

**UNIVERSITAT  
DE  
VALÈNCIA**



**FACULTAT  
DE  
FARMÀCIA**

---

**Tesis Doctoral**

.....DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR I PARASITOLOGIA  
FACULTAT DE FARMÀCIA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

.....Programa Oficial de Postgrado en Enfermedades Infecciosas  
(Valencia, España)

**Epidemiología y Control de la Enfermedad de  
Chagas en el Departamento de Cochabamba  
(Bolivia).**

por

**Natalisy Espinoza Calancha.**

Directores

**Dr. Rafael Borrás Salvador**

Profesor Titular de Microbiología  
Sección Departamental de Microbiología  
Facultad de Medicina y Odontología  
Universidad de Valencia.

**Dr. Fernando Abad Franch**

Investigador  
Centro de Pesquisa René Rachou  
Instituto Fiocruz Minas Gerais, Brasil.

**Valencia 2015.**



VNIVERSITAT (ò\*)  
E VALÈNCIA Facultat de Farmàcia

DEPARTAMENT DE BIOLOGIA CEL·LULAR I PARASITOLOGIA

Los abajo firmantes **Rafael Borrás Salvador**, Profesor de Microbiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, y **Fernando Abad Franch**, Investigador de la Fundación Oswaldo Cruz – Fiocruz (Brasil), por la presente:

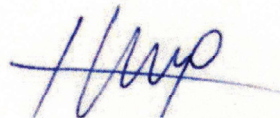
**Certifican que,**

Doña **Natalisy Espinoza Calancha** ha realizado la Tesis Doctoral titulada **Epidemiología y Control de la Enfermedad de Chagas en el Departamento de Cochabamba (Bolivia)**, bajo su dirección, en el Área de Parasitología del Departamento de Biología Celular y Parasitología de la Universidad de Valencia, con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente en Valencia a catorce de Octubre de 2015.



Fdo: Dr. R. Borrás Salvador



Fdo.: Dr. F. Abad Franch



**Resumen**

La enfermedad de Chagas es uno de los problemas más graves de salud pública que afectan a América Latina; históricamente extensas áreas de Bolivia han registrado la mayor prevalencia de la infección por su agente causal, el protozoo *Trypanosoma cruzi*. A principios del año 2000, en este país se puso en marcha un programa de control vectorial, que consistió en el rociado masivo de viviendas con insecticidas piretroides, instaurado para controlar la infestación de viviendas por los insectos hematófagos que transmiten la enfermedad. En este trabajo se proporciona una evaluación detallada de los efectos de este programa en el Departamento de Cochabamba, uno de los lugares más endémico de todo el mundo.

Los análisis muestran que en el periodo inicial (2000-2001) la infestación de viviendas por triatomíneos era un hecho común en el Departamento de Cochabamba; siendo los índices de infestación (IF's) de las viviendas al nivel municipal significativamente más elevados en los municipios ubicados en la ecorregión del Bosque Seco Interandino que en los pertenecientes a las ecorregiones de la Puna Norteña y de los Yungas, y en los de esta última que en los de la Puna Norteña. La fumigación de las viviendas se tradujo por una disminución sustancial en los IF's, con IF's medios ecorregionales entre el 1,1 y el 3,2% de la Puna Norteña y del Bosque Seco Interandino, respectivamente. La infestación residual fue más alta en la capital (Cochabamba, 12,5%) y en los demás municipios de la ecorregión de Bosque Seco Interandino, que en las restantes ecorregiones ( $p < 0,005$ ).

La persistencia de focos de infestación residual, unidos al aumento significativo de los IF's medios observados en el último año del estudio (2010) - aunque la tendencia lineal global fuese negativa- y a las tendencias positivas de los índices tripano-triatomínicos y de la prevalencia en niños menores de cinco años, hacen pensar que a medio o largo plazo, si no se mantienen las campañas de fumigación y otras medidas de prevención, se podría producir una re-emergencia de la enfermedad de Chagas en el Departamento de Cochabamba.

**Palabras clave:** *Trypanosoma cruzi*, Enfermedad de Chagas, triatomíneos, epidemiología, control vectorial.



**Dedicatoria**

A Dios quién supo guiarme y darme fuerza para seguir adelante.  
A mis padres por todo el esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional,  
pilares fundamentales en mi formación humana y profesional.

*Algún día diré “No fue fácil, pero lo logré”.*





**Agradecimientos**

Me gustaría expresar mi profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de manera directa o indirectamente en la elaboración de mi Tesis Doctoral.

Agradecer a las autoridades del Programa de Control de Enfermedad de Chagas del Departamento de Cochabamba, Bolivia; por su colaboración facilitando los datos epidemiológicos para la realización de esta investigación.

Al Dr. Rafael Borrás Salvador, Profesor de la Sección Departamental de Microbiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, y al Dr. Fernando Abad Franch, Profesor del Departamento de Ecología de Enfermedades Infecciosas del Instituto Centro de Pesquisa René Rachou – Fiocruz de la Amazonia (Brasil), Directores del presente trabajo; por su interés, seguimiento y supervisión continua; por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de estos años en el proceso de aprendizaje. Espero poder contribuir en la formación de otras personas y ayudarles del modo que de ustedes he aprendido.

A las personas más importantes de mi vida, mi amada familia, porque aún a pesar de la distancia con su preocupación, apoyo, cariño infinito y estímulo, han sido el motor para continuar con este proyecto hasta su culminación. A Jesús Delgado Chávez, por el amor, la paciencia, el apoyo y la compañía que me brindó, cuando parecía que no lograría concluir este proyecto, hoy mi logro es suyo.

A todos los verdaderos amigos y amigas que la vida me ha regalado en Bolivia y Valencia, que me han acompañado durante todos los años de mi formación y me han brindado su cariño y apoyo constante.

A Dios por darme fuerzas y esperanza para superar los obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

Y a todas aquellas personas que mueren en silencio, que marcaron mi vida, y la razón por la cual elegí esta línea de investigación.



**Índice**



**Índice**

1	Introducción.....	1
1.1	Enfermedad de Chagas .....	4
1.2	Aspectos epidemiológicos y sociales de la enfermedad de Chagas.....	4
1.2.1	Prevalencia en los países endémicos .....	5
1.2.2	Prevalencia en Bolivia .....	6
1.2.3	Prevalencia en los países no endémicos.....	8
1.2.4	El coste económico de la enfermedad de Chagas.....	10
1.3	Características biológicas de <i>T. cruzi</i> .....	10
1.3.1	Ciclo biológico del <i>T. cruzi</i> .....	11
1.3.2	Diversidad genética de <i>T. cruzi</i> . .....	12
1.3.3	Vías de Transmisión.....	13
1.3.3.1	Transmisión vectorial .....	13
1.3.3.2	Transmisión por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos.....	15
1.3.3.3	Transmisión transplacentaria o congénita.....	15
1.3.3.4	Otras vías de transmisión .....	16
1.4	Patogenia y manifestaciones clínicas.....	16
1.4.1	Fase aguda .....	16
1.4.2	Fase crónica asintomática.....	17
1.4.3	Fase crónica sintomática .....	17
1.5	Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas .....	18
1.6	Tratamiento .....	19
1.7	Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Bolivia.....	20
2	Hipótesis y objetivos .....	23
2.1	Planteamiento del problema.....	25
2.2	Hipótesis .....	27
2.3	Objetivos del estudio.....	28
3	Material y métodos .....	29
3.1	Origen de los datos.....	31
3.1.1	Área de estudio: el Departamento de Cochabamba. ....	32
3.1.2	Municipios objeto de estudio .....	36
3.1.3	Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC) .....	38
3.1.3.1	Primera fase o de encuestas entomológicas y socio-sanitarias.....	39
3.1.3.2	Segunda fase o de intervención en el área .....	40
3.1.3.3	Tercera fase o de vigilancia entomológica e investigación .....	41
3.1.3.4	Estudio de seroprevalencia.....	43

---

3.2	Análisis de los datos.....	43
3.2.1	Modelos lineares mixtos .....	44
3.2.2	Estudio de prevalencia.....	47
4	Resultados .....	49
4.1	Resultados de los estudios censales y catastrales, y del estudio entomológico inicial .....	51
4.2	Resultados de la fase de intervención en el área y de las encuestas entomológicas subsiguientes .....	54
4.2.1	Análisis del esfuerzo de intervención .....	54
4.2.2	Resultados de las encuestas entomológicas post-rociado y variaciones ecorregionales.....	56
4.2.3	Relación entre el esfuerzo de intervención y los índices de infestación .....	63
4.2.4	Modelado .....	66
4.3	Resultados del estudio de seroprevalencia en niños menores de cinco años ...	70
5	Discusión .....	75
6	Conclusiones .....	83
7	Referencias .....	87
7.1	Bibliografía.....	89
7.2	Páginas Web .....	111
8	Anexo .....	117
9	Apéndice.....	127

## 1 Introducción





La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis humana americana, causada por el hemopárasito *Trypanosoma cruzi*, es uno de los problemas de Salud Pública más importantes de Bolivia<sup>1</sup>. Históricamente, la enfermedad ha sido endémica en el 60% del territorio boliviano, y *Triatoma infestans* es la principal especie de triatomino involucrada en su transmisión, y la especie más adaptada tanto al ambiente doméstico como perodoméstico<sup>2</sup>. La infestación de ambientes humanos por *T. infestans* ha sido tradicionalmente muy común en el Departamento de Cochabamba<sup>1,3,4</sup>.

Poblaciones de *T. infestans* fueron introducidas accidentalmente en la mayor parte de su área de distribución en América del Sur, lo que permitió su casi total eliminación a través de campañas de control amplias, basadas en la fumigación de casas y estructuras peridomésticas con insecticidas residuales<sup>5</sup>. Sin embargo, se han registrado poblaciones silvestres de esta especie en los valles interandinos del centro y el sudeste de Bolivia, incluido el Departamento de Cochabamba, y en el territorio semiárido del Gran Chaco<sup>2,6</sup>. Los vectores silvestres pueden migrar desde sus hábitats naturales hacia viviendas previamente tratadas con insecticidas; este proceso de ‘reinfestación’ es común y persistente en muchas áreas, y representa el principal obstáculo para mantener las viviendas libres de vectores de forma duradera<sup>5,7</sup>.

Con base en la experiencia exitosa del control de vectores de la enfermedad de Chagas a través del rociado sistemático con insecticidas piretroides en los países del Cono Sur y en otros lugares<sup>3,7-10</sup>, Bolivia puso en marcha un ambicioso Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC) en la década del año 2000<sup>8,11-13</sup>. En este trabajo se evalúa los efectos a largo plazo del PCEC sobre la frecuencia de infestación de viviendas por triatominos, principalmente *T. infestans*, en el Departamento de Cochabamba. El objetivo, cuantificar como las tasas de infestación de las viviendas varían a medida que aumenta el esfuerzo de control, durante un periodo de 11 años, que incluye una fase de pre-intervención y una fase de seguimiento de siete años. Además, surge el interrogante de si la aparición generalizada en la región de focos de *T. infestans* silvestre, especialmente en algunas regiones ecológicas, podrían poner en peligro los esfuerzos de control de vectores en un grado grave, midiendo así la necesidad de la vigilancia entomológica continua<sup>7,14,15</sup>.

### 1.1 Enfermedad de Chagas

La tripanosomiasis americana, fue descrita en 1909, por el médico brasileño Carlos Chagas, quién identificó y describió a unos protozoos flagelados en el intestino de unos hemípteros hematófagos, los triatominos, a los que denominó *T. cruzi*<sup>16-19</sup>. Los primeros indicios de infección humana se confirmaron en momias de tribus indígenas del sudoeste de América del Sur, de unos nueve mil años de antigüedad<sup>8,20-24</sup>.

El proceso de adaptación de los triatominos al hábitat humano (domesticación), estaría asociado al sedentarismo de las poblaciones preincaicas, y a la cría doméstica del cuy, conejillo de Indias o cobaya (*Cavia porcellus*). El mecanismo de adaptación de *T. infestans*, de su huésped selvático el cuy serrano (*Galea musteloides*), hacia el cobaya, es aún desconocido<sup>25</sup>.

El descubrimiento en Bolivia de focos silvestres de *T. infestans*, en los valles Andinos, y en las tierras bajas de la ecorregión del gran Chaco, sugieren que no solo los valles de Cochabamba fueron el centro de origen y dispersión de esta especie en América del Sur<sup>6,8,21-24,26</sup>.

El investigador brasileño Arthur Neiva, describió la existencia de triatominos infectados por *T. cruzi*, en 1916, en el Departamento de Potosí, Bolivia<sup>27</sup>. En 1946, el médico boliviano Rafael Torrico, describió la existencia de poblaciones selváticas de *T. infestans* y *T. sordida* en asociación con *G. musteloides*, y el primer caso agudo de enfermedad de Chagas, en una niña de 14 años de edad, de la provincia rural de Capinota, Departamento de Cochabamba<sup>2,28-30</sup>.

### 1.2 Aspectos epidemiológicos y sociales de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas, fue exclusiva de 21 países de Centro y Sudamérica, desde el paralelo 40° de latitud Norte (Estados Unidos), hasta el paralelo 42° de latitud Sur (Argentina); afectando de forma permanente a personas en medio de la pobreza de las zonas rurales<sup>31</sup>. Actualmente las características epidemiológicas de la enfermedad se han modificado, y como consecuencia de las migraciones humanas se ha dispersado, hasta convertirse en un problema de salud global; pasando de ser una enfermedad

originalmente confinada a zonas rurales empobrecidas de América Latina a hallarse presente en áreas urbanas tanto de países endémicos como no endémicos<sup>32-35</sup>.

### 1.2.1 Prevalencia en los países endémicos

En los años noventa, 18 millones de personas estaban infectadas con *T. cruzi*, y 90 millones en situación de riesgo<sup>8</sup>. La incidencia anual era de 450.000 casos nuevos, en ausencia de cualquier intervención sanitaria. El Banco Mundial calificó a la enfermedad de Chagas, como la enfermedad parasitaria más importante en términos de impacto socioeconómico, estimado en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVADs), que se pierden a causa de la infección<sup>36,37</sup>. Se estimaba entonces, que el total de la población infectada con manifestaciones clínicas fuera de alrededor de 6.1 millones de habitantes<sup>8,36,37</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Prevalencia de infección por *T. cruzi* en países del Cono Sur

País	Población total <sup>1</sup>	Población en riesgo <sup>2</sup>	Infectados <sup>3</sup>
Argentina	32.322.000	6.900.000	2.330.000
Bolivia	7.314.000	1.800.000	1.333.000
Brasil	150.368.000	41.054.000	1.900.000
Chile	13.173.000	1.000.000	142.000
Paraguay	4.277.000	1.475.000	397.000
Uruguay	3.094.000	975.000	37.000
Total	210.548.000	53.204.000	6.139.000

Tomado de: <sup>1</sup>Publicación Científica n° 547 de la OPS/OMS: La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. Washington D.C., 1994<sup>38</sup>; <sup>2</sup>Datos del Banco Interamericano de Desarrollo, 1990<sup>12</sup>; <sup>3</sup>Datos de los Ministerios de Salud y estimaciones de la OMS, 1990<sup>8</sup>.

Ante este escenario, el uso de insecticidas residuales mantenidos en el tiempo, fue la estrategia de control para este problema de salud pública<sup>39-41</sup>. Esta medida ya era utilizada en Brasil, y estudios serológicos realizados en la década de los años noventa, demostraron la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en varios de sus estados. Este esfuerzo se veía en peligro, por la presencia del vector en países vecinos como Bolivia y Paraguay, donde no existía ningún tipo de programa de control para la interrupción de la transmisión vectorial<sup>37,42</sup>.

Así surgieron los programas de control contra la enfermedad de Chagas, con el objetivo de interrumpir la transmisión vectorial, y por transfusiones sanguíneas de *T. cruzi*. Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay, conformaron la “Iniciativa en Salud de los países del Cono Sur” (INCOSUR, 1991), encargada de elaborar y ejecutar un plan de acción regional, para el control y la eliminación de *T. infestans*, vector domiciliado en esta sub-región<sup>8,39,40</sup>.

Actualmente no existe consenso sobre el número de personas infectadas por *T. cruzi*, según la OMS, la enfermedad de Chagas afecta aproximadamente de 8 a 10 millones de personas, con una incidencia anual de 41.000 a 45.000 casos, 28 millones de personas se encuentran en riesgo de infectarse, y es la causa de 12.000 muertes anuales<sup>31,43-47</sup>.

### 1.2.2 Prevalencia en Bolivia

La situación de Bolivia, frente a la enfermedad de Chagas, era de las más alarmantes de la región, si bien el problema era prioritario, los primeros pasos para el control epidemiológico y la eliminación de la transmisión vectorial de *T. cruzi* fueron insuficientes<sup>48</sup>. En la década de los años 1990, el área endémica comprendía el 60% del territorio boliviano, abarcaba zonas geográficas entre los 300 y 3.500 metros sobre el nivel del mar (msnm). Afectando a casi toda la superficie de seis departamentos: Cochabamba, Chuquisaca, Santa Cruz, Tarija, y parcialmente Potosí, y La Paz; 65 provincias, 168 municipios y 13.776 comunidades, en las que existían aproximadamente 700.000 viviendas, tanto en áreas rurales como periurbanas, con índices de infestación vectorial del 50 a 70%, incluso zonas que superaban el 90% de infestación. En este territorio vivían alrededor de 4.800.000 habitantes, de los que 1.497.600 estaban infectados, cerca del 24% presentaba alguna alteración electrocardiográfica compatible con la enfermedad de Chagas, 300.000 eran niños menores de 12 años<sup>11,49,50</sup>. La prevalencia en los niños menores de cinco años oscilaba entre el 11% y el 70% según residiesen en zonas urbanas o rurales, respectivamente, y en menores de un año oscilaba entre el 4% a 12%<sup>49</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en Bolivia

Autores Año de la Publicación	Año de estudio	Departamento / Localidad	Población estudiada	Prevalencia	Ref.
Valencia <i>et al.</i> (1990)	1980	Chuquisaca, Cochabamba, La Paz, Potosí, Santa Cruz, Tarija (109 poblaciones)	9.547	Global: 40%	57
Pless <i>et al.</i> (1992)	1988	Cochabamba <i>Tabacal</i>	153	Global: 74%	4
Ochoa (1995)	1995	Potosí <i>Otavi, Mojona, Tomola</i>	405	Global: 62,72%	58
Albarracin <i>et al.</i> (1999)	1999	Cochabamba <i>Cercado</i>	128	Mujeres: 15,1% Hombres: 9,1%	59
Brenière <i>et al.</i> (2002)	1997	Cochabamba <i>Mizque</i>	501	Global: 44,1%	60
Pirard <i>et al.</i> (2005)	1998-99	Santa Cruz	400	Donantes de sangre: 43,3%	61
Salas <i>et al.</i> (2007)	2003-05	Tarija <i>Yacuiba</i>	2712 mujeres 2742 RN	Mujeres embarazadas: 42,2% Transmisión congénita: 2,6%	62
Chippaux <i>et al.</i> (2008)	2007	Tarija <i>Carapari</i>	995	Global: 51,2%	63
Chippaux <i>et al.</i> (2009)	2004-07	Santa Cruz <i>Santa Cruz de la Sierra</i> Tarija <i>Carapari</i>	1.489	Mujeres embarazadas: 23,3%  Mujeres embarazadas: 70,5%	64
Salas <i>et al.</i> (2012)	2006-08	Santa Cruz <i>Santa Cruz de la Sierra</i>	15.767	Incidencia anual: 23,6% Transmisión congénita: 3,4%	66
Cruz Martínez <i>et al.</i> (2012)	2008	Cochabamba <i>Chapare</i>	510	Global: 59,9% Predominio en mujeres Grupo etario 46-55 años	67

Ref: referencia; RN: recién nacidos.

La seroprevalencia en donantes de sangre, llegaba al 51%. La mortalidad producida por la enfermedad para hombres de entre 24 a 44 años de edad era del 13% al 29%, y para mujeres del mismo rango de edad alcanzaba el 22%. La mortalidad en niños variaba entre el 26% y 46%, y era del 32% en los casos de transmisión vertical. El 13% de las defunciones de las personas entre 15 y 75 años fueron debidas a la enfermedad de Chagas<sup>11,49,51</sup>.

Debido a los programas de control y al mejoramiento de la vivienda rural, las tendencias epidemiológicas en las últimas dos décadas muestran claramente una reducción de la transmisión vectorial. En base a datos oficiales proporcionados por el Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia (MSD), los Departamentos de Cochabamba,

Tarija, Potosí y La Paz, presentan una relación de infestación intra domicilio menor que en peri domicilio, lo que indicaría el bajo riesgo de transmisión vectorial en la vivienda, y en consecuencia la interrupción de la cadena epidemiológica. Respecto al indicador de infestación en la vivienda, se presenta un descenso global hasta el 3,1%<sup>39,40,49,52</sup>.

En mayo de 2011, el Departamento de La Paz, fue certificado por una comisión internacional, externa a INCOSUR como libre de transmisión vectorial de *T. cruzi*, por *T. infestans*. A finales del año 2013, el Departamento de Potosí, también fue evaluado, y se certificó la interrupción de la transmisión vectorial. Autoridades de Cochabamba han anunciado que el departamento será evaluado para la misma certificación, por los marcados descensos del índice de infestación domiciliar<sup>49,53</sup>.

Estudios realizados en zonas endémicas de Bolivia, muestran datos muy diferentes a los oficiales; con áreas de transmisión activa por persistencia de la infestación vectorial, altas prevalencias, índices de infestación por encima del 3%, poblaciones con reinfestación, resistencia de triatominos a los insecticidas piretroides comprobada, y fallos en el control técnico<sup>37,45,53</sup> (Tabla 2).

Este es el caso del Departamento de Cochabamba, donde 670.000 personas conviven con la enfermedad, el 10% de los habitantes viven en áreas urbanas y un 40% en zonas rurales; cuyas condiciones en cuanto a vivienda, medio ambiente y trabajo no se han modificado, pero tienen una movilidad territorial mayor por el desarrollo de las infraestructuras, que facilitan las comunicaciones y los movimientos de población y la posibilidad de reintroducción de pacientes y de vectores en un área controlada<sup>39,54-56</sup>.

### 1.2.3 Prevalencia en los países no endémicos

A partir de la década de 1990, por la situación economía de América Latina, millones de personas migraron hacia países desarrollados como Estados Unidos, Australia, Canadá, Japón y la Unión Europea<sup>33,68</sup>. Este flujo migratorio fue la causa principal de la introducción y diseminación, fuera de su área endémica, de la enfermedad de Chagas, confirmándose su presencia en al menos diez países no endémicos<sup>69,70</sup>.

En el año 2011, el INE de España, informó que aproximadamente dos millones de personas procedían de América Latina, de los cuales 68.000 estarían infectados con *T. cruzi*. El número total de extranjeros provenientes de Bolivia era de 199.080; de los cuales, el 58,2% eran mujeres en edad reproductiva<sup>33-35,43,44,46,71</sup>.

