,
- y a la enfermedad de Chagas congénita en el niño.

Se determinaron como posibles factores de confusión que intervendrían en estas relaciones:

- a la parasitemia para *T. cruzi* detectable en la gestante durante el embarazo
- y la serología para la enfermedad de Chagas en la madre.

Como ejemplo, en la relación entre la presencia de malaria gestacional en las mujeres y la presencia de hepatomegalia en los neonatos al momento de su nacimiento, la serología materna para la enfermedad de Chagas constituyó un tercer factor muy relacionado con la exposición y con el resultado ($p < 0.005$).



Para determinar el efecto del tercer factor en esta asociación, se realizó un análisis estratificado con la determinación del RR ajustado (o de Mantel Haenzel) (tabla 60).

TABLA 60: Asociación entre la presencia de paludismo durante la gestación y la hepatomegalia en el neonato, estratificado sobre la serología materna para la enfermedad de Chagas, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Hepatomegalia en el recién nacido</i>						
Serología de la madre	Paludismo en el embarazo	Presente N (%)	Ausente N	Total	P	RR (IC 95%)
Seronegativas	Presente	1 (7.1%)	13	14	0.2	4.7 (0.5-42)
	Ausente	3 (1.5%)	193	196		
Seropositivas	Presente	7 (26.9%)	19	26	0.006	4.1 (1.6-10.2)
	Ausente	8 (6.6%)	113	121		
Total	Presente	8 (20.0%)	32	40	<math><0.001</math>	Crudo: 5.8 (2.5-13.5) MH: 4.2 (1.8-9.7)
	Ausente	11 (3.5%)	306	317		

Ref: MH: Riesgo Relativo ajustado de Mantel-Haenzel

La estimación cruda (5.8) no es comparable a la estimación estandarizada (4.2), lo que indica que, para la asociación entre el paludismo de la gestante en la etapa del embarazo y la presencia de hepatomegalia en el neonato al momento de nacer, la serología para la enfermedad de Chagas en la gestante constituyó un factor de confusión.

Posteriormente se fueron efectuando los análisis estratificados de otras asociaciones y sus terceros factores intervinientes en el neonato. Las tablas 61 y 62 presentan un resumen de lo efectuado.

TABLA 61: Factores de confusión en las asociaciones dadas en los neonatos con respecto a la hepatomegalia en el recién nacido, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Asociación</i>	<i>Tercer factor</i>	<i>OR crudo</i> <i>(IC 95%)</i>	<i>OR ajustado</i> <i>(IC 95%)</i>	<i>Observaciones</i>
Paludismo en la madre/ hepatomegalia	Serología materna	5.8 (2.5-13.5)	4.2 (1.8-9.7)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / hepatomegalia	Serología materna	13.3 (5.9-29.9)	7.3 (3.1-17.2)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / hepatomegalia	<i>T. cruzi</i> en la madre	13.3 (5.9- 30.0)	4.8 (1.9-12.4)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / hepatomegalia	Paludismo	5.4 (2.3-12.8)	3.9 (1.8-8.6)	Factor de confusión
Paludismo en la madre/ hepatomegalia	<i>T. cruzi</i> en la madre	5.8 (2.5-13.5)	4.1 (1.9-9.1)	Factor de confusión

TABLA 62: Factores de confusión en las asociaciones dadas en los neonatos con respecto a la esplenomegalia, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Asociación</i>	<i>Tercer factor</i>	<i>OR crudo</i> <i>(IC 95%)</i>	<i>OR ajustado</i> <i>(IC 95%)</i>	<i>Observaciones</i>
Paludismo en la madre / esplenomegalia	Serología en la madre	11.9 (2.1-69.0)	6.9 (1.2-39.7)	Factor de confusión
Paludismo en la madre / esplenomegalia	<i>T. cruzi</i> en la madre	11.9 (2.1-69.0)	6.0 (1.4-26.6)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / esplenomegalia	Serología en la madre	75.0 (14.8-381.0)	30.0 (5.9-151.6)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / esplenomegalia	Paludismo	75.0 (14.8-381.0)	29.2 (8.2-104.5)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en el niño / esplenomegalia	<i>T. cruzi</i> en la madre	75.0 (14.8-381.0)	405.0 (0.03->1000)	Factor de confusión
<i>T. cruzi</i> en la madre / <i>T. cruzi</i> en el niño	Serología materna	44.1 (5.4 - 357.5)	15.1 (1.9- 122.0)	Factor de confusión

4.8.3.1 Análisis multivariado

Las variables asociadas a la hepatomegalia en el análisis univariado fueron:

- parasitemia para *T. cruzi* en sangre del cordón umbilical (1: presente, 0: ausente);
- presencia de paludismo en la madre durante la gestación (1:positivo, 0:negativo);
- presencia de parasitemia detectable en sangre periférica para *T. cruzi* en la gestante (1:positivo, 0:negativo);
- serología para la enfermedad de Chagas (1: seropositiva, 0= seronegativa);
- uso de mosquitero impregnado con insecticida (1: si, 2: no);
- la prematurez del neonato (1: prematuro, 0: no prematuro).

La presencia de hepatomegalia al momento del nacimiento fue asociado significativamente a la transmisión congénita al neonato de la enfermedad de Chagas, la presencia de infecciones palúdicas en la gestante durante su embarazo, a la presencia de prematurez, a la serología para la enfermedad de Chagas y al antecedente de mosquitero impregnado (tabla 63).

TABLA 63: Factores de riesgo asociados con la presencia de hepatomegalia en el neonato, Yacuiba-Bolivia, 2004-2005.

<i>Predictores</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Parasitemia para <i>T. cruzi</i> en el niño	18.3	(3.0 – 111.8)	0.002
Infección palúdica en la madre	5.2	(1.7 – 16.4)	0.005
Prematurez	8.8	(1.6 – 49.4)	0.014
Serología materna positiva para Chagas	4.4	(1.2-16.0)	0.023
Uso de mosquitero impregnado	7.1	(1.01 – 50.0)	0.049
N: 349 LR chi2(3): 37.8		P del modelo: 0.26	

La prueba de Hosmer-Lemeshow no fue significativa ($p=0.8$), obteniéndose un modelo logístico adecuado.

Enfermedad de Chagas congénita y esplenomegalia. Al ser el número de observaciones muy limitado (7/359 observaciones para la enfermedad de Chagas congénita y 5/357 observaciones para la esplenomegalia) no fue práctico aplicar el análisis de regresión logística (intervalos de Odds Ratio muy amplios).

CAPITULO 5

DISCUSIÓN

5.1 CARACTERISTICAS GENERALES

Durante los 17 meses de estudio 594 mujeres gestantes fueron reclutadas, presentándose una tasa de rechazo al estudio de 0.7%, una tasa de fallas en el proceso de investigación de 3.2% y 32% de esa población fue excluida porque a pesar de haber realizado su primer control prenatal en la institución no culminaron su parto en este centro hospitalario, concordando con la tasa de parto domiciliario nacional que corresponde al 44% indicada por el Ministerio de Salud y Previsión Social (2005). La proporción de partos no institucionales fue considerada una limitación en la obtención de los resultados y la tasa de rechazo un criterio para la exclusión de esas gestantes del análisis.

El municipio de Yacuiba se caracterizó por presentar una población de gestantes en su mayor parte no originarias del mismo lugar (75.4%), de las cuales un 71.4% tienen un tiempo de residencia en el municipio menor a 6 años. Esto se debe a la migración de la población desde sus lugares de origen en busca de mejores expectativas de vida, ya que la región se caracteriza por ser una zona franca para el comercio informal de productos agrarios, ganaderos con el vecino país y por el asentamiento de campamentos petroleros en este territorio.

Un 16.9% de la población de mujeres embarazadas habitaba una vivienda con materiales precarios de construcción (paja, madera, adobe, paredes no rebocadas, etc.), situándose un 38.5% de las viviendas precarias en área rural. El 65.6% de las viviendas recibieron rociado químico en alguna oportunidad durante las gestiones 2004 – 2005, tanto para prevenir la enfermedad de Chagas como también el paludismo. Las viviendas de las gestantes con más de 6 años de residencia en el municipio presentan una mayor frecuencia de rociados con insecticidas esto explicado por la antigüedad de las viviendas. Las viviendas de gestantes no originarias del municipio también presentan una menor frecuencia de rociado químico, explicado por el asentamiento reciente y la menor probabilidad de poder haber recibido el rociado. El 26% de las gestantes mencionaron el uso de mosquiteros en sus viviendas, válido incluso en gestantes no migrantes.

Las gestantes con el antecedente de uso de mosquitero (para evitar la molestia de las picaduras de los mosquitos) presentaron asociaciones estadísticamente significativas con la localización de sus viviendas en área rural en un mayor porcentaje (44.2%) y al hecho de habitar una vivienda precaria (44.3%). De ser más pobres, estas madres son más expuestas a deficiencias nutricionales y enfermedades infecciosas entre ellas el paludismo.

El 60.2% de las gestantes presentaba una edad comprendida entre los 20 y 30 años. Dentro de sus antecedentes patológicos, el 22.3% presentó al menos un episodio de paludismo confirmado por laboratorio antes del embarazo actual y el 21.7% refirió haber consumido

medicamentos antimaláricos entre ellos cloroquina sola (3.1%), y cloroquina más primaquina (18.5%). Esto dato indica que el paludismo en gestantes existe en la zona.

El 44.0% de las gestantes presentó un periodo intergenésico menor a los 2 años, el 34.0% fueron primigestas y el 39.5% nulíparas. En el grupo migrantes un porcentaje superior de gestantes fueron multigestas y con una edad superior a los 24 años (72.5% y 87.3% respectivamente)

El 29.2% de las gestantes presentó el antecedente de aborto en anteriores gestaciones. Sumado a 3.2% de mortinatos, un 1.9% de los productos que nacieron vivos murieron a la primera semana de vida, siendo la tasa de mortalidad neonatal de 5.1%, cifra superior a la tasa nacional de 3.1% o 31 por mil (DHS, 2003).

El primer control prenatal de las gestantes se situó aproximadamente a la 15ava semana de gestación, ó sea el inicio del segundo trimestre de gestación. Se observó una media de 4.5 controles prenatales durante todo el embarazo igual a la media reportada a nivel nacional que es de 4.7 (DHS, 2003).

El 21.9% de las gestantes presento de 1 a 3 episodios febriles durante su embarazo, otros síntomas referidos fueron tremor, sudoración y en un 35.7% malestar general.

Los neonatos presentaron bajo peso al nacer en un 4.2% mayor a la proporción nacional que fue de 3.5% y comparable al departamental 4.4% (DHS, 2003), el porcentaje de prematurez fue de un 5.3%. Dentro de las diferentes manifestaciones clínicas que presentaron, la ictericia se presentó en un 4.2%, hepatomegalia en un 5.3% y esplenomegalia en un 1.4%. Por determinación de la hemoglobina se estableció un 12.3% de neonatos con anemia.

5.2 MALARIA GESTACIONAL

El municipio de Yacuiba se localiza en una región de alta endemia para la malaria, existiendo una persistencia de la transmisión activa de *P. vivax* en mayor frecuencia y de *P. falciparum* en casos excepcionales.

La prevalencia de infecciones palúdicas por *P. vivax* en sangre periférica en gestantes durante su embarazo en nuestro estudio fue de 9%, ligeramente superior a la presentada en la población de mujeres gestantes en la ciudad de Guayaramerín en el norte boliviano en donde se reportó un proporción de 7.2% durante los controles prenatales (Brutus *et al.*, 2004).

Una tasa similar a nuestro estudio la encontramos en la población de Bermejo vecina a la población de Yacuiba, en donde la prevalencia por *P. vivax* en sangre periférica de las madres fue del 9.6% (Brutus *et al.*, 2004).

En Brasil los datos reportados corresponden a estudios de series de casos basados en la revisión de historias clínicas. Las proporciones observadas por Jarude *et al.* (2003) reportadas en su estudio en mujeres embarazadas realizado en Rio Branco, Brasil fue de 52.8%, y Martinez *et al.* (2004) en una investigación realizada en la amazonia brasiliense

determinó una tasa de 67.7% de infección palúdica en las gestantes, datos no comparables. Convirtiendo a nuestro estudio como el primero en su tipo en la región.

La endemidad geográfica reportada en el continente sud americano y el tipo de transmisión de la infección en la región es variada. La región de Yacuiba es una de las áreas en Bolivia con paludismo inestable y con alta endemidad (Programa Nacional de Malaria, 2005).

También la diferencia puede radicar en las especies circulantes de parásitos, hacia el norte del país el *P. falciparum* es más endémico que hacia el sur, su clínica es más notoria y es más frecuentemente detectado en los centros de salud. En cambio la clínica del *P. vivax* es muchas veces subestimada en las mujeres gestantes y menos validada laboratorialmente.

Comparando el resultado con el continente asiático, nuestras gestantes presentaron una proporción inferior a la establecida por Nosten *et al.*, (1999) de 25.3% en Tailandia, tomándose en cuenta que esta es una región de alta endemia para *P. vivax*.

En India Singh *et al.* (2003) estableció una tasa de 2.2% de paludismo gestacional (infecciones palúdicas periféricas) para *P. vivax*, valor muy inferior al nuestro. Se debe considerar sin embargo que en esa región existe una mayor prevalencia de *P. falciparum* (27%). Newman en 2003 indica 1.8% de prevalencia de malaria gestacional durante los controles prenatales en una zona inestable, de este grupo una proporción de 31% de las infecciones fueron por *P. vivax* o sea 0.5% en total, cifra muy inferior a la nuestra (9%).

La prevalencia de infección placentaria por *P. vivax* fue de 2.6% determinado a través de improntas placentarias, fué muy inferior a la referida por los diferentes autores en infecciones por *P. falciparum* que van desde 2.5% a 67% (Newman *et al.*, 2003; Morgan H., 1994). Este fenómeno es posiblemente debido a que los glóbulos rojos parasitados por *P. vivax* no sufren el fenómeno de secuestro placentario a diferencia del *P. falciparum*.

Steketee *et al.* (1996) establecieron una tasa de prevalencia de infección placentaria de 20.6% para *P. falciparum* en Malawi; Menendez *et al.* (2000) en Tanzania reporta una de las tasas de infección placentaria más alta en la literatura 75.5% de improntas positivas para *P. falciparum*. Sin embargo Cot *et al.* (2002) en Madagascar hicieron una distribución de las proporciones según la estabilidad o inestabilidad del paludismo en esa región, en regiones inestables hallaron un 3.2% de infecciones placentarias y en las zonas estables un 25.7% de infecciones placentarias para *P. falciparum*.

Nuestra prevalencia para las infecciones placentarias en regiones de paludismo inestable como la nuestra es comparable a la referida por Cot *et al.* en Madagascar (3.2%). También nuestra proporción de 2.6% de infecciones placentarias por *P. vivax* es similar a la referida por Newman *et al.* (2003) en Etiopia, donde este autor evaluó la tasa de prevalencia en una zona estable de 6.5% con 19.1% de infecciones relacionadas con *P. vivax* (o sea 1.2% de infecciones por *P. vivax*).

Se pudo observar en las mujeres embarazadas con malaria gestacional, la determinación de la presencia de parasitemias positivas para *P. vivax* fue hasta en cuatro oportunidades durante todo el periodo gestacional. No se pudo diferenciar si fueron sucesos aislados e independientes debido a una exposición constante o un mismo suceso extendido por falta de la implementación del tratamiento de manera oportuna.