Estudios realizados sobre prevalencia de la enfermedad de Chagas en España, mostraron la importancia de establecer acciones para evitar la transmisión a través de trasplantes, transfusiones sanguíneas y la transmisión materno-fetal<sup>33,43</sup>. Se estima que en los próximos años, 16.909 infectados con *T. cruzi* podrían necesitar atención médica en este país<sup>33</sup> (Tabla 3).

Desde el año 2005, el “Real Decreto 1088/2005, modificado por el Real Decreto 1276/2011”, establece pruebas de cribado, previa a cada extracción, específicas para *T. cruzi*, en centros y servicios de transfusión, a donantes de sangre o componentes sanguíneos y donantes de cordón umbilical (2008)<sup>86,87</sup>.

**Tabla 3.** Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en España

Autores Año de la Publicación	Periodo	Ciudad	Población estudiada	Resultados	Ref.
Paricio-Talayero et al. (2008)	2005-2007	Valencia	624	Prevalencia global: 4,8% Mujeres embarazadas: 100%	72
Piron et al. (2008)	2005-2006	Barcelona	1.770	Prevalencia global: 0,62% Bolivia: 10,2%	73
González Martínez et al. (2009)	2004-2006	Barcelona	216	Prevalencia global: 21,3%; Mujeres: 83% Bolivia: 91%; Cochabamba: 52,4%	74
Muñoz et al. (2009)	2004-2007	Barcelona	489	Prevalencia global: 21,3%; Bolivia: 65% Mujeres embarazadas: 27,3%	75
Muñoz et al. (2009)	2005-2007	Barcelona	1.350	Prevalencia global: 3,4% Bolivia: 91%; Medio rural: 30%	76
Ortí y Parada (2009)	2005-2007	Valencia	383	Prevalencia global: 9,7% Bolivia: 54,1%; Medio rural: 7,4	77
Soriano et al. (2009)	2006-2007	Barcelona	224	Prevalencia global: 4,3%	78
Flores et al (2011)	2008-2010	Madrid	798	Prevalencia global: 3,9% Mujeres bolivianas: 11,4%	79

Tabla 3 (continuación). Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en España

Navarro et al. (2011)	2007-2010	Madrid	276	Prevalencia global: 15,9%; Bolivia: 20,9% Mujeres bolivianas: 68,2%	80
Roca et al. (2011)	2007-2009	Barcelona	766	Prevalencia global: 2,9%	82
Barona et al. (2012)	2009-2010	Valencia	1.975	Prevalencia global: 11,4%	83
AvilaArzanegui et al. (2012)	2008-2010	País Vasco-Vizcaya	158	Prevalencia global: 12%	84
Carrilero et al. (2013)	2007-2011	Murcia	2.762	Prevalencia en hombres: 32,8% Prevalencia en mujeres: 27,8%	85

#### 1.2.4 El coste económico de la enfermedad de Chagas

La evolución de la enfermedad a una fase crónica sintomática, (miocardiopatía chagásica, megaesófago, megacolon), provoca la limitación funcional del enfermo, que se traduce en la pérdida de productividad, y pérdida económica para el país y el paciente. Cifras obtenidas a partir de un modelo matemático, estiman que la carga económica que representa la enfermedad de Chagas, a nivel mundial asciende de 24-73 billones de USD, por prestación de servicios médicos, generalmente asumidos por las instituciones públicas de salud, y el coste por días de trabajo perdidos, debido a la enfermedad, que utiliza el Año de Vida Ajustado en función de la Discapacidad (AVAD), asciende a 29.385.250 USD<sup>32,33,35,88,89</sup>. En la década de los años noventa, los costes del tratamiento crónico en Bolivia, suponían una pérdida económica de unos 39.000.000 USD anuales, actualmente no se cuenta con cifras oficiales<sup>57</sup>.

#### 1.3 Características biológicas de *T. cruzi*

*T. cruzi* es un parásito intracelular obligado de la clase *Zoomastigophora*, familia *Trypanosomatidae*, orden *Kinetoplastida*, género *Trypanosoma*. Este parásito se transmite al ser humano por diversos mecanismos, siendo el más común a través de unos insectos hematófagos de la familia *Reduviidae*, los triatomíneos.



### 1.3.1 Ciclo biológico del *T. cruzi*

*T. cruzi* es un organismo pleomórfico con dos fases alternas en su ciclo vital, entre un hospedador invertebrado, los triatomíneos hematófagos obligados, y otro en un huésped vertebrado, entre ellos el hombre. En su ciclo biológico, este microorganismo presenta tres formas evolutivas, dos se dan en el hombre (amastigotes y tripomastigotes), y otras dos en los triatomíneos (epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos infectantes). Los triatomíneos se infectan con *T. cruzi*, mediante la ingestión de sangre de un huésped humano o animal infectado, en el interior del vector se diferencian en epimastigotes, en la porción media del tubo digestivo, se multiplican por fisión binaria, y migran a la porción final del tubo digestivo, donde se transforman en tripomastigotes metacíclicos (forma infectante), los cuales son depositados junto con la materia fecal sobre la piel del huésped, durante o después de la alimentación. El prurito causado por la picadura provoca la autoinoculación con el acto de rascado, a través de la solución de continuidad de la misma picadura, o por la conjuntiva. Al ingresar en el organismo, son fagocitados por los macrófagos donde se transforman en amastigotes, se dividen por fisión binaria y vuelve nuevamente al estadio de tripomastigotes, rompen la célula, y a través de la circulación sanguínea y linfática, penetran en las células y tejidos por los que tiene especial tropismo (tejido miocárdico y tubo digestivo), donde se transforman en amastigotes, estos se transforman en tripomastigotes y se liberan a torrente sanguíneo, donde serán ingeridos por un vector, completando así su ciclo. (Figura 1).

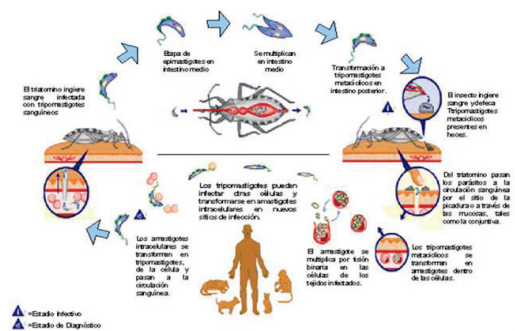


Figura 1. Ciclo vital de *Trypanosoma cruzi*.

Fuente: Modificado de OMS/TDR ([www.who.int/tdr/OMS/TDR90](http://www.who.int/tdr/OMS/TDR90))

### 1.3.2 Diversidad genética de *T. cruzi*.

En los últimos años, diversos estudios moleculares han demostrado, la existencia de diferentes poblaciones de *T. cruzi*. Actualmente se admite la existencia de seis unidades discretas de tipificación (DTUs), con diferentes reservorios y distribuciones geográficas. El conocimiento de la gran variabilidad genética del parásito permitirá investigar sobre el desarrollo de la enfermedad, nuevas fórmulas terapéuticas y pruebas diagnósticas específicas<sup>91-94</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución geográfica y hospedadores de las diferentes poblaciones (DTU) de *T. cruzi*

DTU	Distribución geográfica	Hospedadores	Comentarios
TCI	EE.UU., México Centroamérica, Venezuela, Colombia Guyana, Ecuador Perú, Bolivia, Brasil Chile, Argentina	Hombre, Armadillos Carnívoros, Marsupiales Micos, Murciélagos Ososhormigueros, Perezosos, Roedores, Triatominos.	Anteriormente TCI Ampliamente distribuido, común en ciclos selváticos Causante de la enfermedad de Chagas en el Norte de la Amazonia
TCII	Colombia, Perú Brasil, Bolivia Paraguay, Chile	Hombre, Armadillos Carnívoros, Marsupiales Triatominos	Anteriormente TcIIb Causante principal de la enfermedad de Chagas en Brasil
TCIII	Colombia, Venezuela Perú, Brasil, Bolivia Paraguay, Argentina	Hombre, Armadillos Carnívoros, Marsupiales Roedores, Triatominos	Anteriormente TcIIc
TCIV	EE.UU., Colombia Venezuela, Ecuador Bolivia, Brasil	Hombre, Armadillos Carnívoros, Marsupiales Micos, Murciélagos Roedores, Triatominos	Anteriormente TcIIa Causante de la enfermedad de Chagas en Venezuela, Ecuador y Brasil amazónico Las cepas del Norte y del Sur del continente son moderadamente divergentes
TCV	Ecuador, Perú Brasil, Bolivia Paraguay, Chile Argentina	Hombre, Armadillos Carnívoros, Roedores Triatominos	Previamente TcII d (posiblemente un híbrido) Causante de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur y probablemente en Ecuador
TCVI	Colombia, Brasil Bolivia, Paraguay Chile, Argentina	Hombre, Carnívoros, Marsupiales, Triatominos	Previamente TcII e (posiblemente un híbrido) Causante de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur

Fuente: Abad-Franch et al<sup>94</sup>. (modificado)

### 1.3.3 Vías de Transmisión

*T. cruzi* puede transmitirse por diferentes vías, las más importantes son la transmisión vectorial; la materno-fetal, transplacentaria, congénita o vertical; la transfusional y por trasplante de órganos. Se han descrito otras vías, como la vía oral, los accidentes de laboratorio y casos excepcionales de transmisión durante la lactancia materna<sup>65,95-97</sup>.

#### 1.3.3.1 Transmisión vectorial

En las regiones donde la enfermedad es endémica, la transmisión vectorial es la responsable del 80% de los casos de infección en el humano. Se distinguen tres ciclos de transmisión de *T. cruzi* donde interviene el vector:

- **Ciclo selvático**: En un inicio, se trataba de una enzootia silvestre, que se mantenía entre los triatomínicos y diferentes mamíferos, sin intervención del hombre.
- **Ciclo peridoméstico**: Los cambios en el ecosistema, con extensas áreas de deforestación, han favorecido que los humanos entren a formar parte del ciclo de vida del parásito. La crianza de animales domesticados como no domesticados, hace que los mamíferos participen en la dispersión pasiva de los triatomínicos de origen selvático, que atraídos por la luz y el alimento colonizan la vivienda humana.
- **Ciclo doméstico**: La precariedad de la vivienda, las hace vulnerables y ofrece el hábitat ideal para el proceso de domiciliación del vector. La presencia de animales domésticos en el interior del domicilio, constituyen fuentes de sangre, de fácil acceso para el vector, el hombre contrae la infección en el interior de su propia vivienda<sup>96,98-101</sup>.

A pesar de la gran diversidad de especies, solo 12 triatomínicos tienen importancia epidemiológica, debido a su adaptación a los ambientes humanos: tres del género *Panstrongylus* (*P. herreri*, *P. megistus*, *P. rufotuberculatus*); tres del género

*Rhodnius* (*R. ecuadoriensis*, *R. pallescens*, *R. prolixus*), y seis del género *Triatoma* (*T. barbieri*, *T. brasiliensis*, *T. dimidiata*, *T. infestans*, *T. maculata*, *T. sordida*)<sup>102-105</sup>.

En Bolivia, se ha descrito 18 especies de triatominos, ocho de ellas están involucradas en la transmisión de la enfermedad de Chagas (Tabla 5). En todo el territorio boliviano *T. infestans* es bien conocido sobre todo en los valles del país; es una especie que se ha adaptado bien al hábitat doméstico y peri-doméstico, y es el vector principal y el más importante en la transmisión de *T. cruzi*.

**Tabla 5.** Distribución geográfica de las especies de triatominos halladas en Bolivia

Especie de triatomino	Departamento							
	Beni	Chuquisca	Cochabamba	La Paz	Pando	Potosí	Santa Cruz	Tarija
<i>Eratyrus mucronatus</i>	x			x			x	
<i>Microtriatoma trinidadensis</i>	x		x	x			x	
<i>Panstrongylus diasi</i>							x	
<i>Panstrongylus geniculatus</i>	x		x	x			x	x
<i>Panstrongylus guentheri</i>							x	x
<i>Panstrongylus megistus</i>		x	x	x			x	x
<i>Panstrongylus rufotuberculatus</i>	x						x	x
<i>Psammolestes coreodes</i>							x	
<i>Rhodnius pictipes</i>	x		x		x		x	
<i>Rhodnius robustus</i>	x		x	x	x		x	
<i>Rhodnius stali</i>	x		x	x	x		x	
<i>Triatoma breyeri</i>			x					
<i>Triatoma delpontei</i>						x	x	
<i>Triatoma guasayana</i>		x	x	x		x	x	x
<i>Triatoma infestans</i>	x	x	x	x		x	x	x
<i>Triatoma platensis</i>								x
<i>Triatoma sordida</i>		x	x	x		x	x	x
" <i>Triatoma boliviana sp nov.</i> "				x				

**Fuente:** Adaptación Libro: Triatominos en Bolivia, Cortez (2007)<sup>51</sup>, actualizado en 2013 en la Escuela técnica de Salud Boliviano Japonesa de Cooperación Andina<sup>106</sup> y Programa Nacional de Chagas, Bolivia<sup>107</sup>.

Le sigue en importancia epidemiológica *T. sordida*, por su tendencia a la domiciliación. Otros vectores candidatos son *E. mucronatus*, *P. megistus*, *P. rufotuberculatus*, *R. stali*, y *T. guasayana*<sup>51</sup>. El programa piloto de control de

enfermedad de Chagas (1994), encontró que entre el 20 y el 70 % de los triatomíneos examinados estaban infectados con *T. cruzi*. En áreas rurales del Departamento de Cochabamba el 38,6% de los triatomíneos capturados en el interior de las viviendas estaban infectados<sup>51,57,108</sup>.

La eficiencia vectorial de cada especie de triatomíneo depende de factores como: i) los hábitos de alimentación, antropofilia, frecuencia de picaduras a humanos, lapso de tiempo entre picadura y defecación; ii) la infectividad y metacicloogénesis o cantidad de tripomastigotes metacíclicos excretados en las heces del insecto; iii) la longevidad de los vectores; iv) la distribución de las poblaciones de vectores<sup>98,101,104,109-111</sup>.

### **1.3.3.2 Transmisión por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos**

La transfusión de sangre es la segunda vía de transmisión de *T. cruzi* a humanos. En la última década su importancia es mayor en áreas geográficas libres de la transmisión vectorial, pero que han sido receptoras de inmigrantes procedentes de áreas endémicas<sup>96,98,99,112,113</sup>. El trasplante de órganos de donantes infectados es otra vía de contagio, la susceptibilidad a la infección aumenta por el tratamiento inmunosupresor al que son sometidos estos pacientes.

### **1.3.3.3 Transmisión transplacentaria o congénita**

Esta modalidad de transmisión de *T. cruzi* se produce cuando se liberan tripomastigotes desde las células de Hofbauer de la placenta al embrión o feto. Una mujer embarazada puede transmitir el parásito al feto en cualquier estadio de la infección y en cualquier momento del embarazo, en uno o más embarazos y durante el parto, puede suceder de una generación a otra (Chagas congénito de segunda generación)<sup>114-120</sup>.

La considerable corriente migratoria de mujeres infectadas y en edad fértil, provenientes de zonas rurales endémicas, es actualmente responsable de la propagación de la enfermedad hacia áreas urbanas no endémicas.

#### 1.3.3.4 Otras vías de transmisión

Actualmente la transmisión vía oral es considerada como parte habitual del ciclo enzoótico del parásito, el consumo de carne poco cocida de mamíferos silvestres o de jugos de frutas contaminados por secreciones de animales con el parásito, señalan esta vía como un peligro potencial, difícil de controlar y erradicar<sup>95,121</sup>.

### 1.4 Patogenia y manifestaciones clínicas

La entrada del parásito provoca una respuesta inmune humoral y mediada por células. Una vez dentro de la célula diana el parásito se multiplica, y como consecuencia aparece una reacción inflamatoria focal. Las presentaciones anatomo-clínicas de la enfermedad serán determinadas por: i) el tropismo del parásito por diferentes órganos; ii) la intensidad de la parasitación; iii) la intensidad de la respuesta inflamatoria, y la aparición y evolución de la respuesta inmune.

La infección humana por *T. cruzi* tiene un periodo de incubación generalmente asintomático, de duración variable, según la vía de transmisión.

#### 1.4.1 Fase aguda

Cursa con una parasitemia patente, dura de 2 a 4 meses, con síntomas muy leves y atípicos, con frecuencia no se detecta. Existen una serie de signos y síntomas que junto al contexto epidemiológico pueden orientar hacia el diagnóstico: i) La tumefacción local en el sitio de entrada, por afectación de las células del sistema reticuloendotelial del tejido subcutáneo, se denomina chagoma cutáneo, o el signo de Romana cuando la penetración es conjuntival; ii) fiebre continua o recurrente; iii) hepatoesplenomegalia moderada; iv) adenopatías difusas; v) anorexia, diarrea y vómitos; vi) alteraciones electrocardiográficas. Los niños nacidos con transmisión congénita en el 65% de los casos son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer pasados los 10-14 días, con cuadros de hepatoesplenomegalia, hepatitis, sepsis neonatal, meningitis, miocarditis o anemia hemolítica; también pueden presentarse casos de prematuros con bajo peso al nacer<sup>46,122</sup>.

### 1.4.2 Fase crónica asintomática

Este periodo también conocido como fase de latencia o fase indeterminada, puede durar de 10 a 15 años; los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante varios años o indefinidamente. En esta fase se observa parasitemia fluctuante, porque el *T. cruzi*, puede permanecer acantonado en órganos diana. La detección se realiza por métodos serológicos específicos<sup>95</sup>. Esta situación complica el diagnóstico en el medio rural de países como Bolivia<sup>97,98,123-125</sup>.

### 1.4.3 Fase crónica sintomática

Generalmente se describe en pacientes que adquirieron la enfermedad en su niñez o adolescencia. Se presenta una reacción inflamatoria celular que se debe a los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con depleción de linfocitos CD4+. El grado de afectación orgánica en esta fase depende de la respuesta inmune frente al parásito, y el daño de la respuesta inflamatoria en los tejidos. La fibrosis presente en la fase crónica, asociada con la denervación parasimpática, es la principal causa de la pérdida funcional progresiva de los órganos afectados<sup>46</sup>.

La afectación cardíaca afecta a personas entre la tercera y sexta década de vida, mayoritariamente del sexo masculino. Se caracteriza por ser una cardiopatía fibrosante, que afecta generalmente a la región postero-inferior y apical del corazón, lo que determina una disfunción del nódulo sinusal, del haz de His y del ventrículo izquierdo, y conlleva a la presencia de aneurismas en región apical, evolucionando a una miocardiopatía dilatada<sup>126,127</sup>.

La afectación digestiva es poco frecuente en Bolivia, pero de mayor importancia en Brasil, Argentina y Chile<sup>128</sup>. Patogénicamente se produce daño neuronal de los plexos intramurales, con pérdida progresiva de la actividad motora y la consiguiente formación de una megaviscera<sup>129</sup>.

La afectación del sistema nervioso periférico es menos frecuente, normalmente no interfiere con la vida normal del paciente. A través de electromiogramas se ha observado destrucción de neuronas motoras y fibras sensitivas periféricas<sup>128</sup>.

### 1.5 Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas

Los antecedentes epidemiológicos son de capital importancia para orientar el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Ante un paciente procedente de un área endémica con signos y síntomas compatibles con enfermedad de Chagas, además de cumplimentar la historia clínica correspondiente, se debe interrogar al paciente sobre su procedencia, tipo de vivienda, conocimientos del vector y de la enfermedad, etc,...

El diagnóstico etiológico de la enfermedad se basa en la demostración de la existencia del parásito mediante: i) observación microscópica; aislamiento en cultivo, incluido el xenodiagnóstico; iii) detección de ADN; iv) detección de anticuerpos frente a *T. cruzi*. Diferentes procedimientos con utilidades diferentes en las fases de esta enfermedad.

Durante la fase aguda, se puede identificar el parásito en sangre periférica y en otros líquidos biológicos (líquido pericárdico o cefalorraquídeo). La elevada parasitemia permite el diagnóstico con métodos parasitológicos directos como los exámenes microscópicos directos, el método de Strout y el microhematocrito, con una sensibilidad entre el 80-90%<sup>130</sup>. Así como, métodos complementarios como el xenodiagnóstico, el aislamiento en cultivo, y técnicas moleculares (PCR)<sup>48,131,132</sup>.

En la fase crónica, la parasitemia es fluctuante, y para el diagnóstico se debe recurrir a técnicas serológicas en busca de la detección de anticuerpos frente *T. cruzi*. La confirmación de infección en fase crónica se realiza cuando dos pruebas serológicas son positivas<sup>133</sup>.

En Bolivia, el protocolo de actuación del PCEC, recomienda analizar una muestra con dos técnicas serológicas diferentes (IFI y ELISA las más usadas), y utilizar una tercera técnica diferente en caso de discordancia<sup>133,134,135,136</sup>.



## 1.6 Tratamiento

Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Se debe tener en cuenta dos aspectos: i) el tratamiento tripanomicida, que actúa sobre los amastigotes<sup>137</sup>; y ii) una vez establecidas las lesiones crónicas, el tratamiento sintomático, que solo será paliativo por tratarse de una enfermedad incurable e irreversible hasta este momento<sup>138,139</sup>.

Existen diferentes fármacos activos *in vitro* sobre los amastigotes de *T. cruzi*, (Tabla 6), dos de los cuales han demostrado su eficacia tripanocida *in vivo*, el Beznidazol y el Nifurtimox<sup>137</sup>.

**Tabla 6.** Fármacos con actividad *in vitro* frente a *T. cruzi* y mecanismo de acción

Fármaco	Mecanismo de acción
Alcaloides del boldo	Inhibición de la cadena respiratoria
Alopurinol	Inhibición de la síntesis de proteínas Inhibición de la síntesis de purinas
Benznidazol	Inhibición de la cadena respiratoria Inhibición de la síntesis de proteínas
Butioninasulfaximina	Inhibición del metabolismo del tripanotión
Cruzipaina y Miltefosina	Inhibición de la cisteinolproteinasa Inhibición de la fosfatidilcolina Inhibición de la metilcarboxipeptidasa
Itraconazol y Posaconazol	Inhibición de la síntesis del ergosterol
Nifurtimox	Producción de radicales libres

**Fuente:** "Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas" de Werner Apt B, 2011.<sup>137</sup>

El benznidazol, es un nitroimidazol, que en fase aguda, y en infecciones congénitas tratadas durante el primer año de vida, es altamente efectivo. En enfermos adultos, en fase crónica indeterminada o asintomática, la eficacia es controvertida, existen evidencias clínicas, serológicas y parasitológicas, que demuestran los beneficios del tratamiento hasta los 50 años de edad, es opcional el tratamiento para personas mayores. El nifurtimox, es un nitrofurano, su producción ha sido discontinua<sup>137,140</sup>.