La media de la sumatoria de las densidades parasitarias para *P. vivax* durante la gestación fue de 132 ± 178.1 parásitos/ μL , con un rango de valores de densidades parasitarias de 16 – 688 parásitos/ μL . Singh *et al.* (1999) reportó densidades parasitarias para *P. vivax* y *P. falciparum* durante la gestación, siendo las medias elevadas en todos los trimestres de gestación y el puerperio, comparadas con mujeres no embarazadas. Las medias de densidades parasitaria para *P. vivax* en este estudio en la India Central fueron de: en el primer trimestre fue de 4081.4 ± 4290.5 parasitos/ mm^3 , en el segundo trimestre de 14230 ± 19050 parasitos/ mm^3 , en el tercer trimestre 14401 parasitos/ mm^3 y en el puerperio de 8233 ± 11103 parasitos/ mm^3 .

La mayor proporción de infecciones palúdicas fueron determinadas en el tercer trimestre de gestación especialmente al momento del parto por la facilidad operacional. Estudios que realizaron un seguimiento durante la gestación, para infecciones por *P. falciparum* indicaron que el hallazgo de parasitemia en mujeres gestantes fue más frecuente en el curso del segundo trimestre del embarazo, sugiriendo que este periodo es el de máximo riesgo para la infección malárica durante la gestación (McGregor *et al.*, 1984; Diagne *et al.*, 1997; Diagne *et al.*, 2000; Zhou *et al.*, 2002; Saute *et al.*, 2002).

En los anteriores estudios el primer y el tercer trimestre de gestación presentan tasas de infección palúdica en sangre periférica similares, inclusive se observa después de un incremento de la prevalencia en el segundo trimestre una disminución en la susceptibilidad durante el próximo trimestre (McGregor *et al.*, 1984). El estudio de Jarude *et al.*, (2003) observó también un incremento de las tasas de infección según los trimestres de gestación, pero no alcanzó la significancia.

En nuestro estudio se observó que en el segundo y en el tercer trimestre de gestación presentaron una mayor proporción de infección palúdica (diferencia estadísticamente significativa) en comparación con el primer trimestre. Se determinó una mayor susceptibilidad a la infección palúdica en el tercer trimestre de gestación, sin embargo se consideró para la determinación de esta tasa el resultado de las improntas placentarias positivas, que en su totalidad no concordaban con el resultado del frotis y de la gota gruesa de sangre periférica que eran los establecidos en los anteriores trimestres. Las concordancias entre los frotis positivos y las improntas positivas se encuentran en el anexo 3.

También existe el hecho de que la mayor cantidad de gotas gruesas y de frotis sanguíneos realizados durante el periodo de mayor transmisión de infección palúdica en el área son

efectuados en mujeres que cursan el tercer trimestre de gestación y que asisten con mayor regularidad a los centros hospitalarios por la proximidad del parto.

Debido al diseño del estudio, tampoco se determinó la proporción de abortos y óbitos asociados a infecciones palúdicas maternas, hecho que disminuye la medida de la frecuencia relativa en el primer trimestre de gestación.

Comparando nuestros resultados trimestrales con los reportados por Singh *et al.* (1999), que hizo un seguimiento para las infecciones por *P. vivax* en al India, se observó que nuestra tasa de infección (5.0%) en el primer trimestre es inferior al reportado por este estudio (8.9%), de la misma forma en el segundo trimestre la proporción del estudio de Singh es dos veces mayor (10.1%) que la reportada por nuestro estudio (4.8%). Sin embargo en el tercer trimestre nuestra tasa de prevalencia (7.6%) supera levemente a la de su reporte (5.4%).

En relación a las fluctuaciones estacionales las variaciones mensuales de las tasas de prevalencia de infección palúdica en las gestantes siguen la fluctuación estacional del *Anopheles pseudopunctipennis* en la región de Salta (Argentina) (Dantur *et al.*, 2003). En nuestro estudio, las más altas tasas de prevalencia fueron registradas en los meses de Agosto y Octubre, picos que coinciden con el incremento de la densidad anofelina en esa localidad vecina a nuestra área de estudio.

Estas observaciones nos indican que la zona de estudio presenta una transmisión irregular en el transcurso de todo el año, este carácter estacional fue comprobado en nuestro estudio al determinar el periodo del año comprendido entre los meses de septiembre a diciembre como el de mayor exposición al paludismo. Las gestantes presentaron un 80% más de posibilidad de presentar parasitemia detectable para *Plasmodium* en estos meses.

En zonas de transmisión estables, las mujeres embarazadas con infección palúdica son en su mayoría asintomáticas, esta condición puede ser explicada según algunos autores debido al fenómeno de la constitución de una inmunidad antipalúdica relativamente importante. En nuestro estudio efectuado en un área de paludismo inestable, el 63.4% de nuestra población de gestantes con infección palúdica fue asintomática.

La sintomatología referida por las mujeres como fiebre, tremor, sudoración y malestar general durante su embarazo no se relaciono con las infecciones palúdicas. Esta observación puede deberse al hecho que los estudios en áreas de transmisión inestable en Africa o Asia tienen como principal *Plasmodium* circulante al *falciparum*, siendo en nuestro estudio el principal protagonista el *P. vivax*, cuya clínica no es tan prominente como la del *P. falciparum*.

Los factores que establecieron diferencia entre las poblaciones de mujeres gestantes con infecciones palúdicas y embarazadas sin infecciones palúdicas fueron la edad materna, los años de residencia y la serología positiva para *T. cruzi*. Zhou *et al.* (2002) y Saute *et al.* (2002) indicaron que las mujeres gestantes más jóvenes tienen una mayor tasa de

infecciones palúdicas (*P. falciparum*), sin embargo en nuestro estudio las mujeres con una edad mayor a 24 años corresponden al grupo de riesgo para infecciones palúdicas por *P. vivax*.

Los predictores para las infecciones palúdicas en la gestación establecidos a través de un análisis multivariado fueron: la seroreactividad para la enfermedad de Chagas, la edad de la gestante superior a los 24 años, presentándose el hecho de haber cursado una gestación en los meses comprendidos entre septiembre y diciembre (estación del año de mayor transmisión del paludismo) un valor p límite para alcanzar la asociación significativa.

La literatura indica que las mujeres gestantes jóvenes presentan mayor susceptibilidad a la infección palúdica por *P. falciparum* (Saute *et al.*, 2002; Zou *et al.*, 2002), en nuestro estudio a medida que la edad aumenta se incrementa el riesgo para presentar infección palúdica, de la misma manera ocurre con los años de residencia en el municipio.

Distintos estudios establecieron que ser primigestante es un factor de riesgo para presentar malaria gestacional dada por *P. falciparum* (MacGregor *et al.*, 1983; Morgan H., 1994; Shulman *et al.*, 1996; Shulman *et al.*, 2001; Luxemburger *et al.*, 2001; Rogerson *et al.*, 2003). En nuestro estudio para la transmisión por *P. vivax* no se pudo determinar esa condición.

5.3 ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LA GESTANTE

El municipio de Yacuiba aún es considerado como un área de transmisión vectorial para la enfermedad de Chagas, a pesar de las actividades de rociado químico en el municipio desde algunos años (SEDES-Tarija, 2005).

5.3.1 SEROPREVALENCIA MATERNA

Se determinó una tasa de seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en fase crónica en las gestantes de la ciudad de Yacuiba del 41.2%. Esta proporción fue inferior a la reportada en áreas rurales de la misma provincia; presentando Caraparí una población rural, una tasa de seroprevalencia del 61.7% (Romero M., 2006). En la localidad de Bermejo vecina a Yacuiba, el año 2003 se registró una seroprevalencia 33.9% similar a la nuestra (Brutus *et al.*, 2007 in press).

Jijena *et al.* (2003) en el departamento de Tarija reportó una seropositividad para la enfermedad de Chagas en las gestantes del 43.1% en el año 2001 y de 38.4% par el año 2002.

Azogue & Darras (1991) en un estudio realizado el año 1988 y 1989 en Santa Cruz en base a la prueba serológica del HAI establecieron una seroprevalencia del 54% en mujeres gestantes de la maternidad Percy Boland .

En el departamento de Cochabamba se efectuaron dos estudios de cohorte por Torrico *et al.* (2004) en mujeres embarazadas en los cuales se determinó una seroprevalencia para la enfermedad de Chagas de 27.4% para la primera cohorte (1992 – 1994) y del 17.3% para la segunda (1997 - 2001).

En el continente americano en Argentina se reportó tasas de seroprevalencia para la enfermedad de Chagas en mujeres gestantes en algunas de sus regiones de un 5.5% el año 2000 (Blanco *et al.*, 2000) presentando una reducción en comparación con el 9% del año 1999 (Blanco *et al.*, 1999). Garcia *et al.* (2001) en estudios realizados en zonas de baja endemia y alta endemia en Chile determinó una seroprevalencia del 1.4% y del 7.8% respectivamente.

En Perú se describió el año 2005 una seroprevalencia en mujeres puérperas del 0.7% en una zona de endemia moderada para el país (Mendoza *et al.*, 2005). Russomando *et al.* para el año 1998 y 1999 en Paraguay indicó la existencia de una tasa de seroprevalencia de 9.1% y 15.5% respectivamente en mujeres gestantes. Sarasúa *et al.* (1986) estimó un 8.3% de seroreactividad en mujeres embarazadas en Uruguay.

En Brasil Bittencourt *et al.* (1972) en dos estudios diferentes reportó una proporción de seropositividad para la enfermedad de Chagas de 19.2% hasta 20.5%. Actualmente las tasas son más bajas en Brasil. Bittencourt *et al.* (1985) reportó una tasa de 8.5%. Bolivia posee la mayor tasa de seroprevalencia en gestantes.

Se estableció diferencias significativas entre las poblaciones de gestantes seronegativas y seropositivas según la edad, gestaciones previas, número de partos anteriores, sumatoria de densidades parasitarias para *T. cruzi* y sumatoria de densidades parasitarias para *P. vivax*.

Hernandez-Matheson *et al.* (1983) y Torrico *et al.* (2004) entre otros autores establecen que la tasa de seroprevalencia en las gestantes se incrementa con la edad. Esta observación fue también confirmada por nuestro estudio presentando las gestantes con una edad superior a los 30 años una proporción del 58% de seroreactividad, en las gestantes con una edad entre 20 a 30 años 42% y en las mujeres menores de 20 años 30.4% y las gestantes menores de 30 años.

El incremento de la tasa de seroprevalencia refleja el nivel de endemicidad de una zona y también la probabilidad aumentada de adquirir una infección chagásica a medida que pasa el tiempo y aumenta la edad. Sin embargo se considera que esta infección tiene un mayor riesgo de ser adquirida en la niñez y luego aunque nuevas infecciones pueden ocurrir por tratarse de una infección crónica de baja mortalidad lo que estaríamos presenciando sería un efecto cohorte. El efecto cohorte es aquel que conlleva un comportamiento diferenciado en base a la generación de pertenecía de los individuos, en este caso se observa un aumento de la distribución de la seropositividad en las gestante a medida que su edad aumenta.

Esta tendencia también se observó en las gestantes multigestas (48.6%) y múltiparas (51.2%) que presentaron proporciones elevadas de seroprevalencia para la enfermedad de

Chagas. Las mujeres multíparas presentan un mayor riesgo de ser seroreactivas en comparación con las nulíparas dato sugerido por Azogue *et al.* (1993).

Se realizó un modelo multivariado para la seroreactividad para la enfermedad de Chagas en la gestante, determinándose como predictor principal la presencia de parasitemia para *P. vivax* durante la gestación y como predictor que potencia esta probabilidad la edad de la madre superior a 24 años.

5.3.2 PARASITEMIA PARA *T. CRUZI* MATERNA

Se estableció una proporción del 12.0% de las gestantes que presentaron parasitemia detectable en sangre periférica para *T. cruzi* en algún momento de su embarazo, correspondiendo un 28.6% en el grupo de gestantes seropositivas.

Se evidenció un 0.5% de parasitemia en gestantes seronegativas, sin embargo es posible que las pruebas serológicas sean negativas cuando el test parasitológico es positivo en casos de inmunosupresión (Cançado J., 1999). Siendo este caso excepcional, consideramos la posibilidad de fases agudas de la enfermedad de Chagas en estas gestantes.

Si existieran gestantes con enfermedad de Chagas en fase aguda serían un grupo de alto riesgo ya que la transmisión congénita de la enfermedad se produce con mayor frecuencia en esa fase por la alta carga parasitaria (Brabin *et al.*, 1992; Freilij *et al.*, 1994; Moretti *et al.*, 2005).

Se observó que en las gestantes parasitémicas para *T. cruzi* la carga parasitaria no era constante, se presentaba de manera intermitente en algunos casos, pudiendo registrarse en una misma gestante controles laboratoriales negativos y en otros positivos. En el anexo 2, la tabla A – 10 describe los casos de gestantes parasitémicas para *T. cruzi* según sus controles prenatales.

También se observó que la densidad parasitaria variaba, estableciéndose una rango entre 5 a 70 parásitos/ml durante toda la gestación y observándose de 1 a 4 tubos de microhematocrito positivos por control prenatal.

Se pudo detectar hasta más de tres controles prenatales con un resultado laboratorial positivo. Cabe señalar el hecho de que a más controles laboratoriales en la gestación, mayor la posibilidad de diagnosticar parasitemia circulante en el embarazo. Estas observaciones son las primeras en ser reportada en mujeres gestantes.

Si comparamos nuestros resultados que utilizaron la prueba del microhematocrito para la detección de parasitemia para *T. cruzi* circulante en sangre periférica, con los resultados de los estudios que utilizaron el xenodiagnóstico o hemocultivo, estos últimos son más frecuentemente reportados como positivos, especialmente el hemocultivo en combinación con el microhematocrito dan resultados similares a los obtenidos por la reacción en cadena de polimerasa (Torrice *et al.*, 2004).

En primera instancia se considera que el método del xenodiagnóstico y el hemocultivo tienen una sensibilidad del 95 al 100% en los casos de Chagas agudo, estas sensibilidades bajan potencialmente (20 a 50% en el xenodiagnostico y del 40 al 50% en el hemocultivo) en los casos de Chagas crónico en los cuales la parasitemia para *T. cruzi* circulante en sangre periférica es baja e intermitente.

La prueba del microhematocrito en fase aguda de la enfermedad de Chagas tiene una sensibilidad del 95% y al igual que las dos pruebas anteriores baja en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. A pesar de que esta técnica es menos sensible que las anteriores en la fase crónica de la enfermedad debido a las diferencias técnicas que permiten que sea más sencillo y fácil de realizar, esta prueba diagnóstica nos permitió por primera vez reportar niveles altos de parasitemias en fase crónica en mujeres embarazadas.

En personas inmunocompetentes y en pacientes en fase crónica los estudios parasitológicos directos o de concentración para detectar *T. cruzi* como el microhematocrito son negativos. En esta investigación las mujeres con microhematocrito pudieron ser consideradas casos de nuevas infecciones en fase aguda o reinfecciones más que reactivaciones. Para delucidar este hecho un equipo de entomólogos visitó las viviendas de una muestra de las gestantes con parasitemia positiva para *T. cruzi* para averiguar la presencia de vectores transmisores. En todo los casos se constató ausencia de estos agentes.

Se observó una mayor distribución de las proporciones de parasitemia para *T. cruzi* en gestantes durante el segundo (16.0%) y tercer trimestre (25.5%) de gestación más acentuada en este último.

A través de la determinación de la parasitemia durante la gestación por el método del xenodiagnóstico, Storni & Bolsi (1979) establecieron una tasa de parasitemia durante el embarazo de 55% en el segundo trimestre y de 66% en el tercer trimestre de gestación, valores muy superiores a los nuestros pero con la misma tendencia al aumento con los trimestres. Menezes *et al.* (1992) para el segundo trimestre reportó una tasa de parasitemia detectable por xenodiagnóstico de 19.4% y de 21.4% para el tercer trimestre de gestación. En conclusión se podría confirmar que la parasitemia durante el embarazo se produce generalmente en mayor proporción durante el último trimestre de gestación.

Hemos observado la presencia de parasitemia en los tres trimestres del embarazo, mediante la prueba del microhematocrito. Se determinó una tendencia al incremento de la parasitemia a medida que los meses de gestación transcurren, corroborando lo observado en el último trimestre de embarazo por Menezes y Storni.

En nuestro estudio la proporción de mujeres con parasitemia no vario de manera importante según los grupos etáreos, estos datos discordan con los presentados por Bittencourt (1992). La densidad parasitaria en sangre circulante va disminuyendo a medida que el tiempo de infección se incrementa por la evolución de la enfermedad aguda a la fase crónica. Si la infección se efectuó en etapas tempranas de la vida, esta disminución de la parasitemia es inversamente proporcional a la edad de la gestante, si es que la mujer no presentó

reinfecciones constantes que pueden ser dadas en áreas endémicas con transmisión vectorial. En el caso de ser una zona sin infestación de vectores, la homogeneidad de la parasitemia en todos los grupos etáreos como se observó se puede explicar por la susceptibilidad acrecentada debida al embarazo.

Se aplicaron modelos multivariados para establecer los posibles predictores para la presencia de la parasitemia para *T. cruzi* en el embarazo restringiéndose el análisis a la población de seropositivas. Se estableció que el principal predictor es el haber presentado infecciones palúdicas durante el segundo trimestre de gestación seguido por el hecho de habitar una vivienda precaria, otras variables asociadas de manera significativa fueron el ser primigesta y el número de controles prenatales. El riesgo de presentar parasitemia para *T. cruzi* se incrementa a medida que el número de controles prenatales se realiza en un mayor número aumentando la probabilidad del diagnóstico laboratorial de *T. cruzi* circulante en sangre periférica.

Las mujeres que habitan una vivienda con materiales precarios presentan un riesgo 2 veces mayor de tener parasitemia circulante en sangre periférica que las mujeres que habitan una vivienda no precaria, pudiéndose sugerir una posible reinfección por vía vectorial.

Este último factor se encuentra asociado al origen de la madre pues en un gran porcentaje las mujeres que residen en el municipio por menos de 6 años no son originarias del lugar y habitan en viviendas precarias ubicadas en áreas rurales.

Al ser esta una población que llegó hace poco a la región, sus condiciones de vida pueden ser más precarias y así pueden estar más expuestos a la transmisión vectorial. Esta población emigrante viene en busca de posibles fuentes de ingreso económico y no tiene una residencia fija, lo que explica que solo la mitad de las gestantes con una residencia menor a 6 años en el municipio tienen rociadas las viviendas donde habitan.

Concluyendo que al no mejorar su situación socioeconómica con el paso de los años, esta población incrementa su exposición a insectos vectores transmisores de distintas enfermedades en este caso del *T. cruzi*.

La condición de ser primigesta no fue asociada de manera significativa en el análisis multivariado a la presencia de parasitemia para *T. cruzi* en la gestante, pero su valor *p* fue límite en el modelo, pudiendo tal vez necesitarse un mayor tamaño de población para establecer esta asociación. Esta posible asociación podría ser dada por ser las primigestas más jóvenes (grupo de alto riesgo obstétrico) con un número mayor de controles prenatales y microhematocritos realizados y consecuentemente tener más probabilidad de detección de parasitemia que pudo haber sido un caso agudo de reciente adquisición. La connotación de estas características en las mujeres primigestas también se refleja en la distribución de las proporciones de transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en neonatos según la edad de las progenitoras siendo mayor en las mujeres menores de 20 años (10.7%), en la edad comprendida entre 20 a 30 años fue de 4.4% y un 0% en los neonatos de madres mayores de 30 años.

5.4 ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA

La tasa de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en los neonatos de este estudio fue de 4.7% (madres seropositivas) y un 2.0% de incidencia, inferior a la reportada el año 2004 (tasa de transmisión congénita de 5.9%) (Brutus *et al.*, 2004). Este valor en área semi urbana fue menor al referido por Romero M.E.(2006) en su estudio en la localidad de Caraparí, comunidad cercana a Yacuiba de carácter rural y donde existe transmisión vectorial activa, donde se describió una tasa de transmisión congénita de 8%.

Jijena *et al.* (2003) en el departamento de Tarija obtuvo una tasa de transmisión vertical de 8.7%. Torrico *et al* (2004) en Cochabamba en su estudio en base a dos cohortes de recién nacidos estableció una tasa de 5.9% en la cohorte A y una tasa de 4.9% en la cohorte B.

A nivel latino Americano se realizaron una serie de determinaciones con diferentes técnicas diagnósticas en varios países y en diferentes estancias, siendo difícil de homogenizar resultados en lo relativo a la enfermedad de Chagas congénita.

Según el diagnóstico por la técnica del xenodiagnóstico en Chile se pudo observar: en el estudio de Muñoz *et al.* (1982) una tasa de transmisión vertical del 18% para el año 1979; el estudio de Astorga *et al.* (1984) reportó una proporción de 3.3%. Para el año 2001 Garcia y colaboradores establecieron en zonas de alta endemia (Monte Patria) una tasa de 1.4% y en zonas de baja endemia (San Felipe de los Andes) una proporción de 3.9%. Estas tasas son aparentemente muy bajas en comparación con las anteriores, debiendose tomar en cuenta que a la fecha Chile es uno de los países libres de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas.

A través del examen histopatológico de la placenta, en Bolivia se estimó una tasa de 13% en gestantes seropositivas y un 2.6% en gestantes seronegativas (Azogue *et al.*, 1985); en Brasil Bittencourt *et al.* (1985) observó una tasa de transmisión vertical de 1.6% y Sarasúa *et al.* (1986) en Uruguay similar proporción.

Las tasas de transmisión vertical determinadas en estudios mediante microhematocrito fueron: en Argentina 5.5%, 2.9%, 7.1% y 8.8% según Freilij (1995), Blanco (1999 y 2000) y Contreras (1999) respectivamente.

En Paraguay, Russomando (1998) obtuvo un 3.5% de transmisión vertical usando la técnica del microhematocrito para ese diagnostico, el cual también lo utilizo Mendoza en su estudio realizado en Perú el año 2005 no encontrando casos de transmisión congénita en su población de neonatos estudiados.

Mediante la prueba del PCR, Garcia *et al.* (2001) determinó una tasa de 28.2% en una zona de baja endemia y un 13.7% en una zona de alta endemia y Russomando (1998) en Paraguay un 10%.

En nuestro estudio todos los neonatos con enfermedad de Chagas congénita procedieron de madres seropositivas y con parasitemia detectable en sangre periférica a excepción de una

que en ningún control prenatal presentó un microhematocrito positivo pero que era serologicamente positiva.

La media de la densidad parasitaria para *T. cruzi* en sangre de cordón fue de 140.7 ± 80.5 parásitos/ml con un rango de 5 a 200 parásitos, una media muy superior a la que presentaron las gestantes que fue de 15.9 ± 14.3 parásitos/ml con un rango de 5 a 70 parásitos.

La diferencia entre estas observaciones es explicada por el hecho de que los neonatos con enfermedad de Chagas congénita cursaron una fase aguda de la infección y las gestantes estaban cursando la fase crónica de la infección pero con cargas parasitarias relativamente elevadas para una fase crónica (posible reactivación de la enfermedad debido al embarazo).

La tasa de transmisión congénita o vertical fue incrementándose a medida que el número de pruebas laboratoriales (microhematocritos) positivas se fueron acumulando durante la gestación estableciéndose una tendencia lineal significativa. Esto nos permite sugerir que es importante la implementación de un seguimiento de la parasitemia para *T. cruzi* en el embarazo a fin de predecir una posible transmisión vertical del *T. cruzi* al neonato.

También se relacionó de manera directa la presencia de parasitemia circulante en las gestantes durante el segundo trimestre y tercer trimestre de gestación con la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas congénita, observación que corrobora la sugerencia de Menezes *et al.* (1992), que indicó que acentuados niveles de parasitemia en el tercer trimestre del embarazo posibilitarían el traspaso placentario del parásito hacia el niño.

Los neonatos de gestantes que presentaron parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica durante la gestación tienen 15 veces más riesgo de presentar la enfermedad de Chagas congénita que los neonatos de gestantes sin parasitemia detectable.

En este estudio se observó que ser hijo de una madre primigesta es un factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad de Chagas congénita dato que es corroborado por Bittencourt *et al.* (1985) y Torrico *et al.* (2004) quienes evidenciaron la transmisión vertical de *T. cruzi* en una mayor proporción en madres más jóvenes y con menos embarazos previos que las no transmisoras. Azogue *et al.* (1993) indicó que los grupos de mujeres jóvenes con más de seis hijos y primíparas jóvenes eran las que transmitían con más frecuencia la enfermedad de Chagas congénita a sus niños, aunque sus datos no eran estadísticamente significantes, sin embargo en el estudio de Torrico *et al.* (2004) la relación entre primíparas jóvenes y enfermedad de Chagas congénita fue significativa.

Se observó una relación entre el antecedente en la gestante de haber presentado óbitos en anteriores gestaciones y la transmisión de Chagas congénita en el neonato. Es un dato importante si tomamos en cuenta que la infección chagásica puede ser recurrente en los embarazos sucesivos, y que el antecedente de muerte fetal en anteriores embarazos es de elevada frecuencia en gestantes chagásicas.

En relación al seguimiento efectuado a todos los niños después de su nacimiento, se observó poca adherencia por las madres al seguimiento programado para los niños al primer mes de vida, efectuándolo solo el 32.6% de nuestra población.

De los siete niños diagnosticados con enfermedad de Chagas congénita solo cuatro realizaron dicho seguimiento y culminaron con el tratamiento. Uno de los niños extendió su tratamiento hasta el cuarto mes de vida. De acuerdo al criterio médico se prorrogó la administración del tratamiento por la persistencia de la hepatomegalia en el niño.

5.5 HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA

En el análisis univariado la hepatomegalia en el recién nacido presentó varias asociaciones con diferentes tipos de exposiciones: enfermedad de Chagas congénita, malaria gestacional, parasitemia detectable de *T. cruzi* en sangre periférica, coinfecciones para *T. cruzi* y *P. vivax*. Pero se consideró como posibles causas para la presencia de hepatomegalia en el niño a la enfermedad de Chagas congénita y a la presencia de paludismo en las gestantes durante su embarazo. Las restantes variables fueron estudiadas como factores confundentes.

Debido a esto se realizó un análisis estratificado y posteriormente un análisis multivariado, para establecer las verdaderas causas que conllevan de manera individual o en asociación con otras a la presencia de esta manifestación clínica.

El análisis multivariado, identificó como principal predictor para la presencia de hepatomegalia en el neonato la enfermedad de Chagas congénita en el niño, resultado que concuerda con lo observado en diferentes estudios a cerca de la transmisión vertical del *T. cruzi* a los neonatos (Bittencourt *et al.*, 1985; Freilij & Altcheh, 1995; Torrico *et al.*, 2004). El segundo predictor de importancia es la presencia de infecciones palúdicas en la gestante durante su embarazo. Gilles & Warrel (1993) relacionan al paludismo materno como una causa de hepatoesplenomegalia en los niños.

Las otras variables relacionadas a través del análisis multivariado fueron la prematuridad del recién nacido, la seroreactividad para la enfermedad de Chagas materna que fue considerada previamente como un factor de confusión, y el antecedente de uso de mosquitero impregnado por parte de las gestantes.

De manera lógica podemos establecer un posible cronograma de los hechos: gestantes con serología positiva para la enfermedad de Chagas, que usan mosquiteros impregnados con insecticida por habitar un área de posible endemia para el paludismo; presentan malaria gestacional para *P. vivax* durante su embarazo la cual parece asociarse al incremento del riesgo de obtener un neonato con enfermedad de Chagas congénita que se manifiesta con la presencia de prematuridad y hepatomegalia.

Torrico *et al.* (2004) describen también la asociación entre la enfermedad de Chagas congénita y la presencia de esplenomegalia en el recién nacido, al igual que otros autores como Freilij & Altcheh (1995). En nuestro estudio al ser el número de observaciones muy limitado no se aplicó el análisis multivariado para establecer los predictores para la

presencia de esplenomegalia en los neonatos. Sin embargo de acuerdo a los resultados univariados se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de episodios de paludismo durante el embarazo (RR:12), seroreactividad para la enfermedad de Chagas en las gestantes, parasitemia detectable para *T. cruzi* (RR:11), enfermedad de Chagas congénita (RR:30).

5.6 CO-INFECCIONES

Las tasas de coinfección para *P. vivax* y *T. cruzi* esperadas fueron de 4.7% (seropositividad para la enfermedad de Chagas y malaria gestacional) observándose una proporción del 7.6% (IC 95% 5.1 - 10.9) en nuestro estudio superior a lo esperado. Establecimos también que el valor esperado para esta coinfección era fuera de los límites del intervalo de confianza al 95% de la proporción observada, marcando una diferencia notable entre lo esperado y lo observado.

En el caso de la coinfección entre la malaria gestacional y la parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica de las madres la tasa prevista fue de 1.4% y la observada fue de 2.8% (IC 95% 1.4 – 5.3) el doble de lo esperado. Según los trimestres de gestación se pudo observar que las coinfecciones se presentaban en mayor proporción en el segundo trimestre de gestación.

En primer lugar la concomitancia de estas dos infecciones parasitarias en un mismo hospedero podría inducir modificaciones en la respuesta inmunológica específica para cada patógeno y así inducir cambios en sus expresiones clínicas y laboratoriales. Estos cambios pudieran ser expresados por una sinergia o un antagonismo en el desarrollo de estas dos entidades.

Por otro lado, la concomitancia de las dos infecciones parasitarias podría deberse a una exposición conjunta a varios factores parasitológicos y entomológicos, ambientales, sociales de las gestantes que predispusieron dicho evento.

Se evaluaron los mismos factores sociodemográficos, características ginecológicas, obstétricas de las gestantes por separado tanto para la enfermedad de Chagas como para la malaria gestacional. En los análisis multivariados se aplicaron modelos con características sociodemográficas y gestacionales idénticas tanto para la determinación de los predictores para la parasitemia para *T. cruzi* en la gestante, como para la parasitemia para *P. vivax*.

Como predictores para la presencia de infección palúdica en las gestantes se obtuvo: a la seroreactividad para la enfermedad de Chagas, y la edad materna superior a los 24 años. Para establecer las variables relacionadas con la parasitemia para *T. cruzi* en las gestantes el análisis se limitó a la población de seroreactivas, estableciéndose como predictores: presentar infecciones palúdicas durante el segundo trimestre de gestación, habitar una vivienda precaria y mayor número de controles prenatales variables que incrementan la probabilidad de presentar parasitemia para *T. cruzi* se potencia.