Los efectos secundarios severos, que ocasionan estos medicamentos, provocan que exista mucho abandono terapéutico. El PCEC en Bolivia, cuenta con el Benznidazol como tratamiento de primera elección, y el Nifurtimox, es medicamento de segunda elección en los casos de reacciones adversas severas al Benznidazol<sup>141</sup>.

Entre las nuevas alternativas terapéuticas, existen dos fármacos en estudio, en fase clínica en humanos: i) El **E1224**, es un derivado azólico, un pro-fármaco del ravuconazol, que ha demostrado ser eficaz *in vitro* e *in vivo*, el estudio se lleva a cabo en los Departamentos de Cochabamba y Tarija de Bolivia<sup>142</sup>; ii) El **K777**, es un inhibidor de proteasa que inhibe la cruzipaina, importante para la supervivencia del *T. cruzi*, y en la erradicación de amastigotes intracelulares en cardiomiocitos *in vitro*. Está en estudio el desarrollo de alguna vacuna efectiva, para frenar la enfermedad<sup>143,144</sup>.

### 1.7 Control y prevención de la enfermedad de Chagas en Bolivia

Por su origen enzoótico, la enfermedad no es erradicable, no existen vacunas, ni un tratamiento efectivo. Aunque de manera esporádica, o accidental, el ser humano podrá infectarse siempre, complicando así su control en países endémicos, donde se ha buscado prevenir la transmisión de la enfermedad a través del control vectorial<sup>145</sup>.

A finales de los años noventa, los compromisos internacionales asumidos para combatir esta enfermedad (INCOSUR), y el financiamiento internacional (BID-1031-SF-BO), permitieron desarrollar el Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC), con sede en los seis departamentos endémicos de este país<sup>12,51</sup>.

El PCEC inició sus actividades el año 2000, con los siguientes objetivos: i) Control vectorial, para la eliminación y/o reducción de las poblaciones de triatominos, a través del tratamiento químico de las unidades domiciliarias (UD), complementado con el mejoramiento de las viviendas y sus estructuras peridomésticas, y así interrumpir la transmisión vectorial de *T. cruzi*; ii) Cribado serológico de los donantes de sangre; iii) Programa de Información, Educación y Capacitación (IEC); iv) Diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Chagas congénito, y Chagas crónico reciente infantil (2005-2006); v) Investigación y vigilancia entomológica<sup>50</sup>.

El 23 de marzo de 2006, se promulgó la Ley 3374, que declara de prioridad nacional, la prevención y el control de la enfermedad de Chagas, y la enfermedad de Chagas infantil, en todo el territorio Boliviano, bajo responsabilidad del MSD<sup>49</sup>.

El sistema de vigilancia entomológica, tiene el objetivo de mantener índices de infestación por debajo del 3% en los municipios. Las acciones de control y de intervención están dirigidas a detectar focos de infestación residual, o reinfestación con la participación de la comunidad, y la incorporación de sistemas de información geográfica<sup>49,51</sup>.



## 2 Hipótesis y objetivos



## 2.1 Planteamiento del problema

La enfermedad de Chagas es un serio problema para Bolivia, si bien el elevado costo humano, social, y económico eran prioritarios<sup>48</sup>, no fue hasta finales de los años noventa, que se desarrolló un Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC), de alcance nacional, y con sede en los seis departamentos endémicos de este país (Tarija, Chuquisaca, Cochabamba, Santa Cruz, Potosí, y La Paz)<sup>12,51</sup>. En todo el territorio endémico vivían alrededor de 4.800.000 habitantes, de los que 1.497.600 estaban infectados con *T. cruzi*<sup>11,49,50</sup>.

Los objetivos del programa eran claros; el objetivo primario: elaborar y ejecutar un plan de acción para la eliminación de *T. infestans*, el vector mejor adaptado y domiciliado en toda el área endémica, y de ese modo interrumpir la transmisión vectorial de *T. cruzi*. Partiendo de la base que para el control de la enfermedad de Chagas, la meta es la prevención de la transmisión del parásito, por sus principales vías; i) la vía vectorial, ya que antecede a todas las demás formas de transmisión, y son inexistentes otras alternativas de protección de las poblaciones humanas; ii) la vía transfusional; a través de la implementación del tamizaje universal de donantes de sangre, y la detección de transmisión congénita. La prevención secundaria implementada posteriormente, a través de la detección y tratamiento de infecciones congénitas y el manejo adecuado de las personas infectadas.

Un punto clave para el éxito de este tipo de programas, es la continuidad de las acciones y recursos, basados en la experiencia del fracaso y retroceso de programas que iniciaron sus actividades, pero no se consolidaron para mantenerse en el tiempo.<sup>146</sup>

Una de las zonas más afectadas de Bolivia, fue el Departamento de Cochabamba, que en el año 2000, presentaba áreas con los índices más altos de infestación vectorial de 50 a 70%, incluso zonas que superaban el 90%; como media departamental 58,7%, de prevalencia de infección por *T. cruzi*; el área de distribución de *T. infestans*, cubría 39 de los 45 municipios localizados en la zona interandina, que comprenden las regiones biogeográficas de los valles secos mesotérmicos<sup>49</sup>.

Las actividades desarrolladas a partir de ese año por el PCEC, con una intervención masiva para el control y vigilancia vectorial, permitieron disminuir los indicadores de morbilidad y mortalidad por enfermedad de Chagas.<sup>52</sup> Los datos oficiales del año 2005, presentaban una reducción significativa, llegando al 2,6% de infestación vectorial, y solo 11 municipios presentaban tasas de infestación por encima del 3%<sup>147</sup>.

Sin embargo el año 2007, un grupo de expertos convocados por la OMS informaba que las cifras con las que se contaba en aquel momento, no representaban de manera confiable la magnitud real del problema, debido a que la mayoría de ellas corresponden a estudios serológicos aislados, y otras a aproximaciones estadísticas que no mostraban la dimensión real de una región geográfica, o incluso de un país<sup>148</sup>. Diferentes estudios de autores independientes realizados en algunas áreas del Departamento de Cochabamba, señalaban prevalencias mucho más altas, que las comunicadas por los organismos oficiales<sup>1,67,149-153</sup>.

Si bien la implementación del PCEC, ha logrado modificar el panorama de la enfermedad de Chagas en el Departamento de Cochabamba, Bolivia, los datos con los que se cuenta no están metodológicamente validados, ni contrastados, y no muestran de manera fiable la situación actual del departamento frente a esta enfermedad.

Si se parte de la base que la evaluación de la implementación de un programa es la única manera de demostrar que una iniciativa ha tenido éxito, lo anteriormente expuesto revela la necesidad de revisar los datos epidemiológicos del PCEC. Este trabajo pretende evaluar los efectos del PCEC, en el Departamento de Cochabamba, desde su implementación hasta el año 2011, (periodo al que se ha tenido acceso). La falta de evaluaciones independientes a los organismos oficiales, priva a los investigadores de datos reales, que podrían ayudar a desarrollar futuras intervenciones, y los datos no contrastados podrían ser el argumento para reducir la financiación a los programas acerca de que el esfuerzo ya no es importante.



## 2.2 Hipótesis

Esta tesis se propone evaluar los resultados del Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC) en el Departamento de Cochabamba (Bolivia), respondiendo a las siguientes preguntas:

- 1<sup>a</sup> ¿Cuál ha sido el efecto del PCEC sobre la infestación de viviendas por vectores de *T. cruzi*?
- 2<sup>a</sup> ¿Cuál ha sido el efecto del PCEC sobre la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en humanos?

La hipótesis primaria de la investigación es que el PCEC, ha logrado con éxito el control de la infestación de viviendas por los vectores, interrumpiéndose la transmisión vectorial y reduciéndose así la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en la población.

No obstante, cabe la posibilidad de que el éxito del PCEC no haya sido completo, al menos en algunos municipios; contemplamos, por tanto, las siguientes hipótesis alternativas:

- El programa ha logrado una reducción sustancial de la transmisión vectorial; sin embargo, se mantiene el riesgo de focos residuales.
- El riesgo de reinfestación o infestación persistente de viviendas tratadas con insecticidas es más elevada en los municipios con mayor superficie territorial incluida en las eco-regiones donde existen poblaciones silvestres del vector principal, *T. infestans*.
- Los efectos del programa varían en diferentes municipios, y esta variación depende de las características socio-económicas de los municipios (medidas a través del índice de desarrollo humano) y del esfuerzo de intervención aplicado durante las campañas del PCEC (medido por la cantidad de insecticida utilizado).

- A pesar de los indudables logros del PCEC, no se ha logrado interrumpir la transmisión vectorial en las zonas intervenidas, y persiste el riesgo de transmisión en áreas bajo control.

### **2.3 Objetivos del estudio**

El objetivo general del estudio es evaluar los efectos a largo plazo del Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC), sobre la frecuencia de infestación de viviendas por triatomíneos, especialmente *T. infestans*, en el Departamento de Cochabamba (Bolivia), durante el periodo 2000 - 2011, con la finalidad de:

1. Cuantificar los efectos del PCEC sobre las tasas de infestación de viviendas y su variación anual, durante un periodo de 11 años.
2. Investigar la variación de las tasas de infestación de viviendas en relación con variables ecológicas y socio-económicas seleccionadas.
3. Conocer los efectos del PCEC, sobre la incidencia y prevalencia de *T. cruzi*, en la población infantil, en el periodo de 2006-2010.

### 3 Material y métodos



Este es un estudio observacional longitudinal analítico retrospectivo, diseñado para evaluar los resultados obtenidos con la aplicación del Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC) en el Departamento de Cochabamba (Bolivia), durante el periodo 2000-2011.

### 3.1 Origen de los datos

Los datos utilizados en el presente estudio se obtuvieron en el marco de una campaña nacional de control contra la enfermedad de Chagas, fueron facilitados con la autorización del entonces Responsable Departamental del PCEC del Departamento de Cochabamba, Dr. Fidel Fernández M. Se obtuvo una autorización por escrito, del jefe de la Unidad de Epidemiología del Servicio Departamental de Salud (SEDES) Cochabamba, para la utilización de los datos (documento CITE/SEDES/ACE/016/09). Dichos datos fueron actualizados hasta el año 2011, en el Ministerio de Salud y Deportes en La Paz, Bolivia, por el responsable del área de diagnóstico y tratamiento del PCEC, el Dr. Justo Chungara Monzón, ejerciendo como responsable del Programa Nacional de Control de Chagas, el Dr. Max Enríquez N.

Las autoridades sanitarias bolivianas proporcionaron datos sobre:

- La infestación a nivel municipal: número de viviendas encuestadas e infestadas por vectores de la enfermedad de Chagas.
- Las actividades de control: número de casas rociadas y cantidad de insecticida utilizado por año durante 2000-2011.
- Los triatominos capturados durante el periodo 2007-2010.
- La seroprevalencia, en el periodo 2006-2010, excluidos los casos correspondientes a transmisión congénita y transfusional.

Los datos demográficos y socioeconómicos se obtuvieron de la página oficial del Instituto Nacional de Estadística (INE) de Bolivia<sup>155</sup>, y del Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas<sup>156</sup>. Los datos correspondientes a las eco-regiones se obtuvieron a partir de los mapas digitales del Fondo Mundial para la Naturaleza<sup>157</sup>.

### 3.1.1 Área de estudio: el Departamento de Cochabamba.

El Departamento de Cochabamba es uno de los nueve departamentos políticos de Bolivia, y es el único que no tiene límites internacionales; limita al norte con el Departamento de Beni, al sur con los Departamentos de Chuquisaca y Potosí, al oeste con el Departamento de Santa Cruz y al este con los Departamentos de La Paz y Oruro. Se encuentra comprendido entre los 15°43' y 18°41' de latitud sur, y entre los 64°18' y 67° de longitud oeste. Tiene una superficie de 55.631 Km<sup>2</sup>, y en su división político-administrativa está conformado por 16 provincias y 45 municipios (Tabla 7).

**Tabla 7.** Provincias y municipios del Departamento de Cochabamba

Provincia	Municipios
Arani	Arani, Vacas
Arque	Arque, Tacopaya
Ayopaya	Independencia, Morochata, Cocopata
Bolívar	Bolivar
Campero	Aiquile, Omereque, Pasorapa
Capinota	Capinota, Santivañez, Sicaya
Carrasco	Chimoré, Entre Ríos, Pocona, Pojo, Puerto Villarroel, Totorá
Cercado	Cochabamba
Chapare	Colomi, Sacaba, Villa Tunari
Esteban Arce	Anzaldo, Arbieto, Sacabamba, Tarata
Germán Jordán	Cliza, Toco, Tolota
Mizque	Alalay, Mizque, Vila Vila
Punata	Cuchumuela, Punata, San Benito, Tacachi, Villa Rivero
Quillacollo	Colcapirhua, Quillacollo, Sipe Sipe, Tiquipaya, Vinto
Tapacari	Tapacari
Tiraque	Shinahota, Tiraque

Fuente: <http://www.editorialox.com/cochabamba.htm><sup>158</sup>.

La capital del departamento es la ciudad de Cochabamba, que se encuentra a 2.571 metros sobre el nivel del mar (msnm), es la tercera ciudad en importancia económica de Bolivia. Según las estimaciones de Instituto Nacional de Estadística de Bolivia (INE), en el año 2010 alrededor de 1,9 millones de personas vivían en el

Departamento de Cochabamba, de los cuales el 35-40% lo hacía en áreas rurales; según estas aproximaciones, 620.000 personas vivían en la provincia de Cercado (Tabla 8). Según el censo del año 2012 cuenta con una población de 1.758.143 habitantes<sup>155</sup>.

**Tabla 8.** Densidad de población por provincias del Departamento de Cochabamba

Provincia	Superficie (km <sup>2</sup> )	Habitantes	Habitantes/km <sup>2</sup>
Arani	506	25.136	49,7
Arque	1.077	28.869	26,8
Ayopaya	9.620	65.602	6,8
Bolívar	413	10.100	24,5
Carrasco	15.045	164.844	11
Campero	5.550	43.290	7,8
Capinota	1.495	26.850	18
Cercado	391	618.384	1.581,50
Chapare	12.445	253.777	20,4
Esteban Arce	1.245	33.887	27,2
Germán Jordán	305	35.330	115,8
Mizque	2.730	44.784	16,4
Punata	850	46.546	54,8
Quillacollo	720	393.408	546,4
Tapacari	1.500	33.402	22,3
Tiraque	1.738	37.715	21,7
<b>Total Departamento de Cochabamba</b>	<b>55.631</b>	<b>1.861.924</b>	<b>33,5</b>

Fuente: Instituto Nacional de Estadística de Bolivia, INE (2010)<sup>155</sup>.

La economía del Departamento de Cochabamba está sustentada por la agricultura, que en los últimos años ha reducido su producción debido a la pérdida de las tierras de cultivo por la expansión de las áreas urbanas<sup>159</sup>. En el año 2001, la pobreza afectaba alrededor del 35% de la población<sup>155,156</sup>. Para ese mismo año, los informes de la Unidad de Análisis de Políticas Sociales y Económicas (UDAPE) y del Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), mostraban un promedio de pobreza del 39%. La mayoría de la población se hallaba concentrada en los valles centrales del Departamento, en los municipios de Cochabamba, Colcapirhua, Quillacollo, Sacaba, Tarata y Tiquipaya. En algunas zonas el índice de pobreza, superaba el 75% de pobreza extrema<sup>159</sup>.

Los datos oficiales del censo de 2001, en cuanto a vivienda y servicios básicos, indicaban que: i) el 32,8% contaba con cobertura de saneamiento básico; ii) el 35% de las casas tenían pisos de tierra apisonada; iii) el 40% de las viviendas estaban construidas con ladrillo y cemento<sup>155,160</sup>. Las migraciones internas provocaron que en la periferia de las áreas urbanas se formaran cinturones de pobreza. Este panorama se mostraba en todo el conjunto de Bolivia, donde el 45% de las viviendas tenían una construcción precaria<sup>161</sup>. Estos factores favorecieron la infestación por triatominos, tanto en las áreas rurales como periurbanas<sup>162</sup>.

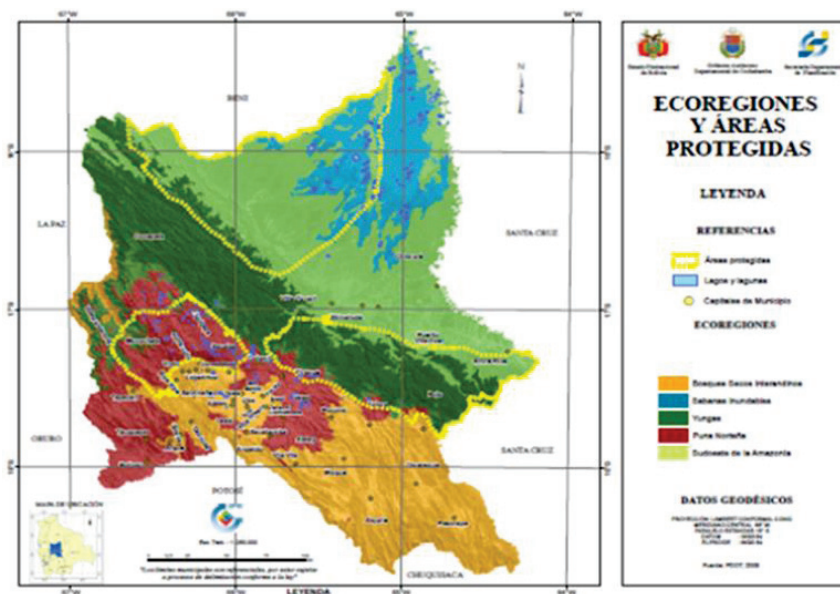
Por sus características geográficas, el clima del Departamento varía en relación con la altitud. El clima es frío en las montañas que cubren toda la zona sur, con temperaturas medias inferiores a 16°C; templado en los valles, con temperaturas medias anuales que oscilan entre los 16°C y 24°C, y cálido en la zona norte donde las temperaturas superan los 24°C<sup>155,160</sup>. Lo que permite dividir el Departamento de Cochabamba en eco-regiones que albergan una serie de comunidades naturales distintas, que comparten un gran número de especies, dinámicas y condiciones ambientales. Según Ibisch<sup>163</sup>, en el Departamento de Cochabamba existen cinco eco-regiones: i) Sabanas Inundables; ii) Bosques Secos Interandinos; iii) Yungas; iv) Puna Norteña; v) Sudoeste de la Amazonía (Figura 3):

- **Las Sabanas Inundables:** con una altitud media de 100-200 metros sobre el nivel del mar (msnm), es una eco-región conformada por planicies de suelos aluviales, relativamente fértiles, e inundables por el desbordamiento de los ríos Beni y Mamoré, y de sus afluentes. Esta eco-región es propia de Bolivia, ocupa una superficie de 94.600 km<sup>2</sup> se extiende por los Departamentos de Beni, Cochabamba y Santa Cruz. Las temperaturas medias anuales varían entre 22 y 27°C, y la pluviosidad media es de 1.100-5.500mm/año<sup>163,164</sup>.

- **Los Bosques Secos Interandinos:** son ecosistemas que se encuentran en zonas intermedias de la cordillera Oriental, se extienden desde el centro del país hasta su extremo sur<sup>166</sup>. Se localizan en los Departamentos de Chuquisaca, Cochabamba, La Paz, Potosí, y Tarija; ocupan 44.805 km<sup>2</sup> y se extiende desde los 1.400 hasta los 3.100 msnm. Presenta escasez de lluvias durante gran parte del año, con una precipitación



media de 500-700 mm/año, y temperaturas medias anuales que varían entre 12 y 16°C. Las condiciones climáticas favorecen la actividad agropecuaria, por lo que muchas poblaciones relacionadas con esta actividad, se han agrupado en comunidades rurales dispersas; la tala irracional de árboles, para abastecerse de leña para uso doméstico, ha provocado la deforestación de la vegetación original (cedro, nogal y jacarandá)<sup>163,167</sup>. Varios estudios han confirmado focos de *T. infestans* silvestre, distribuidos en esta eco-región y en la de Gran Chaco<sup>14,21,168-171</sup>. Estos hallazgos señalan la importancia de la distribución geográfica y el control de *T. infestans* silvestre, ya que podrían poner en riesgo los avances del PCEC.



**Figura 2.** Eco-regiones del departamento de Cochabamba.

**Fuente:** Secretaria Departamental de Planificación del Departamento de Cochabamba.<sup>165</sup>

- **Los Yungas:** esta denominación la reciben las regiones de los bosques húmedos de la ladera nororiental de los Andes bolivianos y peruanos. Se caracterizan por la presencia de “varios pisos” altitudinales, con diferentes tipos de vegetación siempre verde. Es una zona muy rica en diversidad de especies endémicas<sup>163</sup>. Los

Yungas bolivianos ocupan una superficie de 55.556 km<sup>2</sup>, de los Departamentos de Cochabamba, La Paz y Santa Cruz. Su altitud, incluyendo la del páramo yungeño, varía entre 1.000-4.200 msnm; la pluviosidad media anual es variable, entre 1.500 y <6.000 mm/año, y las temperaturas medias varían entre 7 y 24°C<sup>163,172</sup>.

- **La Puna Norteña:** esta región alto andina, se encuentra en los Departamentos de Cochabamba, Chuquisaca, La Paz, Oruro, Potosí y Tarija, ocupa una superficie de 67.600 km<sup>2</sup>. Su altitud varía desde los 3.200 a > 5000 msnm; la vegetación es variada, desde bosques bajos, y siempre verdes, extensas llanuras aptas para la ganadería de ovinos y vacuno, hasta cumbres, con valles glaciares y cimas rocosas, encontrándose en esta eco-región la Cordillera Oriental<sup>163,173</sup>.

- **Los Bosques del Sudoeste de la Amazonía:** esta eco-región se caracteriza por presentar zonas boscosas, siempre verdes, que se encuentran en la cuenca amazónica. Junto con la eco-región de los Yungas representan una de las zonas más ricas de Bolivia, por la gran biodiversidad en especies vegetales y animales<sup>163</sup>. Ocupa una superficie 63.588 km<sup>2</sup> de los Departamentos de Beni, Cochabamba, La Paz, Pando y Santa Cruz. Su altitud varía entre 100 y 500 msnm, y la pluviosidad entre 1.000-4.000 mm/año; siendo las temperaturas medias anuales de 2 y 27°C<sup>163,174</sup>.