Concluyéndose que en el caso de ser dada la coinfección por dos exposiciones a un mismo tiempo, las gestantes con una vivienda con materiales precarios, cuya residencia en esa vivienda es prolongada en el transcurso de los años (características que también están estrechamente relacionada con la serología positiva para la enfermedad de Chagas y la parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica) tendrían un papel fundamental para que se de esta situación.

Se estableció una relación entre el paludismo gestacional y la presencia de parasitemia para *T. cruzi* detectable en sangre periférica. Las gestantes con paludismo presentaron dos veces mayor probabilidad de detección de la parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica. Cuando se determinó esta asociación según los trimestres de gestación, se observó una relación estadísticamente significativa entre el paludismo en la gestante en el segundo trimestre de gestación y la parasitemia detectable para *T. cruzi* en el tercer trimestre de gestación. Este dato favorece a la hipótesis de la presencia de una interacción biológica y no la de una coexposición al riesgo de infección de las dos parasitosis.

Por otro lado, se fueron observando interacciones entre las cargas parasitarias tanto para *P. vivax* y *T. cruzi* en las gestantes que presentaron ambas infecciones. Una vez determinadas las medias de las sumatorias de las densidades parasitarias se pudo observar que la presencia de ambas infecciones siempre potenciaban la carga parasitaria una de la otra, en comparación con las gestantes que solo presentaban una sola infección. En las infecciones concomitantes, la carga de uno de los agentes o de ambos puede ser incrementado, uno o ambos pueden ser suprimidos o uno puede ser incrementado y el otro suprimido (Cox F., 2001)

La media de la sumatoria de las densidades parasitarias para *T. cruzi* en las gestantes que presentaron malaria durante su gestación es superior a la media de las gestantes sin malaria, 4.9 ± 12.6 vs 1.5 ± 6 parásitos/mL respectivamente, estos valores se incrementan cuando se restringe a la población de seropositivas pero aún mantienen esa diferencia.

La media de la sumatoria de las densidades parasitarias para *P. vivax* en las mujeres embarazadas es superior en las gestantes con seroreactividad para la enfermedad de Chagas que en las mujeres seronegativas (21.03 ± 88.1 vs 6.5 ± 47.6 parásitos/ μ L). El mismo análisis en el grupo de mujeres con parasitemia para *T. cruzi* estableció una diferencia similar: 26.0 ± 105.7 parásitos de *P. vivax* / μ L en gestantes con parasitemia para *T. cruzi* positiva y 10.8 ± 60.6 parásitos de *P. vivax* / μ L en gestantes sin parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica.

Estas observaciones corroboran la posibilidad que la presencia de malaria en la gestante en el segundo trimestre de su gestación pueda potenciar la proliferación de la parasitemia para *T. cruzi* en el tercer trimestre de embarazo, existiendo una mayor probabilidad de poder detectarla en ese trimestre de gestación en comparación con las gestantes sin infección palúdica. Esto debido posiblemente a las diferentes citoquinas liberadas por ellos, pudiendo presentarse la existencia de un efecto sinérgico mutuo entre ambas coinfecciones.

La interacción de ambas infecciones parasitarias puede dar como resultado la transmisión de la enfermedad de chagas congénita en los neonatos de madres chagásicas. Este estudio estableció que el mayor porcentaje de transmisión congénita se dio en las gestantes con serología positiva y parasitemia detectable en sangre periférica, que cursaron paludismo durante el embarazo y de preferencia en el segundo trimestre de gestación. Este hecho está muy ligado a la proporción superior observada de mujeres con infecciones palúdicas en el segundo trimestre de gestación en el grupo de seroreactivas para la enfermedad de Chagas con parasitemia detectable para *T. cruzi* en sangre periférica. Pudiéndose indicar una posible interacción entre ambas parasitosis que potencien la transmisión vertical del *T. cruzi* materno al neonato.

Los niveles sucesivos de exposición a partir de la parasitemia para *P. vivax* detectada en sangre periférica en distintos periodos de la gestación durante los controles prenatales no estableció una tendencia lineal significativa con la enfermedad de Chagas congénita en los neonatos.

Sin embargo, al relacionar las infecciones palúdicas en las gestantes según los trimestres de gestación, solo se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de paludismo en la gestante durante el segundo trimestre de gestación y la presencia de la enfermedad de Chagas congénita en el neonato.

Se sugiere la posibilidad de que la infección palúdica en el segundo trimestre de gestación potencie la parasitemia para *T. cruzi* en el tercer trimestre de gestación dando como resultado una mayor probabilidad del paso transplacentario de estos parásitos hacia el producto de gestación el cual presentaría la enfermedad de Chagas congénita.

Estos parámetros permiten sugerir una posible sinergización de ambas parasitosis debido a interacciones no dilucidadas todavía pero de posible ámbito inmunológico (Torrico *et al.*, 2005).

El embarazo produce modificaciones del perfil inmunológico de las gestantes hacia una respuesta inmunológica Th2, para contrarrestar el efecto deletéreo que producen las citoquinas de la respuesta inmunológica Th1 sobre el producto de la gestación. Al disminuir la respuesta Th1 se potencia la respuesta Th2 que disminuye la respuesta celular, permitiendo la reactivación de enfermedades dependientes de la reacción celular, en nuestro caso la enfermedad de Chagas en fase crónica. Ese sería un tipo de inmunosupresión que reactivaría la parasitemia por *T. cruzi* circulante en sangre periférica durante la gestación.

Por otra parte la infección palúdica en la gestante modifica el perfil inmunológico del embarazo (Th2), mediante la secreción de citoquinas del perfil Th1 (INF- γ , TNF- α). Fue comprobado en modelos murinos que el INF- γ actúa y activa a los factores de crecimiento del tripanosoma, permitiendo su multiplicación. Esta citoquina también activa a los macrófagos induciendo de manera retroactiva el incremento de su producción y por lo tanto potenciando sus efectos (Cox F. 2001; Hermman *et al.*, 2004).

Las infecciones concomitantes pueden hacer que el hospedero experimente fases de inmunosupresión las cuales son capaces de provocar en él, un ataque más virulento por parte de los patógenos. Este hecho se observó en infecciones concomitantes entre malaria y el virus de Epstein –Barr provocando la ocurrencia de un linfoma de Burkitt's. Otro ejemplo de inmunosupresión estudiada en coinfecciones es la dada por el VIH y la malaria (Slutsker & Marston, 2007).

En infecciones concomitantes dadas por la enfermedad de Chagas y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), se observó que se produce una reactivación de la infección parasitaria crónica, con una exacerbación simultánea de la carga parasitaria del *T. cruzi* y la carga viral del VIH. Freilij *et al.* (1995) y Nisida *et al.* (1999) reportaron la alta frecuencia de la enfermedad de Chagas congénita en neonatos de madres chagásicas que presentaron el VIH durante su embarazo.

5.7 CONCLUSIONES

La seroreactividad para la enfermedad de Chagas en las gestantes es un potente predictor de la malaria gestacional durante el embarazo, cuya probabilidad se aumenta a medida que la edad de la mujer se incrementa.

Se sugirió que la concomitancia de estas dos infecciones (*P. vivax* y *T. cruzi*) se debe a los aspectos ecológicos y a los mecanismos inmunológicos, necesitándose la implementación de otros estudios de mayor duración más enfocados a estos aspectos, para caracterizar aún más el tipo de interacción inmunológica. Se tiene la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado con un componente inmunológico, con un grupo con prevención de la malaria y otro grupo sin esta prevención para establecer la presencia o no de diferencias entre portadores de enfermedad de Chagas.

Los predictores más potentes para la presencia de parasitemia para *T. cruzi* en sangre periférica en las gestantes seroreactivas para la enfermedad de Chagas fueron: habitar una vivienda precaria y la presencia de infecciones palúdicas en el segundo trimestre de gestación, ser primigesta y acudir a un mayor número de controles prenatales.

El modelo multivariado para determinar la asociación entre paludismo gestacional y la tasa de enfermedad de Chagas congénita fue poco confiable (los intervalos de confianza de los Odds ratio son muy grandes) por ser la población de neonatos con esta característica muy pequeña por lo que se sugiere un nuevo estudio similar al nuestro sobre este tema de mayor duración y tamaño muestral, con una mayor captación de neonatos con transmisión vertical de *T. cruzi* para corroborar estos datos.

5.8 RECOMENDACIONES

Ya que la malaria durante el embarazo constituye un posible factor de riesgo para la ocurrencia de la enfermedad de Chagas congénita, es importante implementar estrategias de detección temprana en el recién nacido para la enfermedad de Chagas y de seguimiento materno en el curso de su embarazo para ambas enfermedades, ya que ambas enfermedades sobretodo la malaria tienen efectos deletéreos durante el embarazo (anemia materna) y sobre el producto de la gestación (bajo peso al nacer).

Esto debe realizarse dentro del marco de las posibilidades técnicas, logísticas y humanas que nos pueden brindar nuestros servicios de salud.

Un claro ejemplo es la fusión de los programas de detección de malaria y tuberculosis, en donde se capacitó a los técnicos en malaria para realizar el diagnóstico laboratorial de tuberculosis. En conjunto se pueden proyectar estudios que esclarezcan mucho más los tipos de interacciones que se presentan entre el paludismo gestacional y la enfermedad de Chagas.

Para el contexto de las dos enfermedades se debería realizar:

- una cobertura a todas las gestantes de los centros de Salud para la realización de una pesquisa serológica para la enfermedad de Chagas al primer control prenatal,
- pruebas parasitológicas directas para la detección de *T. cruzi* y *P. vivax* en sangre periférica en cada control prenatal,
- y realizar la prueba de microhematocrito de manera rutinaria en todos los recién nacidos luego del parto y al primer mes de vida,
- aunque exista el riesgo de infección por vía vectorial para la enfermedad de Chagas, se debe indicar el estudio serológico luego del octavo mes de vida para los hijos de mujeres infectadas por *T. cruzi*,
- se debe mejorar la adherencia al tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita, y al seguimiento posterior al nacimiento mediante promoción de la información sobre el acceso a los exámenes laboratoriales y tratamiento gratuitos para esta enfermedad en los centros de salud; capacitación y dedicación por parte del personal de salud para otorgar estos servicios a los usuarios.

ANEXO 1**OPERACIONALIZACION DE VARIABLES****TABLA A-1** Variable exposición

DIMENSION	INDICADOR	MEDICIONES	ESCALA
Malaria gestacional	Detección de parasitemia para <i>Plasmodium sp</i> en sangre periférica en la gestante o a nivel de placenta, en cada control prenatal y al momento del parto.	Gota Gruesa	Continúa: Densidad parasitaria Parasitos/MI
		Frotis de sangre periférica	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo Nominal: 1: <i>P. vivax</i> 2: <i>P. falciparum</i> 3: <i>P. malarie</i>
Enfermedad de Chagas en la gestante	Seropositividad o seronegatividad para la enfermedad de Chagas en la madre al primer control prenatal y al momento del parto.	Impronta placentaria	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo Nominal: 1: <i>P. vivax</i> 2: <i>P. falciparum</i> 3: <i>P. malarie</i>
		ELISA	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo
		HAI	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo
		ELISA recombinante	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo
	Presencia o ausencia de parasitemia detectable para <i>T. cruzi</i> en sangre periférica en la madre, en cada control prenatal y al momento del parto.	Microhematocrito	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo Continúa: Densidad parasitaria Parásitos/ml

TABLA A-2 Variable resultado

DIMENSION	INDICADOR	MEDICIONES	ESCALA
Enfermedad de Chagas congénita	Presencia o ausencia de parasitemia detectable para <i>T. cruzi</i> en sangre de cordón umbilical al momento del parto o en sangre periférica en el neonato.	Microhematocrito	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo Continúa: Densidad parasitaria Parásitos/ml

TABLA A-3 Covariables de la gestante

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Características sociodemográficas	Ubicación de la vivienda	Cuestionario y Hoja CLAP	Nominal: 0: urbano 1: rural
	Años de residencia: tiempo de morada transcurrido en la localidad	Cuestionario	Contínua Años
	Lugar de origen o nacimiento	Cuestionario y Hoja CLAP	Nominal: 1: municipio 2: departamento 3: otro lugar de nacimiento
	Etnia: agrupación natural de la gestante de igual idioma y cultura	Cuestionario y Hoja CLAP	Nominal: 0: sin etnia 1: quechua 2: aymara 3: guarani
	Tipo de material de las paredes de la vivienda	Cuestionario	Nominal: 1: Adobe 2: ladrillo 3: madera 4: paja 5: paredes rebocadas 6: cemento
	Tipo de material del techo de la vivienda	Cuestionario	Nominal: 1: calamina 2: tocuvo 3: madera 4: paja 5: tejas 6: cielo raso 7: lona
	Vivienda precaria: definida con la presencia de techo con materiales de tocuvo, madera, paja, lona o paredes con materiales de adobe, madera, paja	Cuestionario	Nominal: 0: ausente 1: presente
	Rociado de la vivienda: En los 6 meses antes del primer control pretanal	Cuestionario	Nominal: 1: Sin rociado 2: Intradomiciliario 3: Peridomiciliario 4: peri e intradomiciliario 5: no sabe
	Uso de mosquitero impregnado o no con insecticida	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si

TABLA A-4 Covariables de la gestante

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Antecedentes gineco – obstétricos	Gestaciones previas	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Abortos previos	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Partos previos	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Partos vaginales	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Partos por cesárea	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Hijos previos nacidos vivos	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Hijos previos nacidos muertos	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Hijos previos muertos en la primera semana	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Hijos previos muertos después de la primera semana	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Hijos que actualmente viven	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa
	Fecha de última menstruación	Cuestionario y Hoja CLAP	Fecha
	Fecha de ultimo parto	Cuestionario y Hoja CLAP	Fecha
		Espacio intergenésico menor a 2 años	
Antecedentes patológicos	Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa Años
	Talla: altura física en centímetros	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa Centímetros
	Peso: cualidad del cuerpo en gramos	Cuestionario y Hoja CLAP	Continúa Kilogramos
	Antecedente de episodios febriles recurrentes	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Antecedente de episodios de paludismo confirmado	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Antecedente de uso de drogas antimaláricas	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si

TABLA A-5 Covariables de la gestante

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Antecedentes de cada control prenatal	Episodio febril	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Tremor	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Sudoración	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Malestar general	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Consumo de sulfato ferroso	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Consumo de antimaláricos	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Frecuencia cardiaca	Estetoscopio	Contínua Latidos /minuto
Examen físico realizado a la gestante en cada control prenatal	Temperatura axilar	Térmómetro digital	Contínua Grados centígrados
	Presión arterial	Tensiómetro	Contínua MmHg
	Peso	Balanza	Contínua
	Talla	Tallímetro	Contínua

TABLA A-6 Covariables de la gestante

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Características de la gestación actual	Numero de controles prenatales	Cuestionario	Nominal: 0: No 1: Si
	Hemoglobina	Hemocue	Contínua G/dl
	Anemia materna: tasa de hemoglobina menor a 11 g/dl		Nominal: 0: No 1: Si
	Patologías propias del embarazo	Hoja CLAP y cuestionario	Nominal: 0: ninguno 1: hipertensión arterial 2: preeclamsia 3: eclamsia 4: cardiopatía 5: diabetes 6: infección urinaria 7: otras infecciones 8: parasitosis 9: RCIU 10: amenaza de parto prematuro 11: desproporción cefalopelvica 12: hemorragia del 1er trimestre 13: hemorragia del 2do trimestre 14: hemorragia del 3er trimestre 15: anemia crónica 16: rotura prematura de membranas 17: infección puerperal 18: hemorragia puerperal 19: otras 20: embarazo gemelar
	Terminación del parto	Hoja CLAP	Nominal 1: espontánea 2: forceps 3: cesarea 4: otra
	Egreso de la madre	Hoja CLAP	Nominal 1: sano 2: con patología 3: traslado 4: fallece

TABLA A-7 Covariables de la gestante

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Co-infecciones, dadas por <i>P. vivax</i> y <i>T. cruzi</i> :	- Seropositividad para la enfermedad de Chagas en la madre y la presencia de uno o más episodios de paludismo en la gestación o al momento del parto.	* Pruebas serológicas para <i>T. cruzi</i> en la madre: ELISA, HAI, ELISA recombinante	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo
	- Parasitemia detectable para <i>T. cruzi</i> en sangre periférica de la madre durante la gestación y la presencia de malaria gestacional durante el embarazo	* Pruebas parasitológicas para <i>Plasmodium sp</i> en la madre: gota gruesa, frotis, impronta * Microhematocrito	Dicotómica: 0: negativo 1: positivo Continúa: Densidad parasitaria Parásitos/ml

TABLA A-8 Covariables en el recién nacido

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	ESCALA
Características físicas del neonato	Vitalidad del recién nacido al primer y al quinto minuto	método de Apgar	Continúa
	Cálculo de la edad gestacional	método de Valerie Farr	Continúa
	Peso	Balanza digital	Continúa
	Talla	Cinta métrica	Continúa
	Perímetro cefálico	Cinta métrica	Continúa
	Género		Dicotómica 1: femenino 2: masculino
	Frecuencia cardiaca	Estetoscopio	Continúa Latidos /minuto
Temperatura	Térmómetro digital	Continúa Grados centígrados	
Características laboratoriales del neonato	Hemoglobina	Hemocue	Continúa G/dl
Aspectos clínicos	Bajo peso al nacer (BPN): definido como peso < 2500 g	Peso del neonato	Dicotómica: 0: ausente 1: presente
	Prematurez: definida como edad gestacional < 37 semanas	Edad gestacional	Dicotómica: 0: ausente 1: presente
	Anormalidades físicas	Inspección física	Dicotómica: 0: ausente 1: presente

TABLA A-9 Covariables en el recién nacido

DIMENSION	INDICADOR	INSTRUMENTO DE MEDICION	DE ESCALA
Aspectos clínicos	Hepatomegalia	Inspección física	Dicotómica: 0: ausente 1: presente
	Esplenomegalia	Inspección física	Dicotómica: 0: ausente 1: presente
	Ictericia	Inspección física	Dicotómica: 0: ausente 1: presente
	Anemia materna: tasa de hemoglobina menor a 13.5 g/dl	Tasa de hemoglobina	Nominal: 0: No 1: Si
	Taquicardia: > 160 latidos/min	Frecuencia cardiaca	Nominal: 0: No 1: Si
	Bradicardia: < 120 latidos/min	Frecuencia cardiaca	Nominal: 0: No 1: Si
	Hipertermia: >37.5 °C	Temperatura axilar	Nominal: 0: No 1: Si
	Hipotermia:<35.0 °C	Temperatura axilar	Nominal: 0: No 1: Si
	Morbilidad neonatal	Hoja CLAP Cuestionario	Nominal: 0: ninguna 1: membrana hialina 2: síndrome aspiratorio 3: apnea 4: otros síndromes de distres respiratorio 5: hemorragia 6: hiperbilirrubinemia 7: otras hematopatías 8: infecciones 9: defectos congénitos 10: neurológicos 11: metab./nutrición
	Egreso del recién nacido	Hoja CLAP	Nominal 1: sano 2: con patología 3: traslado 4: fallece

ANEXO 2**INTERMITENCIA DE LA PARASITEMIA PARA *T. CRUZI* EN LA GESTACION****TABLA A-10** Madres con parasitemia para *T. cruzi* positiva

Codigo de la gestante	CPN1	CPN2	CPN3	CPN4	CPN5	CPN6	CPN7	CPN8	PARTO
1	Pos	Pos	Pos	Pos	Neg				Neg
28	Neg	Neg	Neg	Neg					Pos
33	Pos	Neg	Neg	Pos					Neg
36	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg			Neg
45	Neg	Pos	Pos	Neg					Pos
49	Neg		Pos	Neg	Pos	Neg			Neg
80	Neg	Neg	Pos						Pos
84	Neg	Pos	Pos	Pos	Neg				Neg
100	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg				Neg
122	Neg	Neg	Pos	Pos	Neg				Neg
156	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg			Neg
168	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos				Neg
181	Neg	Neg	Pos	Pos	Pos				Neg
186	Neg	Pos	Neg						Neg
188	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Pos		Neg
200	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos			Pos
205	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg				Neg
239	Neg	Pos	Pos	Neg					Neg
244	Neg	Pos	Neg	Neg					Neg
253	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg			Neg
266	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos				Neg
276	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg				Pos
280	Pos	Pos	Neg	Pos	Neg				Neg
291	Neg	Neg	Pos						Neg
298	Neg		Neg	Neg	Neg		Pos		Neg
322	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg				Neg
323	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg			Neg
353	Neg	Neg	Neg	Pos					Pos
368	Neg	Neg	Pos	Neg					Neg
382	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos				Neg
391	Pos	Neg	Neg	Neg					Neg
401	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg		Neg
437	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos			Neg
461	Neg	Neg	Neg	Pos					Neg
478	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos		Neg
496	Neg	Pos	Pos	Neg					Pos
498	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg		Neg
522	Pos	Neg	Pos	Neg					Pos
525	Pos	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg			Pos
527	Pos	Neg	Neg						Pos
571	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg			Pos
580	Neg	Neg	Neg		Neg				Pos
590	Neg	Neg	Neg						Pos

Ref: CPN: control prenatal; Neg: microhematocrito negativo; Pos: microhematocrito positivo

ANEXO 3**INTERMITENCIA DE LA PARASITEMIA PARA *P. VIVAX* EN LA GESTACION****TABLA A-11** Madres con parasitemia para *P. vivax* positiva

Codigo de la gestante	CPN1	CPN2	CPN3	CPN4	CPN5	CPN6	CPN7	CPN8	PARTO	IP
35	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg				Neg	Neg
37	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg				Pos	Pos
87	Neg	Pos							Neg	Neg
89	Neg	Neg	Neg	Pos					Neg	Neg
160	Neg	Neg							Pos	Neg
166	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg	Neg			Pos	Neg
167	Neg	Pos	Neg	Pos					Neg	Neg
168	Pos	Neg	Pos	Pos	Pos				Neg	Neg
175	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos				Neg	Neg
181	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg				Neg	Neg
200	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg			Pos	Pos
204	Pos	Neg		Pos					Neg	Neg
215	Neg	Neg	Neg	Neg					Pos	Neg
235	Pos	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg			Neg	Neg
239	Neg	Pos	Neg	Neg					Neg	Neg
242	Pos	Neg	Neg						Neg	Neg
260		Pos	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg		Neg	Neg
261		Pos	Pos	Neg	Neg	Neg			Neg	Neg
264	Pos	Neg	Neg	Pos	Neg				Pos	Pos
274			Neg	Neg					Pos	Pos
276	Pos	Neg	Neg	Neg	Neg				Neg	Neg
286	Neg	Pos	Neg						Neg	Neg
293	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg			Neg	Neg
296	Pos	Neg	Pos	Pos	Neg				Neg	Neg
298	Neg		Pos	Neg	Neg		Neg		Neg	Neg
382	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg				Neg	Neg
386	Neg	Neg							Pos	Pos
389	Pos	Neg	Pos	Neg					Neg	Neg
416	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg			Neg	Neg
468	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg			Neg	Neg
472	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos				Neg	Neg
477	Pos	Neg	Neg	Pos					Neg	Neg
478	Pos		Neg	Neg	Neg	Neg	Neg		Neg	Neg
479	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg			Neg	Neg
519	Neg		Neg						Pos	Pos
522	Neg	Neg	Pos	Neg					Neg	Neg
525	Pos	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg			Neg	Neg
533	Neg		Neg						Pos	Pos
539	Neg	Neg	Neg	Neg	Pos				Pos	Pos
588	Neg	Pos							Neg	Neg
595	Neg	Neg	Neg	Pos	Neg	Neg	Neg		Neg	Neg

Ref: CPN: control prenatal; Neg: Gota gruesa o frotis de sangre periférica negativo; Pos: Gota gruesa o frotis de sangre periférica positivo; IP: impronta placentaria

ANEXO 4

HOJA DE INFORMACIÓN

Estimada usuaria del Hospital Materno-Infantil del municipio de Yacuiba, tenga usted en consideración la siguiente información:

- Se realiza actualmente en el servicio de Obstetricia, el estudio titulado **“Rol de la infección palúdica durante el embarazo sobre la enfermedad de Chagas de la madre y del niño”**, el cual tiene por objetivo valorar la presencia de malaria en las mujeres embarazadas con Enfermedad de Chagas y determinar si este hecho provoca la transmisión de dicha enfermedad en el recién nacido.
- En primera instancia se intenta reclutar a todas las mujeres con un embarazo menor a las 22 semanas en su primer control prenatal, para luego proceder con un seguimiento durante toda la gestación, clínica y laboratorialmente, posterior al parto el seguimiento se realizará en el recién nacido.
- De la misma forma se solicitará información sobre una serie de datos de la gestante para incluirlos en una hoja prediseñada para el presente estudio, información que será absolutamente confidencial.
- Los exámenes laboratoriales que se realizarán son: a) para la detección de malaria : frotis de sangre periférica, gota gruesa, improntas. b) para la detección de la enfermedad de Chagas: microhematocrito, pruebas serológicas.
 - o En el primer control prenatal: pruebas para detección de malaria y enfermedad de Chagas. La toma de muestra sanguínea se realiza mediante una punción en el dedo anular.
 - o El mismo procedimiento se repetirá en cada control prenatal, con excepción de las pruebas serológicas para la enfermedad de Chagas.
 - o Durante el trabajo de parto, se repetirá el esquema del primer control prenatal.
 - o En el recién nacido, antes del alumbramiento se procederá con la toma de muestra de sangre del cordón umbilical del lado placentario y el seguimiento respectivo al mes de edad para lo cual la muestra sanguínea corresponderá a la punción del dedo anular para la efectivización de un microhematocrito de control.
- Los resultados de las láminas para malaria serán comunicados inmediatamente a la participante del estudio, quien en caso de presentar esta enfermedad recibirá el tratamiento correspondiente.

En el caso de que el recién nacido presente la enfermedad de Chagas congénita, se informará a la madre y se procederá a realizar su tratamiento.

- Los exámenes laboratoriales y los tratamientos respectivos son absolutamente gratuitos. Las mujeres embarazadas tienen la libertad de elegir el participar o no en el presente estudio y retirarse del mismo o a su hijo en cualquiera de sus etapas en el caso que lo considere conveniente.

Si usted está de acuerdo con todos los ítems mencionados, esperamos la confirmación de su colaboración con la firma del consentimiento informado para incluirla dentro del proyecto.

Gracias

ANEXO 5**CONSENTIMIENTO INFORMADO****ROL DE LA INFECCIÓN PALÚDICA DURANTE EL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS DE LA MADRE Y DEL NIÑO**

Yo,

Ap. Paterno

Ap. Materno

Nombres

C.I.

Considerando que:

- Se me explicó con detalle a cerca de los beneficios y responsabilidades que el presente estudio reflejará sobre mi persona, familia y entorno social.
- He sido informada sobre la libertad que poseo de elegir, el participar o no en el presente estudio.
- Se aclaró la importancia de cumplir con las normas establecidas por el personal encargado de la investigación, haciendo hincapié en que mi permanencia en el estudio será durante todo el tiempo que dure mi gestación y de 6 a 8 meses luego del parto, dependiendo de la evaluación a la que será sometido mi hijo, luego de su nacimiento.
- He sido informada sobre los datos que aporte al contestar los formularios establecidos dentro del estudio, son absolutamente confidenciales, siendo solo conocidos por el personal del grupo investigador directamente relacionado con el trabajo.
- La evaluación para el diagnostico laboratorial del paludismo se realizará en cada control prenatal y en caso de presentar positividad en los resultados, seré informada y recibiré el tratamiento adecuado inmediatamente por medio del personal de salud.
- Si el producto de mi gestación presentara reactividad en las pruebas laboratoriales para la enfermedad de Chagas congénita, recibirá la implementación del tratamiento y su respectivo seguimiento de inmediato y de manera gratuita, previa comunicación a mi persona.

Resuelvo:

- Participar voluntariamente y autorizar la participación de mi hijo, producto de esta gestación en la presente investigación.
- Autorizar al personal del equipo investigador para efectuar todos los procedimientos clínicos y laboratoriales estipulados en el protocolo de investigación.
- Firmar a pie de página como constancia de mi entera conformidad con las cláusulas anteriores y como muestra de mi libre aceptación.

Firma de la Madre

Firma del testigo

.....de.....de 200

ANEXO 8

HISTORIA PERINATAL BASE

BIBLIOGRAFIA

- Abdelkarim M., Lambot M., Stewart I., Detournay O., Noel J., Carlier Y., Truyens C. 2002 Acute *Trypanosoma cruzi* infection in mouse induce infertility or placental parasite invasion and ischemic necrosis associated with massive fetal loss, *Am. J. Path.*, **161(2)**, 673-80.
- Abdelkarim M., Detournay O., Truyens C., Carlier Y. 2004 Systemic and placental productions of Tumor Necrosis Factor contribute to induce fetal mortality in mice acutely infected with *Trypanosoma cruzi*, *Exp. Parasitol*, **107(1-2)**, 58-64.
- Albarracin –Veizaga H., de Carvalho M., Nascimento E., Rodriguez V., Casanova C., Barata J. 1999 Chagas disease in an area of recent occupation in Cochabamba, Bolivia, *Revista de Saude Publica*, **33(3)**, 230-236.
- Andrade SG. 1985 Morphological and behavioral characterization of *Trypanosoma cruzi* strains, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **18(suppl)**:139-46.
- Añez, N., Carrasco, H., Parada, H., Crisante, G., Rojas, A., Gonzales, N., Ramirez, J., Guevara, P., Rivero, C., Borges, R., Scorza, J. 1999 Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study, *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **60(2)**, 215-222.
- Astorga, B., Atias, A., Muñoz, P., Therman, E., Puente, E., Riveros, S. 1984 Estudio sobre la enfermedad de Chagas congénita en zonas endémicas. *Parasitología al día*, **8**, 8-12.
- Atías A. 1991 Parasitología Clínica, tercera edición, editorial Mediterráneo, 231-247, 255-268.
- Auderheide, A., Salo, W., Madden, M., Streitz, J., Buikstra, J., Guhi, F., Arriaza, B., Renier, C., Wittmers, L., Fornaciari, G., Allison, M. 2004 A 9,000-year record of Chagas' disease, *PNAS*, **101(7)**, 2034-2039.
- Araujo A., Ferreira F. 2000 Paleoparasitology and the Antiquity of Human Host-parasite Relationships, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **95(I)**, 89-93.
- Ayala, Z. Alfredo. 1990 "Geografía General de Bolivia. Estudios: Físico, Político y Económico de Bolivia", La Paz-Bolivia. Editora PROINSA, 481
- Azogue, E. 1993 Women and Congenital Chagas' disease in Santa Cruz, Bolivia: epidemiological and sociocultural aspects, *Soc. Sci. Med.*, **37(4)**, 503-511.
- Azogue, E., La Fuente, Darras, CH. 1985 Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **79**, 176-180.
- Azogue, E., Darras, CH. 1991 Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz-Bolivia), *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **24(2)**, 105-109.