### 3.1.2 Municipios objeto de estudio

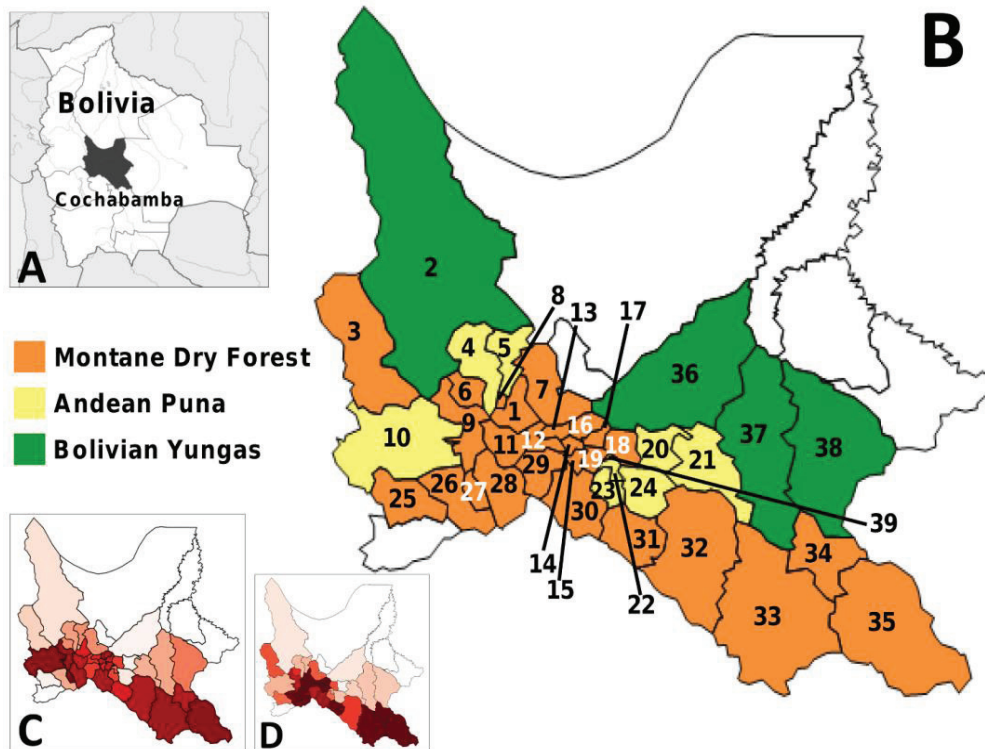
En el estudio se incluyen 39 de los 45 municipios del Departamento de Cochabamba, todos ellos localizados en la “zona de riesgo” determinada por el PCEC. Los datos disponibles de infestación para la evaluación de los resultados de intervención fueron los correspondientes al periodo 2000-2011; cada municipio contaba con los datos de infestación de al menos cinco años. Los municipios estudiados se encuentran situados en el suroeste del departamento, sus territorios abarcan, en parte, tres de las principales eco-regiones del departamento, los Yungas, la Puna Norteña y los Bosques Secos Interandinos<sup>171,175</sup>; las colonias silvestres de *T. infestans* están muy extendidas en esta última ecorregión<sup>14,168,171</sup> (Tabla 9, Figura 3).

**Tabla 9.** Departamento de Cochabamba: municipios incluidos en el estudio,

Provincia	Municipios		
	Nº/P	Incluidos en el estudio	Nº/E
Arani	2	Arani, Vacas	2
Arque	2	Arque, Tacopaya	2
Ayopaya	3	Independencia, Morochata	2/3
Bolívar	1	-	0
Campero	3	Aiquile, Omereque, Pasorapa	3
Capinota	3	Capinota, Santivañez, Sicaya	3
Carrasco	6	Pocona, Pojo, Totora	3/6
Cercado	1	Cochabamba	1
Chapare	3	Sacaba	1/3
Esteban Arce	4	Anzaldo, Arbieto, Sacabamba, Tarata	4
Germán Jordán	3	Cliza, Toco, Tolota	3
Mizque	3	Alalay, Mizque, Vila Vila	3
Punata	5	Cuchumuela, Punata, San Benito, Tacachi, Villa Rivero	5
Quillacollo	5	Colcapirhua, Quillacollo, Sipe Sipe, Tiquipaya, Vinto	5
Tapacari	1	Tapacari	1
Tiraque	2	Tiraque	1

Nº/P: número de municipios de cada provincia; Nº/E: número de municipios estudiados en cada provincia.

Los 39 municipios endémicos están conformados por 2.876 localidades, clasificados por el PCEC en tres categorías, dependiendo del riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas: i) 205 localidades de alto riesgo; ii) 647 localidades de moderado riesgo; iii) 2.204 localidades de bajo riesgo<sup>50</sup>.



**Figura 3.** A. Localización geográfica -área negra- del Departamento de Cochabamba. B. Municipios incluidos en el Programa de Control de la enfermedad de Chagas (PCEC), y por lo tanto en la evaluación, están codificados por colores según la ecorregión a la que pertenecen, ( $\geq 50\%$  del territorio): **Naranja, Bosque Seco Interandino** (1, Cercado (incluye la capital, Cochabamba); 3, Independencia; 6, Vinto; 7, Sacaba; 8, Colcapirhua; 9, Sipe Sipe; 11, Santiviáñez; 12, Arbieto; 13, Tolata; 14, Cliza; 15, Toco; 16, San Benito; 17, Punata; 18, Arani; 19, Villa Rivero; 22, Cuchumuela; 25, Tacopaya; 26, Arque; 27, Sicaya; 28, Capinota; 29, Tarata; 30, Anzaldo; 31, Vila Vila; 32, Mizque; 33, Aiquile; 34, Omereque; 35, Pasorapa; 39, Tacachi); **Amarillo, Puna Norteña** (4, Quillacollo; 5, Tiquipaya; 10, Tapacarí; 20, Vacas; 21, Pocona; 23, Sacabamba; 24, Alalay); **Verde, Yungas** (2, Morochata; 36, Tiraque; 37, Totora; 38, Pojo); Municipios en **Blanco**, no fueron considerados en peligro por el PCEC, y no fueron incluidos en el análisis. C. niveles de infestación de viviendas registradas en cada municipio durante el período de estudio, ilustrando la variación entre-municipio total en riesgo basal. D. porcentaje del territorio municipal originalmente cubierto por bosque seco montano (sin tener en cuenta la deforestación u otros cambios de uso de la tierra). En C y D, la escala de colores va desde 0% (pálido/rosa) a 100% (más oscuro/rojo).

### 3.1.3 Programa de Control de la Enfermedad de Chagas (PCEC)

En el Departamento de Cochabamba, el control vectorial se realizó en tres fases siguiendo un plan de intervención adecuado a las normas del Programa Nacional

de Control de la Enfermedad de Chagas; además, se realizó un estudio de seroprevalencia. Las principales acciones incluyeron: i) realización de encuestas entomológicas y socio-sanitarias; ii) intervención en el área mediante rociado de viviendas y sus anexos; iii) vigilancia entomológica y evaluación; iv) estudios de seroprevalencia.

### 3.1.3.1 Primera fase o de encuestas entomológicas y socio-sanitarias

Forma parte de las denominadas Encuestas de línea de base de infestación del PCEC, y se realizó en el periodo 1999-2001. Inicialmente, se realizaron cursillos de capacitación de personal institucional y municipal, según las normas y bajo la responsabilidad del PCEC. En esta etapa se realizó:

- El reconocimiento geográfico del área endémica a intervenir o con riesgo de transmisión vectorial.
- El censo de la población, con la finalidad de determinar estructura familiar, características de las viviendas, saneamiento básico y escolaridad.
- La encuesta entomológica, para determinar diferentes indicadores entomológicos (Tabla 10)<sup>176</sup>, que luego serían utilizados en la tercera fase del estudio. Los triatominos capturados fueron enviados al Laboratorio de Entomología de la Escuela Técnica de Salud, Boliviano Japonesa de Cooperación Andina de Cochabamba, para su identificación taxonómica por especie, sexo y estadio evolutivo.

**Tabla 10.** Indicadores entomológicos

	Formula
Índice de infestación	$= \frac{\text{número de viviendas infestadas}}{\text{número de viviendas evaluadas}} \times 100$
Índice de dispersión	$= \frac{\text{número de localidades infestadas}}{\text{número de localidades exploradas}} \times 100$
Índice tripano-triatomínico (TT)	$= \frac{\text{número de triatominos positivos}}{\text{número de triatominos examinados}} \times 100$

### 3.1.3.2 Segunda fase o de intervención en el área

La fase inicial de rociado de las viviendas y de sus anexos se realizó entre los años 2000 y 2001, y posteriormente continuó entre los años 2003 a 2011. El rociado químico masivo programado, con insecticidas piretroides sintéticos de acción residual, fue aplicado por personal capacitado del programa en todas las viviendas, siguiendo el procedimiento estándar recomendado por la OMS<sup>176</sup>.

En cada situación particular se definieron características propias, que en todos los casos incluyeron la realización de uno o dos ciclos de rociado mediante el método de barrido lineal, consistente en el tratamiento progresivo de los domicilios de un área determinada mediante el desplazamiento lineal del equipo de trabajo, siguiendo un sentido determinado de un extremo a otro del sector. Se llevó a cabo sobre las comunidades previamente seleccionadas de acuerdo con la estratificación de riesgo del PCEC, y con la participación de la comunidad.

La técnica de aplicación de rociado domiciliar fue: i) Extensiva, para cubrir toda la vivienda (intra y peridomicilio), y todos los sitios de abrigo de los vectores; ii) Intensiva, en toda la vivienda, con un refuerzo final, especialmente en los lugares de acantonamiento de los insectos<sup>177,178</sup>.

El segundo ciclo de rociado químico se efectuó pasados los seis meses, y en algunos casos el año, bajo las mismas directrices con el objetivo de alcanzar el 100% de viviendas, incluyó las viviendas del primer ciclo, viviendas nuevas, y las no rociadas en la fase previa por estar cerradas o ser renuentes.

En 2004, ante la denuncia de resistencia a los insecticidas piretroides, se realizó una investigación en algunos departamentos endémicos de Bolivia, entre los que se encontraba Cochabamba, que demostró que el uso prolongado de insecticidas, favorece el aumento en los grados de resistencia a los insecticidas, sobre todo en poblaciones autóctonas, como es el caso de *T. infestans* en este país, además de la poca actividad que poseen en vectores con hábitat silvestre<sup>50,108,171,179-181</sup>.

Los insecticidas utilizados en los diferentes periodos fueron los siguientes: i) 2000 - 2004: Deltametrina al 2,5%, en su formulación Floable; ii) 2004 - 2011: Alphacypermetrina al 20%, 25mg ia/m<sup>2</sup>, por denuncias de resistencia a la Deltametrina; iii) 2007 - 2011: en el municipio de Aiquile, en la comunidad de Mataral, se utilizó Bendiocarb al 80%, por la resistencia comprobada del vector a los piretroides<sup>176</sup>.

Debido a problemas políticos y limitaciones financieras, en el año 2002, no se llevó a cabo ninguna actividad anti-vectorial en Bolivia. Además, de la falta de insecticida, los factores climatológicos afectaron significativamente las acciones de rociado hasta principios del año 2003<sup>50</sup>.

### **3.1.3.3 Tercera fase o de vigilancia entomológica e investigación**

Durante el periodo comprendido entre 2006 y 2011, con la finalidad de controlar la eficacia de la lucha anti-vectorial, en el área endémica se implementaron los Puestos de Información de Vectores (PIV), encargados de gestionar la denuncia de focos de infestación o reinfestación vectorial en la vivienda o comunidad<sup>51</sup>.

La evaluación entomológica fue realizada por técnicos del programa, y para ello se contaba con los datos de la encuesta entomológica inicial y los obtenidos en esta fase del estudio. No obstante, en algunos casos, la inspección era realizada por los vecinos previamente adiestrados.

En el primer supuesto, se utilizó el método de hora/hombre/casa, en el que las viviendas fueron inspeccionadas por una persona durante 1 hora, o media hora entre dos personas, que equipados con una linterna, pinzas y un agente expurgante (tetrametrina), buscaban restos o algún estadio evolutivo del vector tanto en el interior de la vivienda como en el peridomicilio. Si durante ese tiempo no encontraban vectores vivos, la vivienda era considerada como “negativa”; mientras que si encontraban un ejemplar, en menor tiempo, fue suficiente para considerar la vivienda como “positiva”; el cálculo utilizado fue el número de triatominos capturados en una hora/hombre. La captura de ejemplares en el estadio de ninfas fue interpretada como una colonización<sup>176</sup>. Los especímenes hallados vivos, eran depositados en vasos de plástico resistente, con papel

plisado en su interior; recubiertos con tela milimétrica, identificándose en una etiqueta el área de la captura, y registrándose los datos de la vivienda en un formulario<sup>176</sup>.

Cuando la captura era realizada por los vecinos, los vectores eran depositados en el interior de guantes desechables o en bolsas de plástico y eran llevados a cualquier PIV y/o puestos o centros de salud; tras la notificación, en el plazo de un mes, funcionarios municipales inspeccionaban las viviendas para localizar los escondrijos de los insectos, realizar la estratificación de riesgo de transmisión, y el rociado selectivo. Para este proceso la comunidad recibió información, educación, y capacitación (IEC), con la finalidad de que el seguimiento de evaluación y vigilancia entomológica se realice desde la comunidad. Del mismo modo que en la primera fase, los triatominos fueron enviados al Laboratorio de Entomología de la Escuela Técnica de Salud, Boliviano Japonesa de Cooperación Andina de Cochabamba, donde se realizó su identificación taxonómica por especie, sexo y estadio evolutivo. Para confirmar si los triatominos estaban infectados con *T. cruzi* las heces obtenidas por presión abdominal, eran observadas microscópicamente, previa dilución con solución salina. Este procedimiento solo se realizó en una muestra del total de insectos enviados, para cada año de evaluación<sup>106</sup>.

El análisis de la estratificación de riesgo de transmisión por comunidad, fue realizada por técnicos entomólogos y personal institucional del PCEC, y las comunidades fueron clasificadas en tres categorías, adoptándose en cada caso medidas pertinentes: i) Comunidades con bajo riesgo de transmisión: en este supuesto las medidas consistían en la búsqueda activa de vectores por parte del personal del PCEC o de la notificación de los habitantes en los PIV; ii) Comunidades con riesgo moderado de transmisión: en este caso se procedía al rociado químico de las viviendas positivas y un margen de seguridad, de 50 a 100 metros alrededor de las mismas; iii) Comunidades con alto riesgo de transmisión: en este supuesto se procedía al rociado químico por barrido total de la comunidad, y vigilancia permanente<sup>182</sup>.



Además, para la valoración de los resultados se utilizaron los indicadores entomológicos, incluido el cálculo del índice tripano/triatominico (T/T), que se realizaron antes y después de cada ciclo de rociado, recogidos en la Tabla 10.

#### 3.1.3.4 Estudio de seroprevalencia

En el periodo 2006-2010, según los datos facilitados por el PCEC, se inició el cribado serológico para *T. cruzi* con equipos itinerantes encargados del diagnóstico, tratamiento y control de los pacientes con infección por *T. cruzi*, y la estrategia consistió en: i) Visita domiciliaria, casa por casa, que se aprovechó para registrar a todos los niños menores de 5 años; Visita a los centros educativos, que en el caso de niños menores de edad, debían contar con el consentimiento de los padres para que se realizase el cribado serológico; iii) Visita a los centros de reunión de la comunidad, para realizar la evaluación serológica voluntaria a los pobladores adultos de ambos sexos; a la vez que se realizaban actividades de IEC<sup>49-51,183</sup>.

El estudio serológico se realizó con muestras de 259.044 habitantes de 39 municipios: 27.227 (10,5%) de niños menores de 5 años; 124.209 (47,9%) de niños entre 5 y 15 años, y 107. 608 (41.5%) de población adulta.

La detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* se realizó mediante la prueba de inmunocromatografía (IC), para la confirmación diagnóstica se realizó una segunda prueba por hemaglutinación indirecta (HAI) y/o técnicas de ELISA convencional, y en caso de discordancia se repitieron ambas pruebas, o se realizó una tercera prueba con ELISA recombinante<sup>136,141</sup>.

### 3.2 Análisis de los datos

Con los datos del PCEC, del INE de Bolivia, del Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas, y del Fondo Mundial para la Naturaleza, se prepararon hojas de cálculo Microsoft Excel (Microsoft Office 2010)<sup>50,155-157,185</sup>. Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (error estándar, desviación estándar, cuantiles); los intervalos de confianza del 95% de proporciones simples se estimaron utilizando el método de Agresti-Coull<sup>186</sup>. El paquete estadístico JMP 9.0 (SAS Institute,

Cary, NC, EE.UU), se utilizó para modelar los efectos de la intervención sobre la infestación de viviendas por triatominos<sup>187</sup>.

En una primera fase se procedió a realizar un análisis descriptivo para resumir las principales características de los datos en tablas y gráficos que incluyesen: i) características geográficas, ecológicas y demográficas de la zona de estudio y de los municipios investigados; ii) descriptores de la intervención de control de vectores; iii) las tendencias temporales de infestación domiciliar por triatominos en cada municipio.

Para la clasificación ecorregional de los municipios del Departamento de Cochabamba se utilizó el Sistema de Información Geográfica, y los mapas fueron confeccionados, en colaboración con Sylvain JM Desmoulière (ILMD-Fiocruz, Brasil) con el formato Shapefiles. También se realizaron mapas de riesgo de infestación de viviendas por triatominos de acuerdo a la clasificación de estratificación de riesgo del PCEC.

### **3.2.1 Modelos lineares mixtos**

En estudios longitudinales es común realizar medidas repetidas de las variables de interés; en estos casos, las observaciones realizadas en una misma unidad de análisis no son independientes. Los modelos estadísticos “mixtos” incorporan esta falta de independencia utilizando efectos aleatorios<sup>188</sup>. En este caso, las evaluaciones entomológicas realizadas en un determinado municipio en momentos diferentes no pueden considerarse independientes; para modelar la dependencia entre observaciones repetidas, la identidad de cada municipio fue considerada un efecto aleatorio en modelos lineares mixtos. Estos modelos son usados con frecuencia en ensayos clínicos e investigaciones epidemiológicas, sociales o psicológicas cuando las variables de interés son medidas más de una vez en los mismos sujetos<sup>187,188</sup>.

Se utilizaron modelos lineares mixtos para estimar los efectos de la intervención sobre las tasas municipales de infestación de viviendas, teniendo en cuenta tanto la estructura de medidas repetidas de los datos como los efectos de posibles factores de confusión. Los modelos se ajustaron a través de máxima verosimilitud

restringida (REML= Restricted Maximum Likelihood)<sup>189</sup>, usando el programa estadístico JMP 9.0. Siguiendo a Warton y Hui<sup>190</sup>, la variable de respuesta (proporción de viviendas infestadas en cada municipio y año) fue transformada a la escala logit para satisfacer los supuestos del modelo lineal<sup>190</sup>. Para evitar valores indefinidos cuando la infestación observada fue cero, el menor valor de infestación ( $>0$ ) registrado en el conjunto de datos (0,000288) fue sumado al numerador y al denominador de la fórmula de transformación<sup>190</sup>. Se utilizaron gráficos diagnósticos (gráficos de dispersión de valores residuales frente a valores ajustados, distribuciones de frecuencias y gráficos de cuantiles normales de los valores residuales) para comprobar que no se violaron los supuestos básicos de los modelos<sup>190</sup>.

Los criterios de información de Akaike (AIC) y Bayesiano (BIC), fueron utilizados para comparar los modelos, y elegir el mejor modelo para explicar los datos con el menor número de parámetros. Se utilizó BIC porque sugiere un mejor desempeño cuando los modelos son ajustados a través de REML. En el caso de AICc, se utilizó para los valores corregidos para el tamaño de la muestra, y también puede ser de carácter informativo<sup>191</sup>.

En primer lugar se evaluó un modelo en el que el “esfuerzo de intervención” fue medido como la cantidad de insecticida ( $\log_{10}$  transformada, en c.c.) utilizada por habitante censado en cada municipio durante el año anterior. La estructura del modelo refleja el objetivo de evaluar los efectos medios de la intervención sobre las tasas de infestación de viviendas en cada municipio, teniendo en cuenta (a) la probable falta de independencia de las encuestas municipales repetidas (usando la identidad de cada municipio como un factor aleatorio) y (b) los posibles efectos de las siguientes covariables/factores de confusión (especificadas como efectos fijos):

i) Autocorrelación temporal, medida, para cada municipio y año, por las tasas de infestación registradas el año anterior; esta covariable continua refleja la creencia de que, para un municipio dado, la infestación en el año  $t$  probablemente depende de la infestación en el año  $t-1$ ;

ii) Variación ecorregional entre los municipios, que podría influir en la probabilidad ‘de base’ de presencia de triatominos, en especial *T. infestans*. Después de un análisis preliminar, la variación ecorregional se midió como la fracción ( $\log_{10}$  transformada) de territorio municipal que originalmente correspondía a bosque seco montano, con los valores calculados usando el sistema de información geográfica GRASS<sup>192</sup>;

iii) Índice de Desarrollo Humano (IDH)<sup>193</sup>, una medida compuesta de desarrollo social y económico de cada municipio. Dado que los valores municipales de IDH sólo estaban disponibles para 2001 y 2005 y se mantuvieron básicamente estables durante ese período (diferencia media de: 0,002; rango: -0,007 - 0,05), se utilizaron los valores de 2005 proporcionados por el INE (media y mediana: ~0,55; varianza: 0,013; cuartiles: 0,45-0,63).

En el primer modelo se utilizó la siguiente ecuación:

$$y = \text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1(\text{esfuerzo de control}) + \beta_2(\text{autocorrelación temporal}) + \beta_3(\text{bosque seco}) + \beta_4(\text{IDH}) + \gamma_{\text{Municipio}} + \varepsilon$$

Donde  $y$  es la variable respuesta,  $\text{logit}(p)$  es la transformación logit de la proporción de casas infestadas  $p$ :  $\text{logit}(p) = \ln[(p+0.000288)/(1-(p+0.000288))]$ ,  $\beta_0$  es el intercepto,  $\beta_1$  hasta  $\beta_4$  son los coeficientes de las covariables (que están entre paréntesis),  $\gamma_{\text{Municipio}}$  representa el efecto aleatorio de cada municipio y  $\varepsilon$  representa el error residual.

Un segundo modelo lineal mixto fue utilizado para evaluar cuantitativamente los cambios anuales en la infestación de viviendas en cada municipio. Para ello, la variable “esfuerzo intervención” fue reemplazada por el indicador ordinal “año”; el resto de covariables se mantuvo como en el modelo anterior. El rendimiento de los modelos fue comparado usando los valores de AICc y BIC<sup>194,195</sup>. En ambos modelos, la variable de respuesta fue ponderada por la proporción de casas que fueron de hecho investigadas en cada municipio y año para tener en cuenta desigualdades en el esfuerzo de búsqueda de vectores.

El segundo modelo, un poco más complejo, porque estima un coeficiente (un  $\beta$ ) para cada comparación entre un año y el año anterior (porque “año” es una covariable *ordinal*):

$$y = \text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1(2003-2001) + \beta_2(2004-2003) + \beta_3(2005-2004) + \beta_4(2006-2005) + \beta_5(2007-2006) + \beta_6(2008-2007) + \beta_7(2009-2008) + \beta_8(2010-2009) + \beta_9(2011-2010) + \beta_{10}(\text{autocorrelación temporal}) + \beta_{11}(\text{bosque seco}) + \beta_{12}(\text{IDH}) + \gamma_{\text{Municipio}} + \varepsilon$$

Aquellos municipios con datos de infestación negativos, o sin datos, en un periodo dado fueron excluidos del análisis, durante dicho periodo.

### 3.2.2 Estudio de prevalencia

Para el análisis de la prevalencia de la infección por *T. cruzi* solo se utilizaron los datos serológicos de los niños menores de cinco años, y de los resultados facilitados por PCEC solo se incluyeron en el estudio los procedentes de aquellas comunidades con más de 90 niños estudiados por año; pasando de 27.227 resultados facilitados a 25.688 resultados utilizados.

Para los cálculos, se utilizaron las siguientes ecuaciones<sup>10</sup>:  $P_{(y, a)} = 1 - e^{-2.5\lambda}$

Donde “y” es el año de la encuesta transversal, y “a” es la edad media del grupo de cinco años de edad, entonces  $a = 2.5$  años (es decir, el grupo de edad más joven de 0-5 años)<sup>10</sup>.

Para “a” > 2,5 años, la ecuación fue:

$$P_{(y, a)} = P_{(y, a - 5)} + [1 - P_{(y, a - 5)}][1 - e^{-5\lambda}]$$

Donde “P” es la seroprevalencia específica por edad y “λ” es la fuerza de la infección anual para cada año durante el periodo de tiempo  $[y - (a - 2.5)]$  a  $[y - (a + 1.5)]$ <sup>10</sup>.



## 4 Resultados





#### **4.1 Resultados de los estudios censales y catastrales, y del estudio entomológico inicial**

Durante el periodo 2000-2001, los estudios censales y catastrales permitieron estimar que en los 39 municipios incluidos en el área objeto de estudio vivían 1.364.090 habitantes, en unas 341.030 casas (ratio:  $\approx 4$  habitantes/casa); de los cuales, el 75,9% lo hacían en viviendas de municipios ubicados en la ecorregión del Bosque Seco Interandino frente al 15,2% y 8,8% restantes que residían en municipios de las ecorregiones de la Puna Norteña y los Yungas, respectivamente (Tabla 11).

Cabe destacar, que algunas de las provincias, a las que administrativamente pertenecían los municipios estudiados, tenían territorios en diferentes ecorregiones, como sucedía con las provincias de: i) Arani, Esteban Arce, Quillacollo y Mizque con municipios en el Bosque Seco Interandino y en la Puna Norteña; ii) Ayopaya con municipios en el Bosque Seco Interandino y en los Yungas Bolivianos; iii) Carrasco con municipios en la Puna Norteña y en los Yungas (Tabla 11).

Durante este periodo, las encuestas entomológicas encaminadas a conocer el índice de infestación, fueron realizadas de modo aleatorio. En el año 2000 se estudiaron 12 municipios y 28.721 viviendas, siendo los índices de dispersión y de infestación del 100% y del 74,9% (IC 95%: 74,5 – 75,4); variando este último entre el 60% (IC 95%: 57,3 – 62,7) y el 93,1% (IC 95%: 91,1 – 94,6) de los municipios de Sacabamba y Pasorapa pertenecientes a los Yungas y al Bosque Seco Interandino, respectivamente. (Tabla 12).

En el año 2001, el número de municipios encuestados fue de 20, siendo los índices de dispersión y de infestación del 100% y del 68,4% (IC 95%: 68,0 – 68,8), respectivamente. Los índices de infestación observados, variaron entre el 39,5% (IC 95%: 38,4 – 40,5) y el 95,9% (IC 95%: 93,1 – 97,3) en los municipios de Mizque y Sicaya, pertenecientes ambos a la ecorregión del Bosque Seco Interandino (Tabla 12).

**Tabla 11.** Resultados de las encuestas censales y catastrales: municipios distribuidos según las ecorregiones y provincias a las que pertenecen.

Ecorregión	Provincia	Municipio	Habitantes (%)	Viviendas
Bosque Seco Interandino	11	28	1.035.470 (75,9)	258.872
	Arani	Arani	12.288 ± 129	3.072
		Arque	Arque	11.894 ± 124
		Tacopaya	12.371 ± 136	3.093
	Ayopaya	Independencia	28.412 ± 191	7.103
	Campero	Aiquile	27.208 ± 272	6.802
		Omereque	6.300 ± 52	1.575
		Pasorapa	4.924 ± 21	1.231
	Capinota	Capinota	17.698 ± 132	4.425
		Santivañez	6.576 ± 8	1.644
		Sicaya	2.368 ± 15	592
	Cercado	Cochabamba	535.844 ± 4.935	133.961
	Chapare	Sacaba	118.904 ± 2.910	29.726
	Esteban Arce	Anzaldo	9.662 ± 62	2.416
		Arbieto	9.840 ± 67	2.460
		Tarata	9.016 ± 3	2.254
	Germán Jordán	Cliza	20.862 ± 90	5.213
		Toco	6.802 ± 15	1.701
		Tolata	5.448 ± 96	1.362
	Mizque	Mizque	27.516 ± 337	6.879
		Vila Vila	4.802 ± 9	1.201
	Punata	Cuchumuela	1.899 ± 1	475
		Punata	27.632 ± 148	6.908
		San Benito	13.364 ± 11	3.341
		Tacachi	1.185 ± 65	296
		Villa Rivero	6.183 ± 25	1.546
	Quillacollo	Colcapirhua	42.282 ± 1.293	10.572
SipeSipe		31.989 ± 654	7.998	
Vinto		32.201 ± 617	8.052	
Puna Norteña	6	7	207.837 (15,2)	51.960
	Arani	Vacas	12.644 ± 135	3.161
	Carrasco	Pocona	14.185 ± 529	3.547
	Esteban Arce	Sacabamba	4.910 ± 34	1.226
	Mizque	Alalay	5.080 ± 70	1.270
	Quillacollo	Quillacollo	106.662 ± 1.988	26.666
		Tiquipaya	37.648 ± 1.883	9.412
Tapacari	Tapacari	26.708 ± 357	6.678	
Yungas	3	4	120.783 (8,8)	30.198
	Ayopaya	Morochata	35.282 ± 394	8.821
	Carrasco	Pojo	35.160 ± 1.120	8.790
		Totora	13.760 ± 118	3.441
	Tiraque	Tiraque	36.581 ± 120	9.146
3	39	1.364.090	341.030	

Las diferencias observadas en la proporción de triatominos recuperados, demuestran que en el año 2000, la infestación de las viviendas era significativamente más común en los municipios de la ecorregión del Bosque Seco Interandino que en los de la Puna Norteña ( $\chi^2$ : 158,646;  $p < 0,0001$ ); mientras que en el año 2001, las diferencias no fueron significativas ( $\chi^2$ : 2,646;  $p$ : 0,1038).

**Tabla 12.** Resultados del estudio entomológico inicial (periodo 2000-2001)

Ecorregión	Provincias	Municipios	Año 2000: Viviendas			Año 2001: Viviendas		
			Estudiadas	Infestadas		Estudiadas	Infestadas	
			N	N	%	N	N	%
Bosque Seco Interandino	8	11 / 18	27.444	20.761	75,6	41.958	28.698	68,4
	Campero	Aiquile	1.944	1.730	89,0	6.091	3.816	62,6
		Omereque	742	616	83,0	971	682	70,2
		Pasorapa	806	750	93,1	555	376	67,7
	Capinota	Capinota	325	270	83,1	3.784	3.273	86,5
		Santivañez	801	625	78,0	1.380	1.123	81,4
		Sicaya	0			562	539	95,9
	Cercado	Cochabamba	12.634	8.970	71,0	841	518	61,6
		Esteban Arce	Anzaldo	2.658	2.312	87,0	1.680	1.115
	Arbieto		1.710	1.112	65,0	1.206	600	49,7
	Tarata		1.895	1.175	62,0	1.142	602	52,7
	Germán Jordán	Cliza	0			4.474	3.396	75,9
		Toco	0			1.979	1.370	69,2
		Tolata	0			1.438	970	67,4
	Mizque	Mizque	3.169	2.654	83,7	5.767	2.276	39,5
		Vila Vila	760	547	72,0	872	520	59,6
	Punata	Punata	0			5.855	4.482	76,5
		San Benito	0			2.768	2.498	90,2
	Quillacollo	SipeSipe	0			593	542	91,4
		Puna Norteña	1 / 2	1 / 2	1.277	766	60,0	2.040
	Esteban Arce	Sacabamba	1.277	766	60,0	1.121	542	48,3
	Tapacari	Tapacari	0			919	857	93,2
2	9	12 / 20	28.721	21.527	74,9	43.998	30.097	68,4

## 4.2 Resultados de la fase de intervención en el área y de las encuestas entomológicas subsiguientes

### 4.2.1 Análisis del esfuerzo de intervención

El primer periodo de rociado de las viviendas con insecticidas piretroides sintéticos de acción residual, se realizó entre 2000 y 2001 coincidiendo, en parte, con la realización de las encuestas censales, catastrales y entomológicas iniciales. La proporción de viviendas tratadas varió entre 1 y 1,9 para los años 2000 y 2001, respectivamente. En el año 2000 el porcentaje de viviendas rociadas varió entre el 78,9% del municipio de Cochabamba y el 147% del municipio de Tarata; mientras que en 2001 el rango fue mayor, variando entre el 37,8% y el 509,5% de los municipios de Anzaldo y Tarata, y de Cochabamba, respectivamente (Tabla 13).

**Tabla 13.** Resultados de la fase inicial de intervención en el área: viviendas (periodo 2000-2001)

Ecorregión	Provincias	Municipios	Año 2000: Viviendas			Año 2001: Viviendas				
			Estudiadas	Rociadas		Estudiadas	Rociadas			
			N	N	%	N	N	%		
Bosque Seco Interandino	8	18	27.444	27.050	98,6	41.958	83.049	197,9		
			Campero	Aiquile	1.944	1.944	100,0	6.091	6.094	100,0
				Omereque	742	764	103,0	971	972	100,1
	Pasorapa	806		806	100,0	555	554	99,8		
	Capinota	Capinota	325	325	100,0	3.784	4.599	121,5		
		Santivañez	801	901	112,5	1.380	1.572	113,9		
		Sicaya	0			562	562	100,0		
	Cercado	Cochabamba	12.634	9.966	78,9	841	42.854	509,5		
	Esteban Arce	Anzaldo	2.658	3.055	114,9	1.680	635	37,8		
		Arbieto	1.710	2.390	139,8	1.206	927	76,9		
		Tarata	1.895	2.785	147,0	1.142	432	37,8		
	Germán Jordán	Cliza	0			4.474	4.474	100,0		
		Toco	0			1.979	1.979	100,0		
	Mizque	Tolata	0			1.438	1.438	100,0		
		Mizque	3.169	3.364	106,1	5.767	5.950	103,2		
		Vila Vila	760	760	100,0	872	871	99,9		
	Punata	Punata	0			5.855	5.775	98,6		
San Benito		0			2.768	2.768	100,0			
Quillacollo	SipeSipe	0			593	593	100,0			
Puna Norteña	2	2	1.277	1.683	131,8	2.040	1.315	66,2		
			Esteban Arce	1.277	1.683	131,8	1.121	432	38,5	
	Tapacari	Tapacari	0			919	919	100,0		
<b>2</b>	<b>9</b>	<b>20</b>	<b>28.721</b>	<b>28.733</b>	<b>100,0</b>	<b>43.998</b>	<b>84.364</b>	<b>191,7</b>		

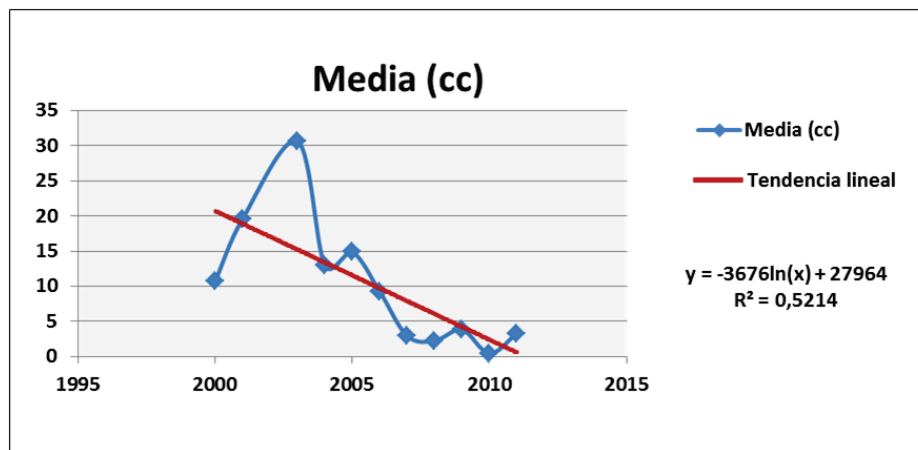
Como puede observarse en la Tabla 14, la cantidad media utilizada de insecticida por habitante y año, varió entre los 31,87 cc (rango intercuartil: 10,20 - 46,90) y los 0,44 cc (rango intercuartil: 0,02 a 0,48) de los años 2003 y 2010, respectivamente.

**Tabla 14.** Resultados globales de la fase de intervención en el área: viviendas estudiadas e insecticida utilizado (esfuerzo de control de vectores) en los municipios del Departamento de Cochabamba, Bolivia, 2000-2011\*.

Año	Viviendas estudiadas	Insecticida <sup>1</sup>				Municipios estudiados
		Media	EEM <sup>2</sup>	Mediana	RIQ	
2000	28.721	10,74	3.23	0,00	0,00-16,23	12
2001	43.998	19,58	3.70	1,26	0,00-40,64	20
2003	236.946	30,64	2.94	31,87	10,20-46,90	38
2004	228.902	12,94	2.09	8,12	2,21-21,85	36
2005	188.777	14,87	3.16	5,70	2,09-26,36	39
2006	113.091	9,25	2,99	1,66	0,44-8,29	38
2007	64.562	2,94	0,83	0,71	0,28-2,85	37
2008	107.866	2,26	0,43	0,86	0,38-3,28	39
2009	114.382	3,82	1,44	0,82	0,33-3,91	39
2010	117.545	0,44	0,18	0,12	0,02 a 0,48	37
2011	96.170	3,30	1,11	0,68	0,15-1,98	36

\* No hay datos disponibles para 2002; 1: cantidad de insecticida (en cc) utilizada por habitante del censo; 2: error o desviación estándar de la media; RIQ: rango intercuartil.

Llama la atención que durante los tres primeros años (2000 a 2003) el esfuerzo de intervención, medible por la cantidad insecticida utilizada, supuso un incremento en la utilización de insecticida/habitante/año del 285,3%. Mientras que la comparación del esfuerzo de intervención de 2003 con el de la media del periodo restante (2003: 30,64 frente al  $\Sigma_{2004-2011}/N: 6,22$ ), supuso una disminución en la utilización de insecticida/habitante/año del 20,3%; lo que demuestra la existencia de una tendencia global lineal negativa ( $y = -1,8333x + 3687,7$ ;  $R^2 = 0,5216$ ), en el esfuerzo de intervención, a lo largo del periodo de estudio (Figura 4).



**Figura 4.** Esfuerzo de intervención: distribución temporal de la media anual de insecticida utilizado por habitante (en cc) y línea de tendencia

#### 4.2.2 Resultados de las encuestas entomológicas post-rocido y variaciones ecorregionales

Durante el periodo de estudio (2006-2011), según los datos facilitados por el PCEC, se estudiaron 637.917 viviendas de los 39 municipios; 28 de ellos pertenecientes a la ecorregión del Bosque Seco Interandino, siete a la Puna Norteña y cuatro a los Yungas. La distribución de las viviendas infestadas por municipios demostró que el índice medio de infestación durante el periodo de estudio varió entre el 12,5% y el 0% de los municipios de Cochabamba y Tiraque pertenecientes a las ecorregiones del Bosque Seco Interandino y de los Yungas, respectivamente (Tabla 15).

En el Bosque Seco Interandino el índice medio de infestación varió entre el 0,1% (IC 95%: 0,1-0,2) del municipio de Tacachi y el 12,5% (IC 95%: 12,2 – 12,9) del municipio de Cochabamba; mientras que en las ecorregiones de la Puna Norteña y de los Yungas, los índices de infestación, variaron entre el 0,02% (IC 95%: -0,0 – 0,0) y el 1,8% (IC 95%: 1,7 – 2,0) de los municipios de Sacabamba y Quillacollo y el 0% y el 2,6% (IC 95%: 2,4 – 2,8) de los municipios de Tiraque y Pojo, respectivamente (Tabla 15).

**Tabla 15.** Índices de infestación al nivel ecorregional y municipal de las viviendas estudiadas

Ecorregión	Viviendas			Municipio	Viviendas		
	Estudiadas	Infestadas	%*		Estudiadas	Infestadas	%*
Bosque Seco Interandino (28 municipios)	477.207	15.522	3,2	Aiquile	37.830	2.068	5,5
				Anzaldo	14.961	526	3,5
				Arani	24.648	572	2,3
				Arbieto	13.861	185	1,3
				Arque	8.504	272	3,2
				Capinota	15.107	596	3,9
				Cliza	21.796	211	0,9
				Cochabamba	28.363	3.560	12,5
				Colcapirhua	18.212	130	0,7
				Independencia	12.545	213	1,7
				Mizque	41.605	2270	5,5
				Omereque	12.949	824	6,4
				Pasorapa	7.976	349	4,7
				Punata	19639	424	2,2
				Sacaba	34.830	556	1,6
				San Benito	12.625	318	2,5
				Santiváñez	9.464	367	3,9
				Sicaya	8.234	237	2,9
				SipeSipe	21.518	897	4,2
				Tacachi	26.999	34	0,1
				Tacopaya	9.267	32	0,3
				Tarata	16.705	57	0,3
				Toco	11.344	75	0,7
				Tolata	8.869	26	0,3
				Vacas	1.060	1	0,1
				Vila Vila	7.999	418	5,2
				Villa Rivero	14.335	183	1,3
				Vinto	15.961	121	0,8
Puna Norteña (7 municipios)	105.226	1.147	1,1	Alalay	3.513	43	1,2
				Cuchumuela	5.180	47	0,9
				Pocona	13.191	58	0,4
				Sacabamba	15.375	3	0,02
				Quillacollo	30.160	550	1,8
				Tapacari	19.387	300	1,5
				Tiquipaya	18.420	146	0,8
Yungas (4 municipios)	55.484	1.039	1,9	Morochata	5.033	38	0,8
				Pojo	22.641	589	2,6
				Tiraque	3.796	0	0
				Totora	24.014	412	1,7

\*: índice de infestación

El análisis entomológico demostró que el 2,8% (IC 95%: 2,7 – 28) de las viviendas estaban infestadas por triatominos; variando el índice de infestación al nivel

ecorregional entre el 1,1% (IC 95%: 1,0 – 1,1) y el 3,2% (IC 95%: 3,2 – 3,3) de los municipios ubicados en la Puna Norteña y los pertenecientes al Bosque Seco Interandino, respectivamente (Tablas 15 y 16). Siendo el índice de dispersión global de los triatominos del 97,4%, con un rango que varió entre el 75% de los Yungas y el 100% de los Bosques Secos Interandinos y de la Puna Norteña.

**Tablas 16.** Índices de infestación por ecorregiones (A) y análisis de las diferencias (B).

A	Ecorregión	Viviendas			
		Estudiadas	Infestadas	%*	IC 95%
	<b>Bosque Seco Interandino</b> (28 municipios)	477.207	15.522	3,2	3,2 – 3,3
	<b>Puna Norteña</b> (7 municipios)	105.226	1.147	1,1	1,0 – 1,1
	<b>Yungas</b> (4 municipios)	55.484	1.039	1,9	1,8 – 2,0
	<b>Total</b> (39 municipios)	637.917	17.708	2,8	2,7 – 2,8
B	Ecorregión	%*	Ecorregión	%*	Estadísticos
	<b>Bosque Seco Interandino</b>	3,2	<b>Puna Norteña</b>	1,1	$\chi^2$ : 143.837 $p < 0,0001$
			<b>Yungas</b>	1,9	$\chi^2$ : 30.865 $p < 0,0001$
	<b>Yungas</b>	1,9	<b>Puna Norteña</b>	1,1	$\chi^2$ : 165.240 $p < 0,0001$

\*: Índice de infestación; IC 95%: intervalo de confianza del índice de infestación.

El análisis de la influencia del hábitat ecorregional en el índice de infestación demostró, que la infestación era significativamente más común ( $p < 0,0001$ ) en los municipios ubicados en la ecorregión del Bosque Seco Interandino que en los pertenecientes a las ecorregiones de la Puna Norteña ( $\chi^2$ :143.837) y de los Yungas ( $\chi^2$ : 30.865), y en los de esta última frente a los de la Puna Norteña ( $\chi^2$ : 165.240;  $p < 0,0001$ ) (Tabla 16).

Los especímenes recolectados entre 2007 y 2010 (N: 7.231), en 26 municipios, fueron identificados por el Laboratorio de Referencia como pertenecientes a cuatro



especies de triatominos (*T. infestans*, *T. guasayana*, *T. sordida* y *P. megistus*), de las cuales la más frecuentemente encontrada fue *T. infestans* (94%); mientras que *T. sordida* fue identificada en el 5,8% de los casos y *T. guasayana* y *P. megistus*, que hemos englobado como otros, lo fueron conjuntamente en un 0,2% (Tabla 17).

**Tabla 17.** Distribución ecorregional y municipal de los triatominos capturados e identificados en el periodo 2007-2010

Ecorregión	Municipios	Triatominos						
		Total	<i>T. infestans</i>		<i>T. sordida</i>		Otros*	
			N	%	N	%	N	%
Bosque Seco Interandino	19	6.758	6.337	93,8	405	6,0	16	0,2
	Aiquile	1.865	1.722	92,33	134	7,2	9	0,5
	Anzaldo	42	35	83,3	6	14,3	1	2,4
	Arani	102	93	91,2	9	8,2	0	0
	Arque	51	36	70,6	14	27,5	1	1,9
	Capinota	54	46	85,2	8	14,2	0	0
	Cliza	53	53	100	0	0	0	0
	Cochabamba	2.006	1.939	96,7	66	3,3	1	0,05
	Independencia	16	16	100	0	0	0	0
	Mizque	1.289	1.177	91,3	110	8,5	2	0,2
	Omereque	452	414	91,6	37	8,2	1	0,2
	Pasorapa	330	316	95,8	13	3,9	1	0,3
	Punata	161	161	100	0	0	0	0
	Sacaba	123	122	99,2	1	0,8	0	0
	San Benito	1	1	100	0	0	0	0
	Santiváñez	37	37	100	0	0	0	0
Sicaya	63	56	88,9	7	11,1	0	0	
SipeSipe	34	34	100	0	0	0	0	
Tacopaya	2	2	100	0	0	0	0	
Vila Vila	77	77	100	0	0	0	0	
Puna Norteña	4	164	156	95,1	8	4,9	0	0
Pocona	2	2	100	0	0	0	0	
Quillacollo	41	41	100	0	0	0	0	
Tapacari	109	109	100	0	0	0	0	
Tiquipaya	12	4	33,3	8	66,7	0	0	
Yungas	3	399	390	97,7	9	2,3	0	0
Morochata	3	3	100	0	0	0	0	
Pojo	322	313	97,2	9	2,8	0	0	
Totora	74	74	100	0	0	0	0	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>7.321</b>	<b>6.883</b>	<b>94,0</b>	<b>422</b>	<b>5,8</b>	<b>16</b>	<b>0,2</b>

\*: *T. guasayana* y *P. megistus*

A nivel ecorregional la especie más común fue *T. infestans*, variando su rango entre el 93,8% del Bosque Seco Interandino y el 97,7% de los Yungas. Mientras que en el caso de *T. sordida* el rango varió entre el 2,3% de los Yungas y el 6% del Bosque Seco Interandino; no obstante, es interesante señalar que en esta especie se observaron variaciones importantes en los índices de infestación a nivel municipal. Siendo el índice de dispersión a nivel municipal de *T. infestans* frente a *T. sordida* del 100% y 50%, respectivamente (Tabla 17).