Bibliografía

- Azogue, E., Darras, CH. 1995 Chagas Congénito en Bolivia: estudio comparativo de la eficacia y el costo de los métodos de diagnóstico, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **28(1)**, 39-43.
- Azogue, E., Darras, CH. 1981 Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Santa Cruz- Bolivia – I – Epidemiología (1), *Boletín Informativo CENETROP*, **11**, 23-29.
- Azogue E., La Fuente C., Darras Ch. 1981 Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Santa Cruz - Bolivia-1-Epidemiología, *Boletín Informativo CENETROP*, **7**, 23-29.
- Azogue E., Urioste G. 1985 Transmisión congénita, *Boletín Informativo CENETROP*, **11**, 21-30.
- Azogue E., Urioste G. 1985 Transmisión de la enfermedad de Chagas III Aspectos clínicos y anatómo-patológicos del recién nacido, *Boletín Científico del CENETROP*, **11**, 21-30.
- Azogue E. La Fuente C., Darras Ch. 1981 Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en Santa Cruz-Bolivia-1-Epidemiología, *Boletín Informativo CENETROP*, **7**, 23-29.
- Banco Mundial 2004 Reforma del Sector Salud en Bolivia. Análisis en el Contexto de la descentralización, Washington D.C.,49-57.
- Bannister, L., Mitchell, G. 2003 The ins, outs and roundabouts of malaria, *Current Opinion in Microbiology*, **6**, 371-376.
- Barbieri G., Ramirez E., Manssur R., Moran L., Loza L., Iglesias M., Alcorta M., Yachelini P. 2003 Incidencia de transmisión de enfermedad de Chagas congénito en Santiago del Estero, Instituto de Biomedicina, Universidad Católica del Santiago del Estero, www.fac.org.ar/tcvc/llave/tl292/tl292.pdf
- Barrientos R. 2006 Unidad de Prevención de Enfermedades, Ministerio de Salud y Deportes, Viceministerio de Salud, Dirección General de Salud, .
- Barret, M., Burchmore, R., Stich, A., Lazzari, J., Frasch, A., Cazzulo, J. 2003 The trypanosomiasis, *The Lancet*, **362**, 1469-1480.
- Basombrio, M. 1999 Endemic *Trypanosoma cruzi* infection in Indian populations of the Gran Chaco territory of South America: performance of diagnostic assays and epidemiological features, *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, **93(1)**, 41-48.
- Beeson, J., Reeder, J., Rogerson, S., Brown, G. 2001 Parasite adhesion and immune evasion in placental malaria, *TRENDS in Parasitology*, **17(7)**, 331-337.
- Beeson, J., Cooke, B., Rowe, A., Rogerson, S. 2002 Expanding the paradigms of placental malaria, *TRENDS in Parasitology*, **18(4)**, 145-147.
- Bittencourt, A., Mota, E., Ribeiro, R., Gabrielli, L., Cerqueira, P., Sherlock, I., Maguire, J. 1985 Incidencia of Congenital Chagas Disease in Bahia, Brazil, *Journal of Tropical Pediatrics*, **31**, 242-247.

- Bittencourt, A., Barbosa, H., Rocha, T., Sodre, I., Sodre, A. 1972 Incidencia da transmissão congénita da doença de Chagas em partos prematuros na maternidade Tyslla Balbino (Salvador, Bahia), *Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo*, **14(2)**, 131-134.
- Bittencourt, A., Barbosa, H. 1972 Incidencia da transmissão congénita da doença do Chagas em abortos, *Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo*, **14(3)**, 257-259.
- Bittencourt, A., Barbosa, H. 1972 Importancia do estudo do feto macerado para o diagnostico da forma congénita da doença de Chagas, *Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo*, **14(6)**, 260-263.
- Bittencourt A. L., 1985 Doença de Chagas congénita como un problema de saúde pública, *Annales de la Société belge de Médecine Tropicale*, **65(I)**, 103-106.
- Bittencourt, A. 1992 Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease, *Revista de Instituto Medico Tropical de Sao Paulo*, **34(5)**, 403-408.
- Blanco SB., Segura EL. & Gurtler R. 1999 El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina, *Medicina*, **59(II)**, 138-142.
- Blanco S., Segura E., Cura E., Chuit R., Tulian L., Isolina F., Garbarino G., Villalonga J., Gurtler R. 2000 Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina, *Tropical Medicine and International Health*, **5(4)**, 293-301.
- Brabin, B.J., Ginny, M., Sapau, J., Galme, K., Paino, J. 1990 Consequence of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **84(1)**, 11-23.
- Brabin, B.J. 1983 An analysis of malaria in pregnancy, *Bull WHO*, **61(6)**, 1005-1016.
- Brabin, L., 1992 The epidemiological significance of Chagas' disease in women, *Mem. Instituto Oswaldo Cruz*, **87(1)**, 73-79.
- Brabin, B. 1991 An Assessment of Low Birthweight Risk in Primiparae as an Indicator of Malaria Control in Pregnancy, *International Journal of Epidemiology*, **20(1)**, 276-283.
- Brabin, B., Maxwell, S., Chimsuku, L., Verhoeff, F., Van Der Kaay, H.J., Broadhead, R., Kazembe, P., Thomas, A. 1993 A study of the consequences of malarial infection in pregnant women and their infants, *Parasitology*, **35**, 9-11.
- Brener Z. 1985 General review on *Trypanosoma cruzi* classification and taxonomy *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **18(suppl)**:1-8.
- Brenier Z., Andrade Z., Barral-Netto M. 2002 *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, segunda edição, editora Guanabara Koogan, pag. 16-19.
- Brenière SF., Bailly M., Carrasco R. & Carlier Y. 1983 Transmission transplacentaire des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi*, *Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Méd. Et Parasitol.*, **21(3)**, 139-140.

- Breniere, S., Bosseno, M., Telleria, J., Bastrenta, B., Yacsik, N., Noireau, F., Alcazar, J., Barnabe, C., Wincker, P., Tibayrenc, M. 1998 Different Behavior of Two *Trypanosoma cruzi* Major Clones: Transmission and Circulation in Young Bolivian Patients, *Experimental Parasitology*, **89**, 285-295.
- Brutus L., Schneider D. & Mollinedo S. 2002 Evaluación de las prevalencias de la enfermedad de Chagas y del paludismo en mujeres embarazadas en el departamento de Tarija, *Informe técnico INLASA/IRD*, **22**, 2p.
- Brutus L., Schneider D., Postigo J., Salas N.A., Santalla J. & Mollinedo S. 2004 Evaluación de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la enfermedad de Chagas congénita en el hospital de Yacuiba, *Informe técnico INLASA/IRD*, **25**, 2p.
- Brutus L., Schneider D., Postigo J., Santalla J. & Mollinedo S. 2004 Evaluación de las consecuencias de la enfermedad de Chagas y del paludismo en mujeres embarazadas en el hospital de Bermejo, *Informe técnico INLASA/IRD*, **22**, 2p.
- Brutus L., Schneider D., Postigo J., Santalla J. Diaz V. & Mollinedo S. 2004 Evaluación de la prevalencia y de las consecuencias del paludismo en mujeres embarazadas en el hospital de Guayaramerin y Estudio comparativo de los datos procedentes de Bermejo (Tarija) y Guayaramerín (Beni), *Informe técnico INLASA/IRD*, **24**, 2p.
- Bulmer, J.M., Rasheed, F.N., Francis, N., Morrison, L., Greenwood, B.M. 1993 Placental malaria. I. Pathological classification, *Histopathology*, **22**, 211-218.
- Bulmer, J.M., Rasheed, F.N., Francis, N., Greenwood, B.M. 1993 Placental malaria. III. A semi-quantitative investigation of the pathological features, *Histopathology*, **22**, 219-225.
- Bulmer, J.N., Rasheed, F.N., Morrison, L., Francis, N., Greenwood, B.M. 1993 Placental malaria II A semi-quantitative investigation of the pathological features, *Histopathology*, **22**, 219-225.
- Cançado, R. 1999 Criteria of Chagas Disease Cure, *Mem. Ins. Oswaldo Cruz*, **94(1)**, 331-335.
- Carles G-. Bousquet F., Raynal P., Peneau C., Mignot V., Arbeille P. 1998 Grossesse et paludisme Etude de 143 cas en Guyana Française, *Journal Gynecol Obstet Biol Reprod*, **27**, 798-805.
- Carlier, Y., Torrico, F. 2003 Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanism of transmission to strategies for diagnosis and control, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **36(6)**, 767-771.
- Castejon, O., Molinaro, M., Zamora, M. 2001 La velloidad placentaria en caso de primigesta infectada por *Plasmodium vivax* y tratada con cloroquina, *Gaceta Médica de Caracas*, **103(3)**.
- Cervetta L., Moretti E., Basso B. 2002 Experimental Chagas' disease: The protection induced by immunization with *Trypanosoma rangeli* is associated with down-regulation of IL-6, TNF -alfa and IL-10 synthesis, *Acta Parasitologica*, **47(1)**, 73-78.

- Chagas, Carlos 1909 Nova tripanozomiaze humana, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **1**, 159-219.
- Contreras, S., Fernandez, R., Agüero, F., Desse, J., Oreduna, T., Martino, O. 1999 Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Salta, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **32(6)**.
- Costa, F., Fusai, T., Parzy, D., Sterkers, Y., Torrentino, M., Lekana, J., Traoré, B., Petres, S., Scherf, A., Gysin, J. 2003 Immunization with Recombinant Duffy Binding-Like-Y3 Induces Pan-Reactive and Adhesion-Blocking Antibodies against Placental Chondroitin Sulfate A-Binding *Plasmodium falciparum* Parasites, *The Journal of Infectious Diseases*, **188**, 153-164.
- Cot M., Deloron P. 2003 Paludisme associé à la grossesse: Conséquences et perspectives d'intervention, *Med. Trop.*, **63**, 369-380.
- Cot M., Brutus L., Pinell V., Ramaroson H., Ravelosson A., Rabeson D., Rakotonjanabelo A. 2002 Malaria prevention during pregnancy in unstable transmission areas: the highlands of Madagascar, *Tropical Medicine and International Health*, **7(7)**, 565-572.
- Coura, J.R., Junqueira, A., Bóia, M., Fernandes, O., Bonfante, C., Campos, J., Santos, L., Devera, R. 2002 Chagas disease in the Brazilian Amazon. IV. A new cross-sectional study, *Revista del Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, **44(3)**, 159-165.
- Coura, J., Junqueira, A., Fernandes, O., Valente, S., Miles, A. 2002 Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil, *TRENDS in Parasitology*, **18(4)**, 171-176.
- Cox, F.E.G. 2001, Concomitant infections, parasites and immune responses, *Parasitology*, **122**, 23-38.
- da Silveira J., Umezawa E., Luquetti A. 2001 Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis, *TRENDS in Parasitology*, **17(6)**, 286-291.
- D'alessandro, U., Langerock, P., Bennett, S., Francis, N., Chan, K., Greenwood, M. 1996 The impact of a national impregnated bed net programme on the outcome of pregnancy in primigravidae in the Gambia, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **90**, 487-492.
- Dantur M., Zaidenberg M., Almiron W., 2003 Fluctuación estacional de *Anopheles pseudopunctipennis* (Diptera: culicidae) en un área palúdica de Salta, Argentina, *Entomologia Vectorial*, **10(4)**, 457-468.
- Deharo E., Gautret Ph., Muñoz V., Sauvain M. 2000 Técnicas de laboratorio para la selección de sustancias antimaláricas, primera edición, Cooperación Iberoamericana para el desarrollo CYTED, La Paz-Bolivia, 21-27.
- Desowitz, R.S., Alpers, M.P. 1992 Placental *Plasmodium falciparum* parasitaemia in East Sepik (Papua New Guinea) women of different parity: the apparent absence of acute effects on mother and foetus, *Annals of Tropical and Parasitology*, **86(2)**, 95-102.

- Diagne, N., Rogier, C., Cisse, B., Trape, F. 1997 Incidence of clinical malarie in pregnant women exposed to intense perennial transmission, *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **91**, 166-170.
- Diagne, N., Rogier, C., Sokhna, S., Tall, A., Fontenille, D., Roussillon, C., Spiegel, A., Trape, F. 2000 Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period, *The New England Journal of Medicine*, **343(9)**, 598-603.
- Dias, J.C.P., Shofield, C.J. 2002 The impact of Chagas Disease Control in Latin America - A review, *Mem Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, **97(5)**, 603-612.
- Dias, J.C.P., Shofield, C.J. 1999 The evolution of Chagas Disease (American Trypanosomiasis). Control after 90 years Since Carlos Chagas Discovery, *Mem Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, **94(1)**, 103-121.
- Di Pentima M., Edwards M. 1999 Enzyme – linked immunosorbent assay for IgA antibodies to *Tripanosoma cruzi* in congenital infection, *The American Society of Tropical Medicine and Hygien* , **60(2)**, 211-214.
- Dolan, G., ter Kville, O., White, N., Luxemburger, C., Chonsuphajaisiddhi, T., Malankiri, L., Nosten, F. 1993 Bed nets for the prevention pregnancy, *Transaction of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene*, **87**, 620-626.
- Duffy, P., Fried, M. 2003 *Plasmodium falciparum* adhesion in the placenta, *Current Opinion in Microbiology*, **6**, 371-376.
- Duffy P., Fried M. 2001 Malaria in Pregnancy, Deadly Parasite, Susceptible Host, editorial Taylor & Francis, 27-52.
- Escalante A. Cornejo O., Freeland D., Poe A., Durrego E., Collins W., Altaf L. 2005 A monkey's tale: The origin of *Plasmodium vivax* as a human malaria parasite, *Proceedings of the National Academy of Sciencies of the United States of America*, **102(6)**, 1980-1985.
- Espinoza L., Alger J. 1999 Malaria Congénita por *Plasmodium vivax*, *Honduras Pediátrica*, **20(1)**, 15-19.
- Fernandez R., Garcia Y., Alger J. 2001 Malaria y Embarazo: Observaciones Clinico-epidemiológicas en dos Zonas Geográficas de Honduras, *Revista Medica de Honduras*, **69**,8-18.
- Ferrer, J.F., Galligan, D., Esteban, E., Rey, V., Murua, A., Gutierrez, S., Gonzales, L., Thakuri, M., Feldman, L., Poiesz, B., Jonsson, C. 2003 Hantavirus infection in people inhabiting a highly endemic region of the Gran Chaco territory, Paraguay: association with *Trypanosoma cruzi* infection, epidemiological features and haematological characteristics, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **97(3)**, 269-280.
- Fievet N., Moussa M., Tami G., Maubert B., Cot M., Deloron P., Chaouat G. 2001 *Plasmodium falciparum* Induces a Th1/Th2 Disequilibrium, Favoring the Th1-Type Pathway, in the Human Placenta, *The Journal of Infectious Disease*, **183**, 1530-1540.

- Fievet, N., Tami, G., Maubert, B., Moussa, M., Shaw, I., Cot, M., Holder, A., Chaouat, G., Deloron, P. 2002 Cellular immune response to *Plasmodium falciparum* after pregnancy is related to previous placental infection and parity, *Malaria Journal*, **1(16)**.
- Freilij H., Altcheh J. & Storino R. 1994 Chagas congénito. In Enfermedad de Chagas, Storino R. & Milei J. Eds, Buenos Aires, Doyma Argentina, 267-278.
- Freilij H., Altcheh J., Muchink G. 1995 Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **14(2)**, 161-162.
- Freilij, H., Muller, L., Gonzales, S. 1983 Direct Micromethod for Diagnosis of Acute and Congenital Chagas' Disease, *Journal of Clinical Microbiology*, **18 (2)**, 327- 330.
- Garcia, A., Bahamonde, I., Verdugo, S., Correa, J., Pastene, O., Solari, A., Tassara, R., Lorca, M. 2001 Infección transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile, *Revista médica de Chile*, **129(3)**.
- Gilles, H.M., Lawson, J.B., Sibelas, M., Voller, A., Allan, N. 1969 Malaria, anaemia and pregnancy, *Annals of Tropical and Parasitology*, **63(2)**, 245-262.
- Gilles H. M., Warrel D. A. 1993 Essential Malariology, third edition, editorial Edward Arnold, London-England, 1, 60-78, 124-196.
- Guyatt, H., Snow, R. 2001 Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa, in sub-Saharan Africa, *Transaction of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene*, **95**, 569-576.
- Guyatt, H., Snow, R. 2001 The epidemiology and burden of *Plasmodium falciparum*-related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa, *American Journal Tropical Medicine*, **69(12)**, 36 – 44.
- Gürtler, R.E., Segura, E., Cohen, J.E. 2003 Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* Infection in Argentina, *Emerging Infectious Diseases*, **9(1)**, 29-32.
- Guzman Marin E., Zavala J., Acosta K., Rosado E. 1999 Importancia de la caracterización de cepas de *Trypanosoma cruzi*, *Rev Biomed*, **10(3)**, 177-184.
- Harris A. F. 2006 Biting time of *Anopheles darlingi* in the Bolivian Amazon and implications for control of malaria, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **100(1)**, 45 - 7.
- Harrison 1993 Principios de Medicina Interna, 14.^a edición, editorial McGraw-Hill, volumen 1, 1352-1361, 1367-1370.
- Hernandez J., Parekh F., Sihuíncha M., Gamboa D., Soto K., Gotuzzo E., Branch O. 2005 Epidemiología de Malaria en el Embarazo en la Amazonía Peruana. COLOQUIO INTERNACIONAL "PALUDISMO Y EMBARAZO EN AMÉRICA: Líneas de base y estrategias de prevención". Santa Cruz-Bolivia.
- Hernandez-Matheson I., Frankowski R., Held B. 1983 Foeto-maternal morbidity in the presence of antibodies to *Trypanosoma cruzi*, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **77(3)**, 405-411.

- Hermann E., Truyens C., Alonso-Vega C., Rodriguez P., Berthe A., Torrico F. & Carlier Y. 2004 Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- γ in response to parasite antigens, *The Journal of Infectious Diseases*, **189**, 1274-1281.
- Hviid, L. 1998 Clinical disease, immunity and protection against *Plasmodium falciparum* malaria in populations living in endemic areas, *Molecular Medicine*.
- INCOSUR 2004 XIII^a Reunión de la Comisión Intergubernamental del Cono Sur para la Eliminación de *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Transmisión Transfusional de la Tripanosomiasis Americana (INCOSUR/Chagas).
- INE. Censo Nacional de población y vivienda 2002 (<http://www.ine.gov.bo/>).
- Instituto Geográfico Militar (IGM), Carta Nacional, Bolivia 1:50 000, serie H731.
- Jarude, R., Trindade, R., Tavares-neto, J. 2003 Malaria em grávidas de uma Maternidade Pública de Rio Branco (Acre, Brasil), *RBGO*, **25(3)**, 149-154.
- Krautz G., Kissinger J., Krettli A. 2000 The targets of the Lytic Antibody Response against *Trypanosoma cruzi*, *Parasitology*, **16(1)**, 31- 35.
- Krettli A.U. 1997 Exacerbation of experimental *Trypanosoma cruzi* in mice by concomitant malaria. *J. Protozool.*, **24**, 514-518.
- Lanza O., Mecanismo nacional de control social, Comité de defensa de los derechos del consumidor en Bolivia, Acción internacional para la salud Bolivia, WEMOS 2003 Estudio de casos: seguimiento a la estrategia boliviana de reducción a la pobreza (EBRP), a la muestra HIPC y su impacto en el sector salud, primera edición, La Paz – Bolivia, 14.
- Le Heeran, J., Cot, M., Personne, P., Flevet, N., Dubois, B., Beyemé, M., Boudin, C., Deloron, P. 1997 Maternal Placental Infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first 2 years of life, *American Journal Epidemiology*, **146(10)**, 826-831.
- Lopez – Antuñano F., 1997 Quimioterapia de las infecciones producidas por *Trypanosoma cruzi*, *Salud Pública de México*, **39(5)**, 463-471.
- Lorca M., Veloso C., Muñoz P., Bahamonde M., Garcia A. 1995 Diagnostic value of detecting specific IgA and IgM with recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens in congenital Chagas' disease, *American Journal Tropical Medicine Higiene*, **52 (6)**, 512-515.
- Lorca, M., Veloso, C., Thiermann, E. 1994 Congenital Chagas' disease and its serological diagnosis through conventional serology and methods of molecular biology, *Biology of Parasitism*, 155-164.
- Luquetti A., Ponce C., Ponce E., Esfandiari J., Schijman A., Revollo S., Añez N., Zingales B., Ramgel – Aldao R., Gonzales A., Levin M., Umezawa E., da Silveira J. 2003 Chagas' disease diagnosis: a multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of *Trypanosoma cruzi*, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **46**, 265-271.

Bibliografía

- Luquetti, A.O., 1997 Etiological treatment of Chagas disease, The National Health Foundation of Brazil, *Parasitology Today*, **13**,127-128.
- Luquetti AO. Megaesofago e anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. ... diagnóstico sorológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop* 1997;26:343-374.
- Luxemburger, C., Mcgreedy, R., Kham, A., Morison, L., Thein, C., Tan, C., White.N., Nosten. F. 2001 Effects of malaria during Pregnancy on Infant Mortality in an Area of Low Malaria Transmission, *American Journal Epidemiology*, **154(5)**, 459-465.
- MacGregor, J.D., Avery, J.G. 1974 Malaria Transmission and Fetal Growth, *British Medical Journal*, **3**, 433-436.
- Mansilla M. & Rocha MC. 1999 Chagas congénito. Presentación de un caso clínico y revisión bibliográfica, *Rev. Hosp. Inf. Ramón Sarda*, **18(1)**, 29-35.
- Marchant, T., Armstrong, J.R., Edgar, T., Ronsmans, C., Nathan, R., Abdulla, S., Mukasa, O., Urassa, H., Lengeler, C. 2002 Anaemia during pregnancy in southern Tanzania, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **96(5)**, 477-487.
- Markell J. 1990 Parasitología médica, sexta edición, editorial Interamericana – McGraw – Hill,79-101.
- Martinez F. 2004 Coloquio Internacional de Malaria y Embarazo 2005, Santa Cruz – Bolivia.
- McGregor, I., Wilson, M.E., Billewicz, Z.W. 1983 Malaria infection of the placental in the Gambia, West Africa, its incidence and relationship to stillbirth, birth weight and placental weight, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **77(2)**,232-244.
- McGregor, I. 1984 Epidemiology, malaria and pregnancy, *American Journal Tropical Medicine*, **33(4)**, 517-525.
- Mendoza C., Córdova E., Ancca J., Saldaña J., Torres A., Velásquez R., Rios J., Saldaña J., Vega S., Sánchez R 2005 Prevalencia de la enfermedad de Chagas en púerperas y transmisión congénita en una zona endémica del Perú, *Revista Panamericana de Salud Pública*, **17(3)**, 147-153.
- Menendez, C. J., Ordi, M. R., Ismail, P. J., Ventura, J. J., Aponte, E., Kahigwa, F., Font, R., Alonso, P.L. 2000 The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J. Infect. Dis.*, **181**, 1740–1745.
- Menendez, C. 1995 Malaria During Pregnancy a priority Area of Malaria Research and Control, *Parasitology Today*, **11(5)**, 234-675.
- Menezes, C., Bittencourt, A., Mota, E., Sherlock, I., Ferreira, J. 1992, Avaliação de la parasitemia en mujeres portadoras de infección por *Trypanosoma cruzi* durante y después de la gestación, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **25 (2)**, 109-103.
- Ministerio de Salud y Previsión Social, Dirección General de Salud, Programa Nacional de Control de la Malaria 2000. Normas de Tratamiento de la Malaria, Manual Práctico, 21-23.

- Mockenhaupt, F., Ulmen, U., von Gaertner, C., Bedu-addo, G., Bienzle, U. 2002 Diagnosis of Placental Malaria, *Journal of Clinical Microbiology*, **40** (1), 306- 308.
- Morgan, H.G. 1994 Placental malaria and low birthweight neonates in urban Sierra Leone, *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, **88**(6), 575-580.
- Moretti E., Basso B., Castro I., Carrizo M., Chaul M., Barbieri G., Canal D., Sartori M., Carrizo R. 2005 *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **38**(1), 1-3.
- Morini J.C., Berra H., Dávila H. O., Pividori J. F., Bottasso O. A.. 1994 Electrocardiographic alteration among first degree relatives with serologic evidence of *Trypanosoma cruzi* infection. A sibship study. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **89**(3), 371-375.
- Moya P., Moretti E., Paolasso R., Basso B., Blanco S., Sanmartino C., Soich de Cura A. 1989 Enfermedad de Chagas neonatal, *Medicina*, **49**, 595-599.
- Moya P. 1992 Enfermedad de Chagas materno-infantil, Actualización en la enfermedad de Chagas, 229-236.
- Muñoz P., Lorca M., Thiermann, E., Astorga B., Atías A., Pino S. 1982 Transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi*: Investigación en la maternidad del Hospital San Juan de Dios, de Santiago, *Revista Chilena de Pediatría*, **53**(1), 22-27.
- Nacher, M., Singhasivanon, P., Silachamroon, U., Treeprasertsuk, S., Vannaphan, S., Traore, B., Gay, F., Looareesuwan, S. 2001 Helminth Infections are associated with protection from Malaria-related acute renal failure and jaundice in Thailand, *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **65**(6), 834-836.
- Nahlen, B., Barnwell, J., Stekette, R., Parise, M. 2003 Burden of malaria during pregnancy in areas of Stable and Unstable transmission in Ethiopia during a Nonepidemic Year, *Journal of Infectious Diseases*, **187**, 1765- 1772.
- Newman, R., Hailemariam, M., Jimma D., Degifie, A., Kebede, D., Rietveld, A., Roussilhon, C. 2000 Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period, *The New England Journal of Medicine*, **343**(9), 598-603.
- Newman, R., Hailemariam, A., Jimma D., Degifie, A., Kebede, D., Rietveld, E., Nahlen, L.B., Barnwell, J.W., Stekette, R.W., Parise, M.E. 2003 Burden of Malaria during Pregnancy in Areas of Stable and Unstable Transmission in Ethiopia during a Nonepidemic Year, *The Journal of Infectious Diseases*, **187**, 1765-1772.
- Nisida IVV., Amato Neto V., Braz LMA., Duarte MIS. & Umezawua ES. 1999 A survey of congenital Chagas disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil, *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, **41**(5), 305-311.
- Nocht Bernhard 1938 El Paludismo, segunda edición, Editorial el Ateneo, Buenos Aires-Argentina, 1-2.
- Noireau F., Cassab J., Gullen G. 1999 Chagas La enfermedad en Bolivia. La enfermedad de Chagas y sus particularidades epidemiológicas en Bolivia, primera edición, ediciones gráficas E.G., 17-44.

Bibliografía

- Nosten, F., Simpson, J., Thwai, K.L., Balkan, S., Thein cho, Hkirijaroen, L., Looareesuwan, S., White N.J. 1999 Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy, *Lancet*, **354**, 546-549.
- Nosten F. Rogerson S., Beeson J., McGready R., Mutabingwa T, Brabin B. 2004 Malaria in pregnancy and the endemicity spectrum: what can we learn?, Review, *Trends in Parasitology*, **20(9)**, 425-432.
- Okoko,B., Enwere, G., Ota, M.2003 The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis, *Acta Tropica*, **6**, 1-13.
- Okumura M., dos Santos Vera., Camargo M., Schultz R., Zugaib M. 2004 Prenatal diagnosis of congenital Chagas´disease (American trypanosomiasis), *Prenatal diagnostic*, **24**, 179-181.
- O.M.S. Organización Mundial de la Salud 2005 Informe mundial sobre el paludismo Ginebra, http://www.rbm.who.int/wmr2005/html/exsummary_sp.htm
- OMS/OPS 2001 Informe de la situación de los programas regionales de malaria en las Américas, Washington, D.C., EUA, 2-7.
- O.P.S./M.S.F Organización Panamericana de la Salud/Medicos sin Fronteras 2004 Curso virtual de capacitación médica en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas, Universidad de la República Oriental del Uruguay, Universidad Federal de Minas Gerais.
- O.P.S. Organización Panamericana de la Salud 2004 Malaria in the countries and Region of the Americas: Time Series Epidemiological Data 1998 – 2004 , <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/mal-2005.htm>
- O.P.S. Organización Panamericana de la Salud 2004. Malaria en Bolivia, Series de Tiempo Times Series Epidemiological Data, 1998-2004 <http://www.paho.org/EnglishAD/DPC/CD/mal-2005.htm>
- O.P.S. Organización Panamericana de la Salud 2005 El control de las enfermedades transmisibles, 18.a edición, Washington, DC, **613**.
- Organización Panamericana de la Salud 2004 Consulta OPS sobre Enfermedad de Chagas congénita, su epidemiología y manejo, Montevideo-Uruguay.
- Organización Panamericana de la Salud (P.A.H.O.) 2005 Esquemas terapéuticos de la Malaria en Sudamérica, Reunión de Directores Nacionales d Epidemiología y Programas de Malaria, Costa Rica.
- Organización Panamericana de la Salud 2000 Medios Auxiliares para el diagnóstico de las infecciones palúdicas, segunda edición, 1-12.
- Organización Panamericana de la Salud 1999 Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas, Fundación Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 1998.