El análisis de las capturas de *T. infestans* realizadas en las diferentes ecorregiones demostró que, aunque las diferencias porcentuales inter-ecorregionales son mínimas, este triatomino es significativamente más común en los Yungas (97,7%; IC 95%: 96,3 – 99,2) que en el Bosque Seco Interandino (93,8%; IC 95%: 93,2 – 94,3) ( $\chi^2$ : 9,8444;  $p$ : 0,0017) (Tabla 18).

Mientras que, el análisis de las capturas de *T. sordida* demostró que esta especie es más común ( $\chi^2$ : 9,033;  $p$ : 0,0027) en el Bosque Seco Interandino (6%; IC 95%: 5,4 – 6,6) que en los Yungas (2,3%; IC 95%: 0,8 – 3,7) (Tabla 18).

**Tabla 18.** Significación estadística de las captura de *T. infestans* (A) y *T. sordida* (B) en las diferentes ecorregiones

A		<i>T. infestans</i>		Estadígrafos	
Ecorregión	%	Ecorregión	%		
Yungas	97,7	Bosque Seco Interandino	93,8	$\chi^2$ : 9,8444	$p$ : 0,0017
		Puna Norteña	95,1	$\chi^2$ : 1,907	$p$ : 0,1672
Puna Norteña	95,1	Bosque Seco Interandino	93,8	$\chi^2$ : 0,298	$p$ : 0,5854
B		<i>T. sordida</i>		Estadígrafos	
Ecorregión	%	Ecorregión	%		
Bosque Seco Interandino	6,0	Puna Norteña	4,9	$\chi^2$ : 0,190	$p$ : 0,6629
		Yungas	2,3	$\chi^2$ : 9,033	$p$ : 0,0027
Puna Norteña	4,9	Yungas	2,3	$\chi^2$ : 1,907	$p$ : 0,1672

El análisis de la distribución temporal de las capturas demostró la existencia, *a priori*, de una tendencia global decreciente con diferencias significativas interanuales, excepto entre las capturas efectuadas entre 2008 y 2010; sin embargo, en 2010 se apreció un aumento importante respecto a las capturas efectuadas en 2008 y 2009 (Tablas 19 y 20). Sin embargo, el cálculo de las rectas de regresión y de las tendencias demostró la existencia de una tendencia lineal negativa tanto global ( $y = -751,1x + 2E+06$ ;  $R^2: 0,3858$ ) como en el caso de *T. infestans* ( $y = -749,1x + 2E+06$ ;  $R^2: 0,3947$ ) (Figura 5).

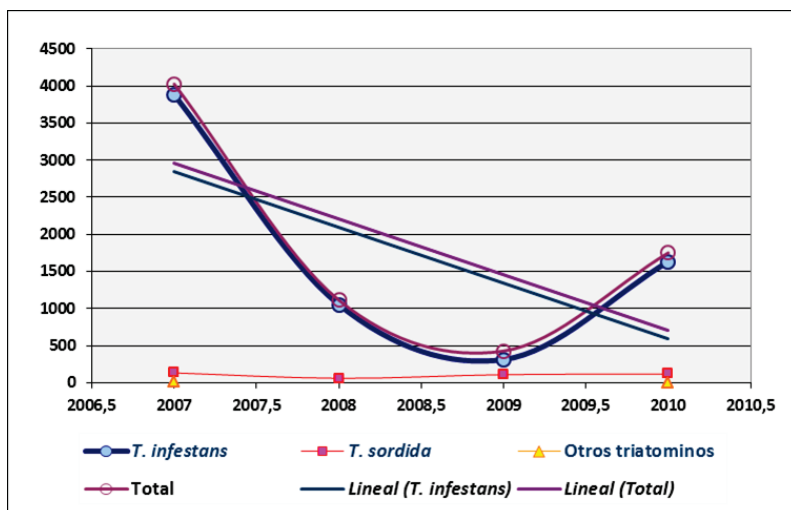
**Tabla 19.** Distribución temporal de los triatominos identificados en el periodo 2007-2010.

Triatominos		<i>T. infestans</i>			<i>T. sordida</i>			Otros *	%
Año	N	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%	N	%
2007	4.027	3.883	96,4	95,9 – 97,0	133	3,4	2,8 – 3,9	11	0,3
2008	1.114	1.054	94,6	93,3 – 95,9	60	5,4	4,1 – 6,7	0	0
2009	428	313	73,1	68,9 – 77,3	110	25,7	21,6 – 29,8	5	1,2
2010	1.752	1.633	93,2	92,2 – 94,4	119	6,8	5,6 – 8,0	0	0
Total	7.321	6.883	94,0	93,5 – 94,6	422	5,8	5,2 – 6,3	16	0,2

\*: *T. guasayana* y *P. megistus*; N: número de especímenes.

**Tabla 20.** Significación estadística de la recuperación de *T. infestans* en los diferentes años del estudio

<i>T. infestans</i> frente a otros triatominos			
Periodo	Estadígrafo ( $p$ de Fisher)	Periodo	Estadígrafo ( $p$ de Fisher)
2007 frente a 2008	$p: 0,009$	2008 frente a 2009	$p < 0,001$
2007 frente a 2009	$p < 0,001$	2008 frente a 2010	$p: 0,1332$
2007 frente a 2010	$p < 0,001$	2009 frente a 2010	$p < 0,0001$
<i>Línea de tendencia global</i> $y = -751,1x + 2E+06$ ; $R^2: 0,3858$			
<i>Línea de tendencia para T. infestans</i> $y = -749,1x + 2E+06$ ; $R^2: 0,3947$			



**Figura 5.** Distribución temporal de los triatomínicos capturados en el periodo 2007-2010 y líneas de tendencia global y para *T. infestans*.

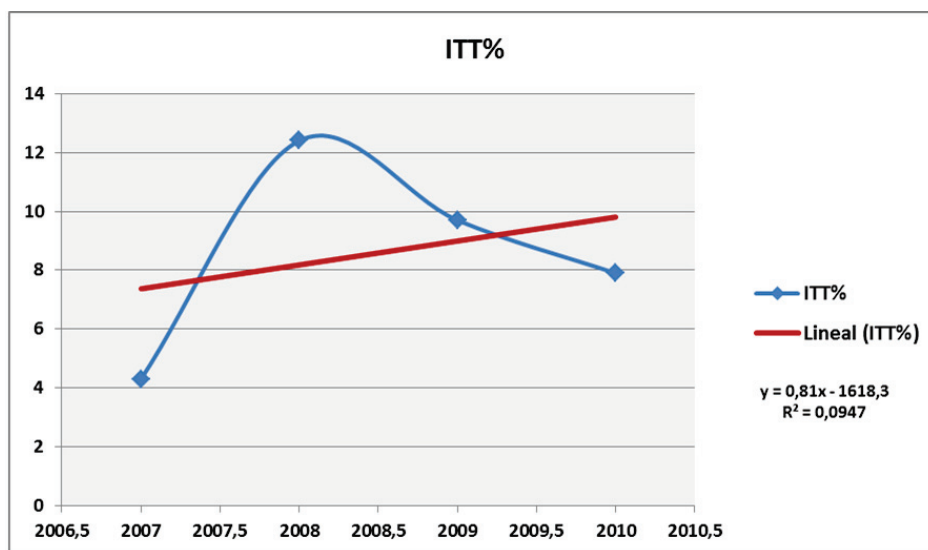
La proporción de vectores infectados por *T. cruzi*, el índice tripano-triatomínico, solo se evaluó en una muestra del total de insectos capturados cada año. El índice tripano-triatomínico varió entre el 4,3% (IC 95%: 3,1 – 5,6) y el 12,4% (IC 95%: 9,1 – 14,9); siendo el índice medio interanual del 7,9% (IC 95%: 7,0 – 8,8) (Tabla 21).

**Tabla 21.** Índice tripano – triatomínico

Año	Triatomínicos			
	Estudiados	Infectados	%*	IC 95%
2007	1.017	44	4.3	3,1 – 5,6
2008	654	81	12.4	9,1 – 14,9
2009	359	35	9.7	6,7 – 12,5
2010	1.109	88	7.9	6,3 – 9,5
<b>Total</b>	<b>3.139</b>	<b>248</b>	<b>7.9</b>	<b>7,0 – 8,8</b>

\*: índice tripano-triatomínico

Las diferencias interanuales observadas tuvieron todas ellas significación estadística (2007 frente a 2008,  $p < 0,0001$ ; 2007 frente a 2009,  $p: 0,0003$ ; 2007 frente a 2010,  $p: 0,0006$ ; 2008 frente a 2010,  $p: 0,0025$ ), excepto las correspondientes a 2008 frente a 2009 ( $p: 0,2175$ ) y 2009 frente a 2010 ( $p: 0,2750$ ). El cálculo de la recta de regresión demostró la existencia de una tendencia lineal positiva ( $y = 0,0081x - 16,183$ ;  $R^2 = 0,0947$ ), tal como puede observarse en la Figura 6.

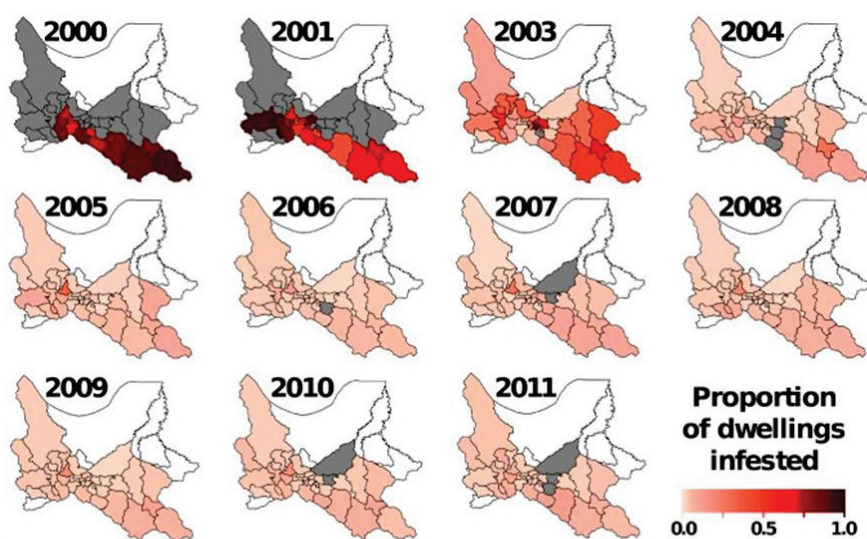


**Figura 6.** Distribución temporal de los índices tripano-triatomínicos obtenidos en el periodo 2007-2010 y línea de tendencia.

#### 4.2.3 Relación entre el esfuerzo de intervención y los índices de infestación

Como hemos ido señalando en el apartado 4.2.1 Análisis de los resultados del esfuerzo de intervención, durante el periodo inicial de rociado (2000-2003) constatamos un incremento importante (285,3%) en el esfuerzo de intervención, medible por la cantidad de insecticida utilizado habitante/año, en el año 2000 frente al año 2003 del 285,3%. Mientras que, a partir de 2003, por el contrario se produjo una reducción paulatina en la intervención mediante el rociado de viviendas (Tabla 14; Figura 4).

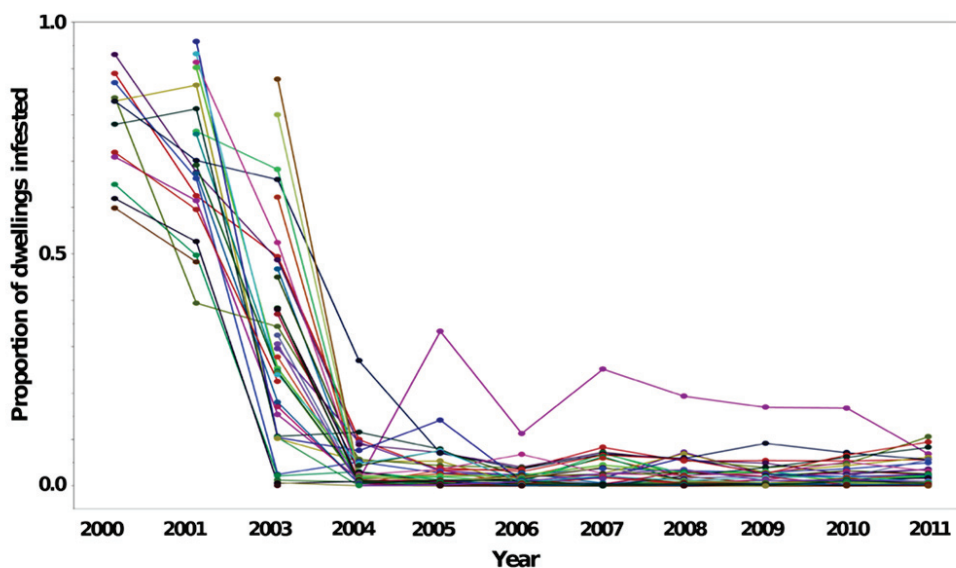
Sin embargo, contra lo que cabría esperar, a partir de 2003, los efectos del rociado con insecticidas piretroides comenzaron a ser evidentes; en algunos municipios, los índices de infestación media comenzaron a descender. En siete de ellos (Alalay, Anzaldo, Arbieto, Tacopaya, Tarata, Tiraque y Vacas), se observaron índices de infestación <3%; sin embargo, dos municipios (Tacachi y Villa Ribero) presentaban índices de infestación >80% (Figuras 7 y 8).



**Figura 7.** Infestación de vivienda por triatominos en municipios en riesgo, Departamento de Cochabamba (Bolivia). Mapas que muestran los índices de infestación de vivienda en cada municipio y año. Códigos de color: Blanco, municipios no considerados en riesgo; gris, municipios en áreas de riesgo sin datos; rosa pálido a rojo oscuro, proporción de viviendas infestadas (ver barra de escala).

En el periodo inicial, los índices medios de infestación variaron entre el 74,9% y el 26% de los años 2000 y 2003, respectivamente. En 2004, el índice de infestación fue del 4%, lo que supone una reducción significativa en el número de viviendas colonizadas por triatominos frente al periodo anterior (2003 frente 2001,  $\chi^2$ : 78030,3;  $p < 0,0001$ ). Los restantes años del estudio los índices de infestación medios se mantuvieron constantes y nunca superaron el 4% (Tabla 4; Figura 8); a pesar que la inversión en insecticidas fue

relativamente modesta, sobre todo a partir de 2007 (Tabla 14; Figura 4).



**Figura 8.** Viviendas infestadas por triatomíneos en municipios en riesgo, Cochabamba, Bolivia, 2000-2011. Cada municipio está representado por un color, con los datos de años específicos unidos por una línea. Obsérvese la importante caída de los índices de infestación y la persistencia de la infestación residual, con tasas más altas (sobre todo desde 2005 hasta 2010) en un municipio, que corresponde a Cercado.

Sin embargo, llama la atención que a lo largo del periodo de evaluación, solo siete de los 39 municipios informaron en un año determinado un número de viviendas infestadas igual a cero; pero raramente estos valores se mantenían constantes durante las evaluaciones anuales posteriores (Tabla 22).

En el municipio de Cercado, que incluye la capital del Departamento, Cochabamba, las tasas de infestación se encontraban en el rango del 11-33%, con excepción de las correspondientes a los años 2004 y 2011 en los que se comunicaron tasas del 1,45% y del 6,95%, respectivamente.

**Tabla 22.** Municipios con índices de infestación del 0% en las zonas de riesgo de la enfermedad de Chagas, Departamento de Cochabamba, Bolivia, 2000-2011.

Ecorregión	Municipio	Año	Viviendas encuestadas
Bosque Seco Interandino	Santiváñez	2007	433
	Tacachi	2011	73
Puna Norteña	Alalay	2005	311
		2007	1.664
		2008	2.958
	Vacas	2009	3.094
		2005	304
		2006	359
		2008	375
Yungas	Morochata	2007	490
	Tiraque	2006	1.614
		2008	1.423
		2009	759

#### 4.2.4 Modelado

La aplicación del modelo lineal mixto utilizando el municipio como factor aleatorio, sugirió que (Tabla 23):

1. El número de viviendas infestadas anualmente se correlaciona positivamente con las tasas promedio obtenidas el año anterior.
2. Las probabilidades de infestación se redujeron aproximadamente una media del 28% (IC 95%: 6 – 44) por cada incremento de 10 veces en el esfuerzo de control, representado por un término fijo de medición (log 10) de la cantidad de insecticida utilizado por habitante según el censo de cada municipio durante el año anterior.



3. Las probabilidades de infestación se incrementaron un promedio aproximado del 3,5% (IC 95%: 1,6 – 7,3) por cada incremento de 10 veces en la proporción de territorio municipal correspondiente originalmente a la ecorregión del Bosque Seco Interandino.

**Tabla 23.** Infestación de viviendas por triatominos en 39 municipios del Departamento de Cochabamba, Bolivia, 2000-2011\*: resultados de los modelos lineares mixtos, con el esfuerzo de intervención modelados como la cantidad de insecticida utilizado por habitante del censo en el año anterior (número de parámetros  $k = 7$ ; BIC = 881,63; AICc = 855,50).

Efectos fijos (estimaciones de coeficiente)	Estimación	SE	IC 95%	
Interceptar	-3.193	0,821	-4.834	-1.553
Esfuerzo de control (año anterior)	-0.322	0,134	-0.585	-0.058
Autocorrelación (tiempo)	0,459	0,036	0,387	0,53
Bosque Seco Interandino	1,243	0,373	0,498	1,988
Índice de Desarrollo Humano (IDH)	-2.160	1,033	-4.249	-0.072
Efectos aleatorios (estimaciones de componentes de la varianza REML)	$\sigma^2$	SE	% $\sigma^2$	
Municipio	0,29	0,11	29,98	
Residual	0,67	0,06	70,02	
Proporción	0,43	-	-	

\* No se llevaron a cabo encuestas de infestación en 2002. El modelo utilizado  $N = 325$  observaciones (tasas de infestación de vivienda a nivel de municipio-año específico), ponderado por una medida del esfuerzo de búsqueda del vector; la inclusión de observaciones covariables examinadas de un año para el año 2000 (véase el texto para más detalles); BIC, criterio de información bayesiano; AICc, criterio de información Akaike de segundo orden. Todas las estimaciones de los coeficientes de efectos fijos fueron diferentes de cero al nivel del 5%; SE: error estándar; IC 95%: intervalo de confianza, límites superior e inferior; REML: máxima verosimilitud restringida;  $\sigma^2$ : varianza; % $\sigma^2$ : porcentaje de la varianza total que es atribuible a diferencias en la infestación media entre municipios ('Municipio'), también conocido como la correlación intra-clase, y la variación de año a año en las tasas de infestación dentro de los municipios ('residual'). Ratio = Municipio / varianza residual.

Además, el modelo permitió estimar un fuerte efecto negativo de la covariable Índice de Desarrollo Humano (coeficiente:  $-2.16 \pm 1,03$ ). Lo que sugiere que las probabilidades de infestación son menores en los municipios con mayor desarrollo (odds ratio: 0,12); sin embargo, la incertidumbre sobre esta estimación es sustancial (IC 95%: 0,01 – 0,93). Por otro lado, muestra que el efecto aleatorio del municipio permite

explicar que prácticamente el 30% de la varianza total observada en la infestación es atribuible en diferencias en la infestación media municipal. Los gráficos de diagnósticos no mostraron ninguna tendencia, y la variación de año a año en las tasas de infestación dentro de los municipios (residuales) se encontraron distribuidos normalmente (Tabla 23).

En el segundo modelo, con el fin de poder cuantificar los cambios interanuales de la infestación, la covariable esfuerzo de intervención fue reemplazada por el predictor ordinal año (Tabla 24); sugiriendo su aplicación que:

1. Las probabilidades de infestación disminuyeron casi un 90% en 2003 frente a 2001 (odds ratio: 0,11; IC 95%: 0,06 – 0,19) y casi un 80% en 2004 frente a 2003 (odds ratio: 0,22; IC 95: 0,14 – 0,34).

2. La infestación se mantuvo prácticamente estable, con todos los coeficientes ajustados indistinguibles de cero, a excepción de una disminución moderada pero significativa en 2006 con respecto a 2005 (odds ratio: 0,62; IC 95%: 0,43 – 0,89).

Por otro lado, el efecto de las otras covariables dependientes fueron similares a los derivados de la aplicación del primer modelo; sugiriendo nuevamente: i) la existencia de una dependencia temporal de la infestación; ii) la existencia de un mayor riesgo de infestación en los municipios de la ecorregión del Bosque Seco Interandino; iii) la existencia de un menor riesgo de infestación en los municipios con mayor Índice de Desarrollo Humano (Tabla 24).

En el análisis de los efectos aleatorios, este modelo demuestra que el “municipio como efecto aleatorio” permite explicar que el 58% de la varianza total observada en la infestación puede ser atribuible a diferencias en la infestación media municipal. Así mismo, los diagramas de diagnóstico no mostraron tendencias obvias; aunque, la distribución residual se encontraba ligeramente apartada de la normalidad.

**Tabla 24.** Infestación de viviendas por insectos triatominos en 39 municipios del Departamento de Cochabamba, Bolivia, 2000-2011\*: resultados de los modelos lineares mixtos, con año especificado como un valor ordinal, efectos fijos (número de parámetros  $k = 15$ ; BIC = 812,32; AICc = 757,11).

Efectos fijos (estimaciones de coeficientes)	Estimación	SE	IC 95%	
<b>Interceptar</b>	<b>-1.545</b>	<b>0.922</b>	<b>-3.394</b>	<b>0.304</b>
<b>Año [2003 vs . 2001]</b>	<b>-2.237</b>	<b>0.295</b>	<b>-2.817</b>	<b>-1.657</b>
<b>Año [2004 vs . 2003]</b>	<b>-1.525</b>	<b>0.234</b>	<b>-1.986</b>	<b>-1.065</b>
<b>Año [2005 vs . 2004]</b>	<b>0.324</b>	<b>0.221</b>	<b>-0.110</b>	<b>0.759</b>
<b>Año [2006 vs . 2005]</b>	<b>-0.478</b>	<b>0.182</b>	<b>-0.836</b>	<b>-0.120</b>
<b>Año [2007 vs . 2006]</b>	<b>0.341</b>	<b>0.21</b>	<b>-0.072</b>	<b>0.753</b>
<b>Año [2008 vs . 2007]</b>	<b>-0.095</b>	<b>0.209</b>	<b>-0.506</b>	<b>0.315</b>
<b>Año [2009 vs . 2008]</b>	<b>-0.167</b>	<b>0.183</b>	<b>-0.527</b>	<b>0.193</b>
<b>Año [2010 vs . 2009]</b>	<b>0.183</b>	<b>0.182</b>	<b>-0.175</b>	<b>0.541</b>
<b>Año [2011 vs . 2010]</b>	<b>0.186</b>	<b>0.19</b>	<b>-0.189</b>	<b>0.56</b>
<b>Autocorrelación (tiempo)</b>	<b>0.14</b>	<b>0.047</b>	<b>0.048</b>	<b>0.233</b>
<b>Bosque Seco Interandino</b>	<b>1.401</b>	<b>0.413</b>	<b>0.575</b>	<b>2.227</b>
<b>Índice de Desarrollo Humano</b>	<b>-1.778</b>	<b>1.255</b>	<b>-4.330</b>	<b>0.774</b>
Efectos aleatorios (estimaciones de componentes de la varianza REML)	$\sigma^2$	SE	% $\sigma^2$	
<b>Municipio</b>	<b>0.59</b>	<b>0.18</b>	<b>58.25</b>	
<b>Residual</b>	<b>0.42</b>	<b>0.04</b>	<b>41.75</b>	
<b>Proporción</b>	<b>1.39</b>	-	-	

\* No hay encuestas de infestación en 2002, no se llevaron a cabo. El modelo utilizado  $N = 325$  observaciones (tasas de infestación vivienda a nivel de municipio-año específico), ponderado por una medida del esfuerzo de búsqueda de vectores; la inclusión de un año anterior, autocorrelación temporal, observaciones censuradas para el año 2000 (véase el texto para más detalles); BIC; criterio de información Bayesiano; AICc; criterio de información Akaike de segundo orden. Estimaciones de los coeficientes de efectos fijos están en negrita si es diferente de cero al nivel del 5%; SE: error estándar; IC 95%: límites superior e inferior del intervalo de confianza; REML; máxima verosimilitud restringida;  $\sigma^2$ ; varianza de efectos aleatorios; % $\sigma^2$ ; porcentaje de la varianza total que es atribuible a diferencias en la infestación media entre municipios ('Municipio'), también conocido como la correlación intra-clase, y la variación de año a año en las tasas de infestación dentro de los municipios ('residual'). Ratio = Municipio / estimación de la varianza residual.

Como puede observarse en las Tablas 23 y 24, la comparación de los resultados obtenidos con ambos modelos lineares sugieren que, aunque el segundo modelo linear utilizado es más complejo en su estructura y con puntuaciones AICc y BIC más bajas

que el primero ( $\Delta AICc = 98.4$ ,  $\Delta BIC = 69.3$ ), la covariable ordinal “año” ayuda a explicar la variación en las tasas de infestación considerablemente mejor que el de efecto del esfuerzo de la intervención.

#### 4.3 Resultados del estudio de seroprevalencia en niños menores de cinco años

Durante el periodo de estudio (2006–2010), según los datos facilitados por el PCEC se realizaron 27.227 determinaciones de anticuerpos frente a *T. cruzi* en niños menores de 5 años, de las cuales 25.688 (94,3%) cumplían el criterio de proceder de municipios con  $\geq 90$  niños estudiados cada año; la mayoría de los cuales (17.347; 67,5%) residían en 20 municipios de la ecorregión del Bosque Seco Interandino y los restantes lo hacían en tres municipios pertenecientes a la Puna Norteña (7.787; 30,3%) y en dos de los Yungas Bolivianos (554; 2,2%) (Tabla 25).

La seroprevalencia observada fue del 1,8% (456/25.688), variando entre el 0% de los municipios de Capinota (2009), Cliza (2010), Colcapirhua (2009), Independencia (2006 y 2008), Totora (2010) y Vinto (2008), y el 20,6% (IC95%: 13,6 -30,1) del municipio de Capinota (2008) (Tabla 25).

El análisis temporal de la prevalencia demostró *a priori* la ausencia de diferencias significativas entre los años extremos de la serie, 2006 frente a 2010 (1,6%, IC95%: 1,2 - 1,9 frente a 1,6%, IC95%: 1,3 - 1,9 =  $\chi^2$ : 0,000;  $p$ : 0,9895). No obstante, en los años 2008 y 2010 se observó un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en los casos diagnosticados de enfermedad de Chagas en la cohorte objeto de estudio (vgr. 2006 frente a 2009  $\chi^2$ : 12,255,  $p$ : 0,0005; 2007 frente a 2009  $\chi^2$ : 12,999,  $p$ : 0,0003); lo que determina que globalmente exista una tendencia lineal positiva (Tablas 26 y 27; Figura 9).

La aplicación del método de máxima verosimilitud<sup>10</sup>, a los resultados obtenidos a lo largo del estudio, permitió estimar la incidencia anual en unos 700 casos nuevos de enfermedad de Chagas /10<sup>5</sup> niños menores de cinco años.

Tabla 25. Resultados del estudio de seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en cohortes de población infantil menor de cinco años procedentes de las ecorregiones del Bosque Seco Interandino, Puna Norteña y Yungas.

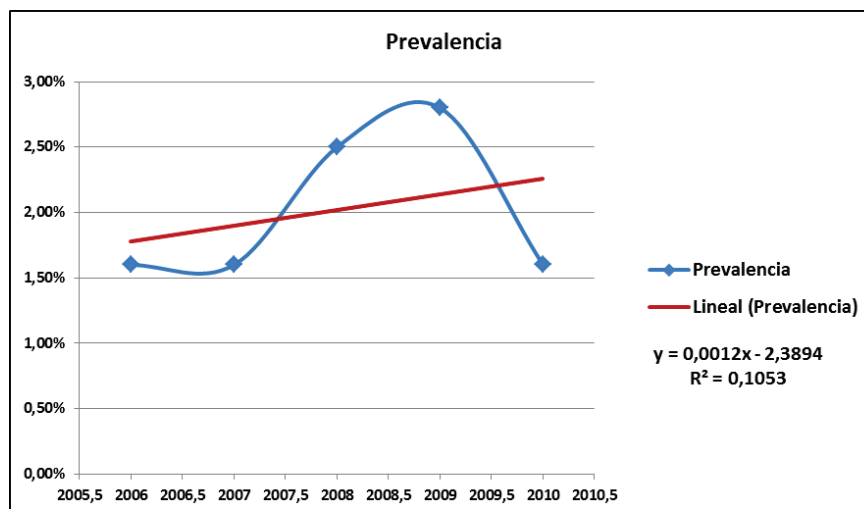
Ecorregión	Provincia	Municipio	Año	Niños <5 años		Prevalencia %	IC 95%
				Estudiados	Anticuerpos +		
Bosque Seco Interandino	Arani	Arani	2006	351	8	2,3	1,1 - 4,5
	Ayopaya	Independencia	2006	350	0	0	0,0 - 1,3
			2008	98	0	0	0,0 - 4,5
	Campero	Aiquile	2007	223	18	8,1	5,1 - 12,5
			2008	147	1	0,7	0,1 - 4,1
			2009	581	31	5,3	3,8 - 7,5
			2010	836	12	1,4	0,8 - 2,5
	Capinota	Capinota	2007	381	17	4,5	2,8 - 7,1
			2008	92	19	20,6	13,6 - 30,1
			2009	211	0	0	0,0 - 2,1
			2010	491	16	3,3	2,0 - 5,3
	Cercado	Cochabamba	2007	690	16	2,3	1,4 - 3,8
			2008	415	11	2,6	1,4 - 4,7
			2009	805	24	3	2,0 - 4,4
			2010	2572	44	1,7	1,3 - 2,3
	Chapare	Sacaba	2007	170	4	2,3	0,7 - 6,1
			2009	225	1	0,4	0,01 - 2,4
			2010	708	5	0,7	0,25 - 1,7
	Esteban Arce	Anzaldo	2006	393	10	2,5	1,3 - 4,7
		Arbieto	2006	568	10	2	1,0 - 3,6
		Tarata	2006	642	9	1,4	0,7 - 2,7
	Germán Jordán	Cliza	2006	817	11	1,4	0,7 - 2,4
			2008	96	2	2,1	0,1 - 7,7
			2010	146	0	0	0,0 - 3,1
		Toco	2006	190	4	2,1	0,6 - 5,5
		Tolata	2006	163	2	1,2	0,05 - 4,6
	Mizque	Mizque	2007	404	26	6,4	4,4 - 9,3
			2008	94	3	3,2	0,7 - 9,4
			2009	252	9	3,6	1,8 - 6,7
			2010	345	3	0,9	0,2 - 2,6
	Punata	Punata	2006	982	15	1,5	0,9 - 2,5
			2009	124	1	0,8	0,01 - 2,9
			2010	209	1	0,5	0,01 - 2,9
		San Benito	2006	351	4	1,1	0,3 - 3,0
		Villa Rivero	2006	127	3	2,4	0,5 - 7,0
	Quillacollo	Colcapirhua	2007	383	5	1,3	0,5 - 3,1
2008			188	2	1,1	0,04 - 4,0	
2009			212	0	0	0,0 - 2,1	
2010			267	3	1,1	0,2 - 3,4	
Sipe Sipe		2007	440	12	2,7	1,5 - 4,8	
		Vinto	2007	203	2	1	0,04 - 3,7
2008			200	0	0	0,0 - 2,3	
2009		93	3	3,2	0,7 - 9,5		
2010	112	1	0,8	0,01 - 5,0			
Tiraque	Tiraque	2006	146	1	0,7	0,01 - 4,2	
Puna Norteña	Esteban Arce	Sacabamba	2006	194	5	2,6	0,9 - 6,1
	Quillacollo	Quillacollo	2007	6.033	48	0,8	0,6 - 1,1
		2010	513	12	2,3	1,3 - 4,1	
		Tiquipaya	2007	388	4	1	0,3 - 2,7
		2008	395	1	0,25	0,01 - 1,6	
2010	264	5	1,9	0,7 - 4,5			
Yunga Boliviana	Carrasco	Pojo	2008	160	5	3,1	1,1 - 7,3
		Totora	2009	138	7	5,1	2,3 - 10,3
		2010	110	0	0	0,0 - 4,0	

**Tabla 26.** Resultados del estudio de prevalencia de la enfermedad de Chagas en población infantil menor de cinco años (A) y análisis comparativo de los resultados (B).

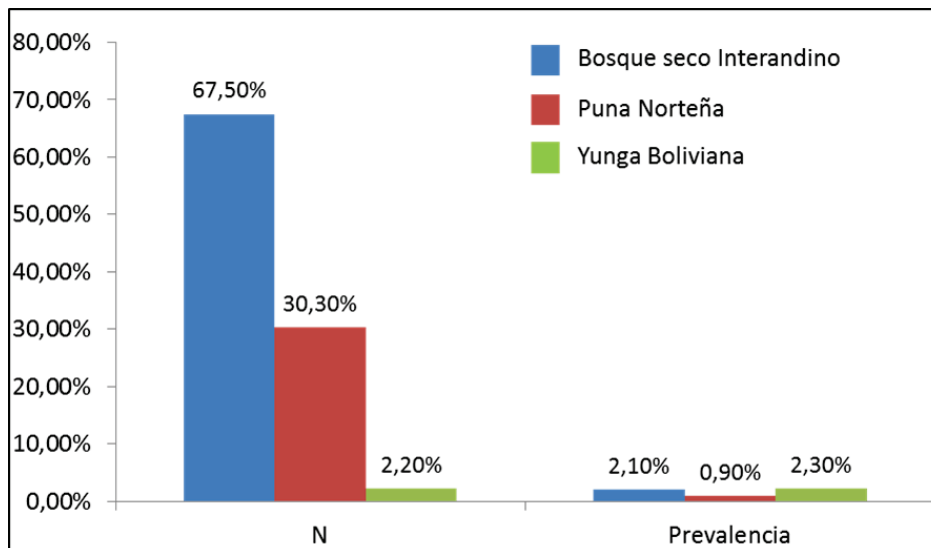
A				
Población infantil estudiada				
Año	Total	Niños con anticuerpos anti- <i>T. cruzi</i>	Prevalencia %	IC95%
2006	5.274	82	1,6	1,25 – 1,93
2007	9.315	152	1,6	1,39 – 1,91
2008	2023	51	2,5	1,17 – 2,34
2009	2503	69	2,8	2,08 – 3,32
2010	6573	102	1,6	1,34 – 1,92
Total	25.688	456	1,8	---

B					
Prevalencia del año	Frente a la prevalencia del año		Estadísticos		
2006	1,6%	2007	1,6%	$\chi^2: 0,082$	$p: 0,7741$
		2008	2,5%	$\chi^2: 7,082$	$p: 0,0077$
		2009	2,8%	$\chi^2: 12,255$	$p: 0,0005$
		2010	1,6%	$\chi^2: 0,000$	$p: 0,9895$
2007	1,6%	2008	2,5%	$\chi^2: 6,977$	$p: 0,0083$
		2009	2,8%	$\chi^2: 12,999$	$p: 0,0003$
		2010	1,6%	$\chi^2: 0,110$	$p: 0,7402$
2008	2,5%	2009	2,8%	$\chi^2: 0,158$	$p: 0,6909$
		2010	1,6%	$\chi^2: 7,767$	$p: 0,0053$

**Figura 9.** Prevalencia de enfermedad de Chagas población infantil menor de cinco años y línea de tendencia.

El análisis de la prevalencia atendiendo a la agrupación administrativa en provincias demostró la ausencia de diferencias significativas ( $p$  de Fisher  $>0,05$ ) entre ellas; excepto en el caso de la provincia de Ayopaya ( $p$  de Fisher  $<0,0001$ ), la única con prevalencia del 0% (IC95%: 0,0 - 1,0). Sin embargo, cuando el análisis se efectuó atendiendo a las características ecológicas, se comprobó que la prevalencia en la población de la ecorregión del Bosque Seco Interandino era del 2,1%; mientras que la correspondiente a las poblaciones de la Puna Norteña y de los Yungas era del 0,9% y del 2,3%, respectivamente (Figura 10).



**Figura 10.** Ecorregiones de procedencia de los niños y la prevalencia observada en la población de las diferentes ecorregiones (N: población estudiada, %).

Lo que demuestra la influencia del hábitat ecorregional en la prevalencia de la enfermedad de Chagas en la población infantil menor de cinco años, ya que la presencia de anticuerpos fue significativamente más común en los niños que vivían en el Bosque Seco Interandino y en los Yungas que en la Puna Norteña con valores de  $\chi^2$  de 40,975 ( $p: <0,0001$ ) y 8,203 ( $p: 0,0042$ ), respectivamente.





## 5 Discusión



En este trabajo se presenta una evaluación detallada de la puesta en marcha de un programa de salud sobre los efectos del control vectorial de la enfermedad de Chagas, en uno de los territorios históricamente más endémico de todo el mundo. Además de estadígrafos, comúnmente utilizados en estudios epidemiológicos de la enfermedad de Chagas, en este estudio se han aplicado por primera vez modelos lineares mixtos para estimar los efectos de la intervención sobre índices de infestación de viviendas, teniendo en cuenta tanto la estructura de medidas repetidas de los datos como los efectos de posibles factores de confusión. En el primer modelo, se evaluó “el esfuerzo de intervención”, sobre los índices de infestación teniendo en cuenta factores aleatorios (municipios) y covariables/factores de confusión (autocorrelación temporal, variación ecorregional, índice de desarrollo humano); mientras que, en el segundo modelo “el esfuerzo de intervención” fue reemplazado por el indicador ordinal “año”.

Globalmente, los resultados muestran logros importantes que se traducen directamente en una reducción sustancial en los índices de infestación de viviendas; todo un éxito, en el control vectorial del PCEC desarrollado en el Departamento de Cochabamba. Sin embargo, la existencia de focos de infestación residual hace aconsejable la adopción de medidas de control a largo plazo

Como en otras evaluaciones previas, de control de vectores de la enfermedad de Chagas<sup>196,197</sup>, este estudio presenta dificultades metodológicas, y algunas limitaciones para el análisis, como son:

i) **En primer lugar**, se utilizaron datos secundarios; los datos no fueron recogidos directamente por el investigador, sino por personal de los Servicios de Salud y por personal técnico del PCEC, quienes enviaron los datos al Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS). Por lo que pueden contener errores de diferentes tipos; tal es el caso de los índices de infestación inusualmente bajos detectados en las viviendas de Cercado en los años 2004 y 2011, que podrían haber surgido de un error de digitalización al introducir los datos; este y otros errores sospechosos fueron comprobados con el personal del PCEC de Cochabamba, que confirmó los datos con sus propios registros, pero los errores podrían proceder de la entrada de datos original,

es decir, antes de que los datos llegaran al SNIS y a la unidad central de gestión del PCEC. Sin embargo, la proporción señal-ruido es suficientemente alta en el conjunto de datos que permiten inferir la validez.

ii) *En segundo lugar*, se observa que el enfoque del segundo modelo lineal mixto (*evaluación del indicador ordinal año*) en los índices de infestación, probablemente subestima los efectos de intervención, sobre todo para el periodo 2001-2004, debido a que el rociado con insecticidas no se llevó a cabo en todos los municipios al mismo tiempo. Este análisis también proporciona una descripción de cómo la campaña en su conjunto, tuvo un impacto profundo y sostenido sobre las poblaciones de vectores domésticos, mostrando al mismo tiempo que la infestación residual es un problema que requiere y requerirá de acciones y políticas específicas. La especificación del primer modelo (*evaluación del esfuerzo de intervención*) proporciona una evaluación de los efectos de la intervención más directa, pero las puntuaciones AICc y BIC sugieren que explica los datos sustancialmente peor que el segundo modelo; esto probablemente refleja el hecho que en todo el período, el efecto promediado de esfuerzo de intervención ignora la heterogeneidad temporal.

iii) *En tercer lugar*, la variable dependiente y las covariables fueron agregadas a nivel de municipio, lo que hizo imposible controlar la variación entre las viviendas dentro de los municipios (por ejemplo, como resultado de la situación socio-económica del hogar, característica de la vivienda, las intervenciones de control reales, o el paisaje circundante); con los datos agregados, no se pudo evaluar la distribución espacial de los focos de infestación residual/reemergentes dentro de los municipios. Tales evaluaciones a nivel agregado, conocidos como estudios “ecológicos”, son una importante herramienta de investigación epidemiológica y sociológica, y la única opción cuando no se dispone de datos a nivel individual<sup>198,199</sup>. Sin embargo, asumiendo que los efectos a nivel agregado se aplican a nivel individual la llamada “falacia ecológica” es claramente cuestionable<sup>199,200</sup>. Por tanto, no se afirma que es lo que determina la variación del riesgo de infestación entre viviendas individuales, aunque señalando al mismo tiempo que probablemente sería absurdo reducir la fuerte correlación entre las actividades del PCEC y la caída de las tasas de infestación. El

hecho de que la dirección de las estimaciones de los coeficientes, tanto para los predictores focales y las covariables, es totalmente congruente con las expectativas basadas en la biología, refuerza la confianza en los resultados de los modelos.<sup>201</sup> Sobre la base de las grandes diferencias de AICc y las puntuaciones de BIC, se enfoca principalmente en los resultados del segundo modelo en la siguiente discusión.<sup>194,195</sup>

Hay varios resultados de la valoración cuantitativa que merecen una consideración detallada. En primer lugar, la intervención tuvo efectos drásticos e inmediatos, los porcentajes (odds) de infestación de viviendas de alrededor del 80-90% se desplomaron en cada una de las dos primeras evaluaciones. Los beneficios para la Salud Pública de la campaña e indirectamente los rendimientos de la inversión que esto requiere, fueron por lo tanto casi inmediatamente medibles, y esto puede ser visto como un argumento importante para la defensa de este tipo de intervenciones en otros contextos. Por otro lado, los análisis no muestran ningún cambio apreciable en las tasas de infestación después de 2004, con excepción de una disminución moderada en 2006; el hecho de que no se detectase ningún **aumento** durante varios años es un indicador a medio plazo de la eficacia del programa, pero, al mismo tiempo, la ausencia de cualquier **disminución** medible enfatiza la persistencia de los focos de infestación residual.

Es importante destacar que, los focos residuales o re-emergentes son generalmente mucho más pequeños, con densidades de población mucho más bajas de insectos, y por lo tanto más difíciles de detectar, que los focos previos al inicio del programa y al rociado con insecticidas; como consecuencia, los índices de infestación post-control, es casi seguro que subestiman las tasas reales observadas<sup>15,202-204</sup>. Por lo tanto, en el presente estudio, las estimaciones de riesgo basadas en los datos de la encuesta entomológica son, casi con toda seguridad sesgadas a la baja, sobre todo después de 2004, y esto puede potencialmente obstaculizar la planificación rigurosa y evaluación de las actividades del PCEC<sup>15,202-204</sup>. Aunque sistemáticamente descuidado, este sesgo puede ser sustancial y debe ser tomado en cuenta tanto en la gestión de programas, y en la investigación y el control de la ecología del vector<sup>94,202-204</sup>.

Por otro lado, los resultados señalan la importancia que se debe dar a la estructura de correlación en el momento de realizar el análisis de datos longitudinales de los registros de infestación. Por lo tanto, las tasas de infestación a nivel municipal medidos en un año determinado se correlacionaron positiva y significativamente con las tasas medidas del año anterior, lo que indica claramente la dependencia temporal. Además los modelos mixtos estiman una correlación intraclase entre un  $\sim 30\%$  y  $\sim 58\%$ , lo que sugiere que hubo diferencias sustanciales en la infestación promedio entre municipios y que tal variación no fue completamente capturada por covariables del modelo; el porcentaje más alto estimado por el segundo modelo indica gran varianza “residual” (es decir, la variación temporal de la infestación dentro de los municipios) fue explicada por el “año” predictor ordinal<sup>205</sup>.