Bibliografía

- Organización Panamericana de la Salud 2006 La temporada de picadura de *Anopheles darlingi* y su relación con el control del paludismo en Bolivia, *Rev Panam Salud Publica*, **19(3)**:202-203.
- Parise, M., Lewis, L., Ayisi, J., Nahlen, B., Slutsker, L., Muga, R., Sharif, S., Hill, J., Steketee, R. 2003 A rapid assessment approach for public health decision-making relate to the prevention of malaria during pregnancy, *Bulletin of the World Health Organization*, **81(5)**, 316-323.
- P.A.H.O. 1998 Chagas disease interruption of transmission in Uruguay, *Epidemiological Bulletin*, **19(1)**, 10-12.
- Pereira D. 2002 Parasitología Humana, décima edición, editorial El Ateneo, 73-96,128-146.
- Prata, A. 2001 Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease, *The Lancet Infectious Disease*, **1**, 92-100.
- Programa Nacional de Malaria, Servicio departamental de Salud “Tarija”, gestión 2005.
- Programa Nacional Control y Vigilancia de Malaria 2006 Plan Estratégico para la lucha contra la malaria, 2001-2005, 10-11.
- Programa Nacional para el control y la eliminación de la enfermedad de Chagas en Bolivia, Ministerio de Salud y Previsión Social 1998 – 2002.
- Rajeshwara,N., Valiyaveetil, J., Manojkumar, Alkhalil, A.2002 Caracterización of Proteoglycans of Human Placenta and Identification of Unique Chondroitin Sulfate Proteoglycans of the Intervillous Spaces that Mediate the Adherence of *Plasmodium falciparum*-infected Erythrocytes to the Placenta, *The Journal of Biological Chemistry*, **275(51)**, 40344-40356.
- Rassi A., Neto A., Rassi G., Sabbaga A., Rassi J., Luquetti O., Rassi S. 2004 Busca retrospectiva da transmissão maternal da infecção chagásica em pacientes na fase crônica, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **37(6)**, 485-489.
- Risso M., Garbarino G., Mocetti E., Campetella O., Cappa G., Buscaglia C., Leguizamón S. 2004 Differential Expression of a Virulence Factor, the trans-Sialidase, by the Main *Trypanosoma cruzi* Phylogenetic Lineages, *The Journal of Infectious Disease*, **189**, 2250-2259.
- Recacoechea, M., De Muynck, A., Zuna, H., Rivero, A., Romero, A., Bermudez, H., Melgar, B., Ribera, B. 1979, Estudio epidemiológico, clínico y terapéutico del Chagas Agudo en Santa Cruz–Bolivia, *Boletín Informativo CENETROP*, **5**, 2-16.
- Reiche, E., Mutsumi, M., Bonametti, A., Jankevicius, J. 1996 Doença de Chagas congénita: epidemiologia, diagnóstico laboratorial, pronóstico e tratamento, *Jornal de Pediatria*, **72(3)**, 125-132.
- Reunión de Directores Nacionales de Epidemiología y Programas de Malaria 2005 San José, Costa Rica, 7-10 Noviembre.

- Reyes, M., Lorca, M., Muñoz, P., Frasch, A. 1990 Fetal IgG specificities against *Trypanosoma cruzi* antigens in infected newborns, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 2846-2850.
- Roberts C., Satoskar A., Alexandre J. 1996 Sex Steroides, Pregnancy-associated Hormones and Immunity to Parasitic Infection, *Parasitology Today*, **12(10)**, 382-388.
- Rogerson, S., Mkundika, P., Kanjala, Maxwell, L. 2003 Diagnosis of *Plasmodium falciparum* Malaria at Delivery: Comparison of Blood Film Preparation Methods and of Blood Films with Histology, *Journal of Clinical Microbiology*, **41(4)**, 1370- 1374.
- Roll Back Malaria, World Health Organization, UNICEF 2005 World Malaria report 2005, www.rbm/who/unicef/2005.
- Romero Areco M.E., Control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en el departamento de Tarija (Bolivia) : estudio cohorte sobre la transmisión transplacentaria en el municipio de Caraparí (marzo 2004 - noviembre 2005). Tarija (BOL) ; La Paz : Universidad Autónoma Juan Misael Saracho ; IRD, 2006, 159 p. multigr. + 13 p. multigr. Licenciatura : Bioquím., UAJMS : Tarija. 2006/10.
- Rosa, R., Basmadjian, Y., Gonzales, M., Gonzales, M., Salvatella, R. 2001 Actualización clínica –epidemiológica y terapéutica de la enfermedad de Chagas en Uruguay, *Revista Médica Uruguay*, **17(2)**, 125-132.
- Russomando, G., Tomassone, M., De Guillen, I., Acosta, N., Vera, N., Almiron, M., Candia, N., Calcena, M., Figueredo, A. 1998 Treatment of Congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction, *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, **59(3)**, 487–491.
- Russomando G. 1999 Assessment of a locally sustainable system for Chagas disease diagnosis in two endemic regions of Paraguay, TDR – Final Reports Series, 16.
- Salomone O., Basqueira A., Sembaj A., Aguerri A., Reyes M., Omelianuk M., Fernandez R., Enders J., Palma A., Moreno J., Madoery R. 2003 *Trypanosoma cruzi* in Persons without Serologic Evidence of Disease, Argentina, *Emerging Infectious Disease*, **9(12)**, 1558-1561.
- Sánchez O., Mora M., Basombrio M. 2005 High Prevalence of Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection and Family Clustering in Salta, Argentina, *Pediatrics*, **115(6)**, 668-672.
- Sarasúa W., Sanchez M., Calegari A., Andrade E. 1986 Chagas congénito . Placenta chagásica, *Revista Médica Uruguay*, **2**, 149-154.
- Sartori M., Lin S., Frank F., Malchiodi L., Fabro S. 2002 Role of Placental Alkaline Phosphatase in the Interaction between Human Placental Trophoblast and *Trypanosoma cruzi*, *Experimental and Molecular Pathology*, **72**, 84-90.
- Sartori M., Pons P., Mezzano L., Lin S., de Fabro S. 2003 *Trypanosoma cruzi* Infection Induces Microfilament Depletion in Human Placenta Syncytiotrophoblast, *Placenta*, **00**, 1-5.

- Saute, F., Menendez, C., Mayor, A., Aponte, J., Gomez-Olive, X., Dgedge, M., Alonso, P. 2002 Malaria in pregnancy in rural Mozambique: the role of parity, submicroscopic and multiple *Plasmodium falciparum* infections, *Tropical Medicine and International Health*, **7(1)**, 19-28.
- Schenone, H., Villarroel, F., Rojas, A., Alfaro, E. 1980 Factores biológicos y ecológicos en la epidemiología de la enfermedad de Chagas en Chile, *Boletín Chileno de Parasitología*, **35**, 42-54.
- Schenone H., Gaggero M., Sapunar J., Contreras M., Rojas A. 2001 Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases, *Revista Instituto Medicina Tropical San Paulo*, **43(4)**, 231-232.
- Schenone, H., Villarroel, F., Rojas, A., Alfaro, E. 1980 Factores biológicos y ecológicos en la epidemiología de la enfermedad de Chagas en Chile, *Boletín Chileno de Parasitología*, **35**, 42-54.
- Schmunis, G.A. 1991 *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas disease: status in the blood supply in endemic and non endemic countries, *Transfusion*, **31**, 547-557.
- Schmunis, G.A. 1999 Prevention of Transfusional *Trypanosoma cruzi* Infection in Latin America, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **94(Suppl. I)**, 93-101.
- Schleiermacher, D., Rogier, C., Spiegel, A., Tall, A., Trape, J., Puijalón, O. 2001 Increased multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections and skewed distribution of individual MSP1 y MSP2 alleles during pregnancy in Ndiop, a senegalese village with seasonal, mesoendemic malaria, *American Journal of Medicine and Hygiene*, **64(5,6)**, 303-309.
- Sgambatti de Andrade, A.L., Zicker, F., Silva, I., Souza, M., Martelli, M.T. 1995 Risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection among children in central Brazil : a case-control study in vector control settings, *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **52(2)**, 183-187.
- Sugiyama. T., Cuevas, L., Bailey, W., Makunde, R., Kawamura, K., Kobayashi, M., Masuda, H., Hommel, M. 2001 Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) in *Plasmodium falciparum*-infected Placenta, *Placenta*, **22**, 574-579.
- Shulman, C.E., Marshall, T., Doman, E., Bulmer, J., Cotts, F., Peshu, N., Marsh, K. 2001 Malaria in pregnancy adverse effects on hemoglobin levels and birth weight in primigravidae and multigravidae, *Tropical Medicine and International Health*, **6 (1)**, 770-778.
- Shulman, C.E., Graham, W.J., Jilo, H., Lowe, B.S., New, L., Obiero, J., Snow, W., Marsh, K. 1996 Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae: evidence from a district hospital in coastal Kenya, *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **90**, 535-539.
- Shulman, C.E., Dorman, E.K. 2003 Reducing childhood mortality in poor countries Importance and prevention of malaria in pregnancy, *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **97**, 30-35.

Bibliografía

- Silveira, A., Arias, A., Segura, E., Guillén, G., Russomando, G., Schenone, H., Pinto, J., Valdes, J., Lorca, M., Salvatella, R. 2001 El control de la enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América, 35-312.
- Singh N. 1999 Epidemiology of malaria in pregnancy in central India, *Bulletin WHO*, **77(7)**, 567-572.
- Singh N. 2003 Short Communication, Placental *Plasmodium vivax* infection and congenital malaria in central India, *The Liverpool School of Tropical Medicine*.
- Slutsker Laurent & Marston Barbara, HIV and Malaria: interactions and implications, 3-10.
- Sosa, S., Segura, E. 1999 Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina, *Medicina*, **59(2)**, 166-170.
- Steketee, R., Nahlen, B., Parise, M., Menendez, C., 2001 The burden of Malaria in pregnancy in malaria endemic areas, *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **64(12)**, 28-35.
- Steketee, R., Wirima, J., Laurent, S., Heyman, D., Breman, J., 1996 The problem of Malaria and Malaria Control in pregnancy in Sub-Saharan Africa, *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **5(1)**, 2-7.
- Steketee, R., Wirima, J., Campbell, C. 1996 Developing effective strategies for malaria prevention programs for pregnant African women, *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **5(1)**, 95-100.
- Steketee, R.W., Brandling-Bennett, A.D., Kaseje, D.C., Schwartz, I.K., Churchill, F.C. 1987 In vivo response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in pregnant and non-pregnant women in Siaya District, Kenya, *Bulletin of the World Health Organization*, **65(6)**, 885-890.
- Stoppani, A. 1999 Quimioterapia de la enfermedad de Chagas, *Medicina*, **59(2)**, 147-165.
- Stites D., Parslow T., Terr A. 1998 Inmunología Básica y Clínica, novena edición, editorial el Manual Moderno, 877-893.
- Strout R.G. 1962 A method for concentrating hemoflagellates, *J. Parasit.*, **48**, 100-103.
- Sosa, S., Segura, E. 1999 Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina, *Medicina*, **59(2)**, 166-170.
- Sullivan, A., Nyirenda, T., Cullinan, T., Taylor, T., Harlow, S., James, S., Meshnick, S. 1999 Malaria Infection during Pregnancy: Intrauterine Growth Retardation and Preterm Delivery in Malawi, *The Journal of Infectious Diseases*, **179**, 1580-1583.
- Szarfman A., Urman J., Otalora A., Largaia A. & Yanovsky F. 1975 Specific agglutinins and immunoglobulin levels in congenital Chagas infection, *Medicina*, **35(3)**, 245-250.

- Tako E., Zhou A., Lohoue J., Leke R., Wallace D., Leke R. 2005 Risk Factor for placental malaria and its effect on pregnancy outcome in Yaoonde, Camerun, *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, **72(3)**, 236-242.
- Testa, J., Awodabon, J., Lagarde, N., Olivier, T., Delmont, J. 1991 Intéret de l'apposition placentaire comme marqueur épidémiologique du paludisme, *Bull. Soc. Patho. Ex.*, **84**, 473-479.
- Torricono F., Castro M. 1999 La enfermedad de Chagas Control y Manejo, Cochabamba – Bolivia.
- Torricono F., Alonso-Vega C., Suarez E., Rodriguez P., Torricono M., Dramaix M., Truyens C., Carlier Y. 2004 Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non – infected newborns in Bolivia, *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, **70(2)**, 201-209.
- Noireau F., Cortez M., Monteiro F., Jansen A., Torricono F. 2005 Can wild Triatoma infestans foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts?, *Trends Parasitol.*, **21(1)**:7-10.
- Umezawa E., Nascimento M., Kesper N., Coura, J., Borges-Pereira J., Junqueira C., Camargo M. 1996 Immunoblot assay using excreted-secreted antigens of *Trypanosoma cruzi* in Serodiagnosis of Congenital, Acute, and Chronic Chagas' disease, *Journal of Clinical Microbiology*, **34(9)**, 2143-2147.
- Umezawa E., da Silveira J. 1999 Serological Diagnosis of Chagas Disease with Purified and Defined *Trypanosoma cruzi* antigens, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, **84(I)**, 285-288.
- Virreira M., Torricono F., Truyens C., Alonso – Vega C., Solano M., Carlier Y., Svoboda M. 2003 Comparison of polymerase chain reaction methods for reliable and easy detection of congenital *Trypanosoma cruzi* infection, *American Journal Tropical Medicine and Hygiene*, **68(5)**, 574-582.
- Virreira M., Alonso-Vega C., Solano M., Jijena J., Brutus L., Bustamante Z., Truyens C., Schneider D., Torricono F., Carlier Y., and Svoboda M. 2006 Congenital chagas disease in Bolivia is not associated with DNA polymorphism of *Trypanosoma cruzi*, *Am J Trop Med Hyg*, **75(5)**, 871 - 879.
- Walter, P., Garin, Y., Blot, P. 1982 Placental Pathologic Changes in Malaria, *American Journal Pathology*, **109**, 330-342.
- Warrel D., Gilles H. 2005 Essential malariology, fourth edition, chapter nine, pages 220-235.
- Werner, APT. 1999 Tratamiento de la enfermedad de Chagas, *Parasitología al día*, **23(3-4)**, 1-17.
- Wincker, P., Bosseno, M., Britto, C., Yaksic, N., Cardoso, M., Médicis, C., Brenière, S. High correlation between Chagas' disease serology and PCR-based detection of

Bibliografía

- Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA in Bolivia children living in an endemic area, *FEMS Microbiology Letters*, **124**, 419-424.
- World Health Organization 1988 Malaria diagnosis. Memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization, 66:575.
- World Health Organization 1999 News Perspectives. Malaria Diagnosis. Report of a point WHO-USAID, Informal consultation.
- World Health Organization 2000a WHO Expert Committee on Malaria 2000 Twentieth report Geneva, Technical Report Series, No. 892, 37-40.
- World Health Organization 2000b Management of severe malaria: a practical handbook, segunda edición, Geneva, 41-47.
- World Health Organization 2000c WHO Medios auxiliares para el diagnóstico de las infecciones palúdicas, segunda edición, 1-11.
- World Health Organization 2003 WHO The Africa Malaria Report, 38-42.
- World Health Organization 2006 Guidelines for the treatment of malaria, 87-122.
- Zaidenberg, M.1999 La enfermedad de Chagas congénita en la Provincia de Salta, Argentina, años 1980 – 1997, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **32(2)**, 689- 695.
- Zaman V. 2004 Atlas Color de Parasitología Clínica, segunda edición, editorial médica Panamericana, 81-100.
- Zhou, A., Megnekou, R., Leke, R., Fogako, J., Metenou, S., Trock, B., Taylor, D., Leke, R. F. 2002 Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant cameroonian women *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **67(6)**, 566-570.
- Zimmerman R. H., Voorham J. 1997 Uso de mosquiteros y otros materiales impregnados con insecticida para el control de la malaria en las Américas, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*, **2(5)**.
- Zulantay I., Venegas J., Werner APT., Solari A., Sanchez G. 1998 Lytic Antibodies in *Trypanosoma cruzi* infected persons with low parasitemia, *American Journal Tropical Medicine Hygiene*, **58(6)**, 775-779.
- Zuna, H. 1991 Magnitud e importancia de la enfermedad de Chagas en Bolivia, *Boletín Informativo CENETROP*, **15**, 25-38.