Los modelos lineares mixtos han permitido estimar y ajustar los efectos de algunos de los principales factores de confusión putativos. Así por ejemplo, se demostró que la variación ecorregional modificó significativamente las probabilidades de infestación de vivienda, aumentando el porcentaje sustancialmente en el territorio municipal originalmente cubierto por bosques secos montanos. Esto está probablemente relacionado con el hecho de que poblaciones de *T. infestans* silvestre están preferentemente asociados con esta ecorregión de Cochabamba<sup>14,168,206</sup>, como recientemente se ha demostrado, utilizando métodos moleculares, están muy relacionados con las poblaciones domesticas/peridomésticas<sup>207</sup>. La inclusión de la covarianza Índice de Desarrollo Humano, tenía por objeto proporcionar el ajuste grosero de las diferencias socioeconómicas entre los municipios; ambos modelos estiman un efecto negativo de esta covariable, pero con grandes incertidumbres asociadas. Es importante tener en cuenta, que haciendo caso omiso de los efectos de las covariables y los componentes de la varianza<sup>187,189</sup>, no sólo resultaría en la pérdida de información valiosa; sino que también produciría estimaciones demasiado exactas y posiblemente erróneas de los efectos de interés focal.

Así, este análisis muestra que las campañas de fumigación con insecticidas en toda la zona tuvieron efectos drásticos sobre la infestación de viviendas por triatominos, y sugieren que esto se traducirá rápidamente en beneficios evidentes para la Salud

Pública; en comparación con un escenario sin intervención, el contacto potencial entre los vectores de la enfermedad de Chagas y las personas se evitó en cerca de 150.000 viviendas en Cochabamba. Suponiendo una tasa de infección humana global del 20%, al inicio del estudio<sup>1,4,60,206,208</sup>, y un promedio de cuatro personas por vivienda, cerca de 500.000 personas susceptibles fueron protegidas; si suponemos, además, de manera muy conservadora, que la incidencia es de entre 600 y 900 nuevos casos por 10<sup>5</sup>/habitantes/año, en ausencia de medidas de control<sup>3,5,10,45,209</sup>, se puede estimar a grandes rasgos que aproximadamente desde 2004 el PCEC evitó que en el Departamento de Cochabamba se produjeran de 2.800 a 4.300 nuevas infecciones/año. Sin embargo, la infestación residual en ~ 3% de las viviendas de los municipios en riesgo observada, y casi con toda seguridad sesgada hacia abajo<sup>203,204</sup>, indica que alrededor de 230 a 350 nuevos casos de infección por *T. cruzi* son de esperar aún cada año en el Departamento de Cochabamba.

A tenor de los resultados obtenidos, en el análisis de los datos de seroprevalencia en población infantil menor de cinco años, la incidencia anual estimada en unos 700 casos nuevos/10<sup>5</sup>/niños, parece ser que esta estimación está en contradicción "con la infestación residual del ~ 3%", descrita anteriormente; ya que la transmisión congénita por sí sola no puede explicar la prevalencia observada o la incidencia estimada en este grupo de edad<sup>210</sup>, y debido a que ningún método de detección tiene sensibilidad del 100%<sup>203,204</sup>, se especula que los valores verdaderos de infestación después del control podrían ser considerablemente más altos que los observados. Un informe reciente realizado en población rural del Chaco boliviano, donde *T. infestans* rápidamente volvió a re-infestar casas tratadas con insecticidas, sugiere que una campaña de control de vectores similar a la que evaluamos había limitado el impacto a corto plazo sobre la incidencia, pero la incertidumbre acerca de la fuerza de las estimaciones de infección fue sustancial<sup>211</sup>.

En cualquier caso, es de destacar, que las tasas de infección actuales son ~ 10 veces más bajas que las comunicadas en los niños bolivianos en la época pre PCEC (por ejemplo, el 22%<sup>3</sup>, el 11,8%<sup>60</sup>, o el 24,0%<sup>1</sup>; y referencias<sup>27,206</sup>). Esto sugiere que, al inicio del estudio, la incidencia en población pediátrica era probablemente mucho más alta, tal

vez unas 10 veces mayor, que la estimación aproximada basada en los datos serológicos de 2006-2010 del PCEC, y por lo tanto que la incidencia anual global era superior a los 600-900 casos/100.000. Incluso si los problemas metodológicos (diseño de la encuesta de muestreo, técnicas de detección de anticuerpos) y la incertidumbre sobre las cifras basales probablemente contribuyesen a las disparidades, es seguro concluir que las actividades de control de vectores, seguramente sean la causa del descenso a corto y previsiblemente a largo plazo en la prevalencia e incidencia de infección pediátrica por *T. cruzi* en Cochabamba<sup>3,7,10,15,136,212,213</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, los resultados sustentan tres de las hipótesis alternativas planteadas en esta investigación, si bien el programa ha logrado una reducción sustancial de la transmisión vectorial; aún, se mantiene el riesgo de los focos residuales.

El riesgo de reinfestación o infestación persistente de viviendas tratadas con insecticidas es mayor en municipios con más territorio correspondiente a la ecorregión del Bosque Seco Interandino, probablemente relacionado con el hecho de que poblaciones silvestres del vector principal, *T. infestans*, están asociadas con esta ecorregión de Cochabamba.

La hipótesis alternativa sobre si la variación de la infestación dependía de las características socio-económicas de los municipios medidas a través del Índice de Desarrollo Humano y del esfuerzo de intervención aplicado durante las campañas del PCEC (medido por la cantidad de insecticida utilizado), no se refuta ni se acepta ya que ambos modelos estiman un efecto negativo de esta covariable, pero con grandes incertidumbres asociadas.

El aporte de esta investigación, hasta donde se conoce, nunca se ha utilizado para el análisis de conjuntos de datos similares en las intervenciones de control de la enfermedad de Chagas a gran escala, la estructura de medidas repetidas de los datos, ni se ha tenido en cuenta los efectos de los factores de confusión potencialmente importantes.



## 6 Conclusiones



El análisis de los resultados obtenidos nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. La infestación de viviendas, antes de las campañas de fumigación, era un problema que afectaba seriamente a los municipios estudiados del Departamento de Cochabamba, y *T. infestans*, era el vector más frecuentemente encontrado.
2. Los índices de infestación eran significativamente más elevados en los municipios ubicados en la ecorregión del Bosque Seco Interandino que en los pertenecientes a las ecorregiones de la Puna Norteña y de los Yungas, y en los de esta última que en los de la Puna Norteña
3. La fumigación de las viviendas con piretroides sintéticos produjo una reducción significativa en los índices de infestación de viviendas; siendo la intervención significativamente más eficaz en los municipios de las ecorregiones de la Puna Norteña y de los Yungas con índices de infestación residual medios del 1,1% y 1,9%, respectivamente, frente al 3,2% observado en los de la ecorregión del Bosque Seco Interandino.
4. El hecho que la prevalencia de enfermedad de Chagas observada entre la población infantil sea aproximadamente unas diez veces más baja que las comunicadas en niños bolivianos en estudios previos, realizados en el periodo pre-PCEC, sugiere que en esa época la incidencia probablemente era superior a los 700 casos nuevos anuales/10<sup>5</sup>, del presente estudio; lo que demuestra el efecto beneficioso para la Salud Pública de las campañas de fumigación como herramienta para el control vectorial llevada a cabo por el PCEC en el Departamento de Cochabamba.
5. La persistencia de focos de infestación residual, unidos al aumento significativo del índice de infestación medio de viviendas observado en el último año del estudio (2010) - aunque la tendencia lineal global fuese negativa- y a las tendencias positivas de los índices tripano-triatomínicos y

de la seroprevalencia en niños menores de cinco años, hacen pensar que a medio o largo plazo, si no se mantienen las campañas de fumigación, se podría producir una re-emergencia de la enfermedad de Chagas en el Departamento de Cochabamba.

6. La aplicación de modelos lineales mixtos han demostrado, entre otros hechos, que:
  - a. El éxito del programa guarda relación con el esfuerzo de intervención; es decir, la cantidad de insecticida utilizado por cada habitante del censo.
  - b. La infestación de viviendas es inversamente proporcional al Índice de Desarrollo Humano.

***En resumen***, en este estudio se demuestra que las campañas “clásicas” de control de vectores de la enfermedad Chagas mediante la fumigación de viviendas infestadas, son herramientas útiles para el control de la transmisión vectorial en áreas endémicas. No obstante, a pesar de los logros conseguidos por el Programa de Control de la Enfermedad de Chagas, en el Departamento de Cochabamba, debido a la persistencia de focos de infestación residual no se ha conseguido erradicar la transmisión vectorial; por lo que sería conveniente la implementación de sistemas adecuados de vigilancia epidemiológica que evitasen la re-emergencia de los vectores; y por ende, la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en el Departamento de Cochabamba, Bolivia.

## 7 Referencias



### 7.1 Bibliografía

1. Medrano-Mercado, N. *et al.* (2008). Urban transmission of Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 103, 423-430.
2. Dujardin, J. P. *et al.* (1987). Isozyme evidence of lack of speciation between wild and domestic *Triatoma infestans* (Heteroptera:Reduviidae) in Bolivia. *J. Med. Entomol*, 24, 40-45.
3. Moncayo, A. & Silveira, A. C. (2009). Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst. Oswaldo Cruz.*, 104, Suppl 1, 17-30.
4. Pless, M. *et al.* (1992). The epidemiology of Chagas' disease in a hyperendemic area of Cochabamba, Bolivia: a clinical study including electrocardiography, seroreactivity to *Trypanosoma cruzi*, xenodiagnosis, and domiciliary triatomine distribution. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 47, 539-546.
5. Schofield, C. J., Jannin, J. & Salvatella, R. (2006). The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol*, 22, 583-588.
6. Waleckx, E. *et al.* (2011). New insights on the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) brought by the genetic analysis of Bolivian sylvatic populations. *Infect. Genet. Evol*, 11, 1045-1057.
7. Gürtler, R. E., Kitron, U., Cecere, M. C., Segura, E. L. & Cohen, J. E. (2007). Sustainable vector control and management of Chagas disease in the Gran Chaco, Argentina. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 104, 16194-16199.
8. *página web*

9. Cedillos, R. A., Romero, J. E. & Sasagawa, E. (2012). Elimination of *Rhodnius prolixus* in El Salvador, Central America. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 107, 1068-1069.
10. Feliciangeli, M. D. *et al.* (2003). Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol*, 19, 44-49.
11. *página web.*
12. *página web.*
13. Coura, J. R. *et al.* (2009). The Initiatives for the control of Chagas disease in the Americas and in non-endemic countries: overview and perspectives. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 42, 106-110.
14. Noireau, F., Cortez, M. G. R., Monteiro, F. A., Jansen, A. M. & Torrico, F. (2005). Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts?. *Trends Parasitol*, 21, 7-10.
15. Abad-Franch, F., Vega, M. C., Rolón, M. S., Santos, W. S. & Rojas de Arias, A. (2011). Community Participation in Chagas Disease Vector Surveillance: Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*, 5, e1207.
16. Manigot, D. A. (2009). Carlos Chagas: a cien años de un trabajo genial. *Med. B. Aires*, 69, 585-588.
17. Romana, C. (1961). Epidemiología y distribución geográfica de la enfermedad de Chagas. *Bol Ofic Sanit Panamer*, 51, 390-403.
18. Alonso-Vega, C. (2003). Vinchucas, Trypanosomas y demás familia: Nociones sobre la enfermedad de Chagas. *Acta Nova*, 1, 423-431.
19. De Araujo-Jorge, T. C., Telleria, J. & Rios-Dalenz, J. (2010). History of the Discovery of American Trypanosomiasis (Chagas Disease). In Telleria, J.



- & Tibayrenc, M. (eds) American Trypanosomiasis: Chagas Disease One Hundred Years of Research. Londres: Elsevier. pp. 13–14.
20. Sanmartino, M. (2009). 100 años de Chagas (1909-2009): revisión, balance y perspectiva. *Rev. Soc. Entomológica Argent*, 68, 243-252.
  21. Barges, M. D. *et al.* (2006). Origin and phylogeography of the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* based on nuclear rDNA sequences and genome size. *Infect. Genet. Evol*, 6, 46-62.
  22. Aufderheide, A. C. *et al.* (2004). A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 101, 2034-2039.
  23. Guhl, F. & Aufderheide, A. (2010). Chagas disease in pre-Colombian civilizations. In Telleria, J. & Tibayrenc, M. (eds) American Trypanosomiasis: Chagas Disease One Hundred Years of Research. Londres: Elsevier. pp. 25–44.
  24. Araújo, A. & Ferreira, L. F. (2000). Paleoparasitology and the antiquity of human host-parasite relationships. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 95, 89-93.
  25. Schofield, C.J. (2000). Biosystematics and evolution of the Triatominae. *Cad. Saúde Pública*, 16 (Sup. 2):89-92.
  26. Espinoza, J. *et al.* (2011). Biología reproductiva de dos poblaciones de *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) en condiciones de laboratorio. *Gac. Médica Boliv*, 34, 66-70.
  27. *página web.*
  28. Bermudez H, Balderrama F. & Torrico F. (1993). Identification and characterization of wild foci of *Triatoma infestans* in Central Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 49 (suppl), 371.

29. Usinger, R. L., Wygodzinsky, P. & Ryckman, R. E. (1966). The biosystematics of Triatominae. *Annu. Rev. Entomol*, 11, 309-330.
30. *página web*.
31. Hotez, P. J., Bottazzi, M. E., Franco-Paredes, C., Ault, S. K. & Periago, M. R. (2008). The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 2, e300.
32. *página web*.
33. Schmunis, G. A. & Yadon, Z. E. (2010). Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*, 115, 14-21.
34. Basile, L. *et al.* (2011). Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull*, 16 (37):pii19968.  
Available online: <http://eurosurveillance.ogr/ViewArticle.aspx?ArticleId=19968>
35. Tanowitz, H. B., Weiss, L. M. & Montgomery, S. P. (2011). Chagas disease has now gone global. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 5, e1136.
36. Banco Mundial. (1993). Informe mundial de desarrollo humano, 1993: Invertir en salud. Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento / Banco Mundial. Washington, DC.
37. Salvatella, R. & Schofield, C. J. (2006). Enfermedad de Chagas: iniciativas para su control en Latinoamérica. *Biomedicina*, 2, 36-46.
38. Muñoz Casas del Valle, P & Schwatzman, C. (1994) Enfermedad de Chagas congénita. En: *La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso*. (OPS) Washington, DC., 547, 217-226.

39. Briceño-León, R. (2009). Chagas disease in the Americas: an ecohealth perspective. *Cad. Saúde Pública*, 25, S71-S82.
40. Dias, E. & Pellegrino, J. (1948). Alguns ensaios com o gammexane no combate aos transmissores da doença de Chagas. *Bras. Méd*, 62, 185-191.
41. de Carvalho, M. E, da Silva, R. A, Rodrigues, V. L. & de Oliveira, C. D. (2002). The Chagas Disease Control Program of the São Paulo State: the contribution of serology to the epidemiological investigation of triatomine-infested domiciliary units during the 1990s. *Cad. Saúde Pública*, 18, 1695-1703.
42. Sanmartino, M. (2009). 100 años de Chagas (1909-2009): revisión, balance y perspectiva. *Rev. Soc. Entomol. Argent*, 68, 3-4.
43. *página web*.
44. Gascon, J., Bern, C. & Pinazo, M.J. (2010). Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*, 115, 22-27.
45. Moncayo, A. (2003). Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 98, 577-591.
46. Rassi Jr, A., Rassi, A. & Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *The Lancet*, 375, 1388-1402.
47. *página web*.
48. *página web*.
49. *página web*.
50. *página web*.

51. Cortez, M. R. (2007). *Triatominos de Bolivia y la enfermedad de Chagas*. Ministerio de Salud y Deportes, Unidad de Epidemiología, Programa Nacional de Chagas, 2007.
52. *página web*.
53. *página web*.
54. Guhl, F. & Lazdins-Held, J. (2007). Grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. Ginebra: Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Geneva Spec. Programme Res. Train. Trop. Dis*, 5–31.
55. *página web*.
56. *página web*.
57. Valencia Tellería, A.V. (1990). *Investigación epidemiológica nacional de la enfermedad de Chagas*. Ministerio de Previsión Social y Salud Pública, Secretaría Ejecutiva, La Paz, 184 pp.
58. Ochoa Colque, J. (1995). Estudio epidemiológico de la enfermedad de Chagas en la provincia Linares de Potosí. *Rev. Inst. Méd. Sucre*, 60, 66-73.
59. Albarracin-Veizaga, H. *et al.* (1999). Chagas disease in an area of recent occupation in Cochabamba, Bolivia. *Rev. Saúde Pública*, 33, 230-236.
60. Brenière, S. F. *et al.* (2002). Integrate Study of a Bolivian Population Infected by *Trypanosoma cruzi*, the Agent of Chagas Disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 97, 289-295.
61. Pirard, M. *et al.* (2005). The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion (Paris)*, 45, 554-561.

62. Salas, N. A. *et al.* (2007). Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop. Med. Int. Health*, 12, 1498-1505.
63. Chippaux, J. P., Postigo, J. R., Santalla, J. A., Schneider, D. & Brutus, L. (2008). Epidemiological evaluation of Chagas disease in a rural area of southern Bolivia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 102, 578-584.
64. Chippaux, J. P. *et al.* (2009). Sensitivity and specificity of Chagas Stat-Pak® test in Bolivia. *Trop. Med. Int. Health*, 14, 732-735.
65. Pantallas Vargas, J., Oporto Carrasco, & Espinoza, E. (2011). Primer brote reportado de la enfermedad de Chagas en la Amazonia Boliviana: reporte de 14 casos agudos por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en Guayaramerín, Beni-Bolivia. *BIOFARBO*, 19, 52-58.
66. Salas Clavijo, N. A. *et al.* (2012). Prevalence of Chagas disease in pregnant women and incidence of congenital transmission in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. *Acta Trop*, 124, 87-91.
67. Cruz Martínez, O. C., Morales, I. G., Marchante, M. C. F., Martínez, D. P. S. & Martínez, E. J. S. (2012). Características clínico-epidemiológicas de la enfermedad de Chagas en comunidades del Chapare, Departamento Cochabamba, Bolivia. *Medisur*, 10, 355-364.
68. Schmunis, G. A. (2007). Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102, Suppl 1, 75-85.
69. *página web.*
70. Sicuri, E. *et al.* (2011). Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non-endemic area. *Acta Trop*, 118, 110-117.

71. *página web*.
72. Paricio-Talayero, J. M. *et al.* (2008). Vigilancia epidemiológica de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en tres maternidades de la Comunidad Valenciana. *Enfer. Infecc. Microbiol. Clín*, 26, 609-613.
73. Piron, M. *et al.* (2008). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). *Transfusion (Paris)*, 48, 1862-1868.
74. Gonzalez Martinez, M. A. *et al.* (2009). Imported Chagas disease in a big European city: experience in a specialized center in Barcelona (2004-2006). *Enfer. Emerg*, 11, 119-123.
75. Muñoz, J. *et al.* (2009). Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: Immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). *Acta Trop*, 111, 51-55.
76. Muñoz, J. *et al.* (2009). Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*, 48, 1736-1740.
77. Ortí Lucas, R. M. & Parada Barba, M. C. (2009). Prevalencia de tripanosomiasis americana en mujeres gestantes de un área de salud: Valencia, 2005-2007. *Rev. Esp. Salud Pública*, 83, 543-555.
78. Soriano Arandes, A. *et al.* (2009). Prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population in a primary health centre in Barcelona (Spain). *Acta Trop*, 112, 228-230.
79. Flores-Chavez, M. D. *et al.* (2011). Surveillance of Chagas disease in pregnant women in Madrid, Spain, from 2008 to 2010. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull*, 16.

80. Navarro, M. *et al.* (2011). Targeted screening and health education for Chagas disease tailored to at-risk migrants in Spain, 2007 to 2010. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur. Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull*, 16.
81. Pérez-Ayala, A. (2011). Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, 17, 1108-1113.
82. Roca, C. *et al.* (2011). Chagas disease among the Latin American adult population attending in a primary care center in Barcelona, Spain. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 5, e1135.
83. Barona-Vilar, C. *et al.* (2012). Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant Latin American women and congenital transmission rate in a non-endemic area: the experience of the Valencian Health Programme (Spain). *Epidemiol. Infect*, 140, 1896-1903.
84. Ávila Arzanegui, O. *et al.* (2013). Prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* y transmisión vertical en mujeres gestantes latinoamericanas en un área de salud de Vizcaya. *Enfer. Infecc. Microbiol. Clín*, 31, 210-216.
85. *página web.*
86. *página web.*
87. *página web.*
88. Lee, B. Y., Bacon, K. M., Bottazzi, M. E. & Hotez, P. J. (2013). Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect. Dis*, 13, 342-348.
89. Schmuñis, G. (2013). Status of and cost of Chagas disease worldwide. *Lancet Infect. Dis*, 13, 283-284.

90. *página web.*
91. Zingales, B. *et al.* (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 104, 1051-1054.
92. Cura, C. I. *et al.* (2010). *Trypanosoma cruzi* I genotypes in different geographical regions and transmission cycles based on a microsatellite motif of the intergenic spacer of spliced-leader genes. *Int. J. Parasitol*, 40, 1599-1607.
93. Barnabé, C. *et al.* (2011). *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (DTUs): Microsatellite loci and population genetics of DTUs TcV and TcI in Bolivia and Peru. *Infect. Genet. Evol*, 11, 1752-1760.
94. Abad-Franch, F., Santos, W. S. & Schofield, C. J. (2010). Research needs for Chagas disease prevention. *Acta Trop*, 115, 44-54.
95. Toso M, A., Vial U, F. & Galanti, N. (2011). Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev. Médica Chile*, 139, 258-266.
96. Kirchhoff, L. V. (1993). Chagas disease. American trypanosomiasis. *Infect. Dis. Clin. North Am*, 7, 487-502.
97. Schofield C. J. (1994). *Triatominae: biology and control*. EuroCommunications Publications, Bognor Regis, West Sussex, U.K. 80 pp. ISBN 1898763 00 3.
98. World Health Organization. (2002). *Control of Chagas Disease*. Second Report of the WHO Expert Committee.
99. Moreno, A.R. & Carcavallo, R. U. (1999). An ecological approach to Chagas Disease epidemiology. In: Carcavallo, R.U., Galíndez-Girón, I., J. Jurberg, J. & Lent, H (eds.) *Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Vol. 3, pp. 981-998



100. página web.
101. Salvatella R, Rodríguez M. E. F, Curto de Casas S. I, Barata J. M. S, Carcavallo R.U. (1998). Habitats and related fauna. B: Human environment: dwellings and peridomiciliary sites. In: Carcavallo, R.U., Galíndez-Girón, I., J. Jurberg, J. & Lent, H (eds.) *Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Vol. 3, pp. 601-619.
102. Patterson, J. S., Barbosa, S. E. & Feliciangeli, M. D. (2009). On the genus *Panstrongylus* Berg 1879: evolution, ecology and epidemiological significance. *Acta Trop*, 110, 187-199.
103. Sherlock I. A, Carcavallo R. U. & Galíndez Girón, I. (1997). List of natural and experimental flagellate infections in several Triatominae species. In: Carcavallo, R.U., Galíndez-Girón, I., J. Jurberg, J. & Lent, H (eds.) *Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Vol. 1, pp. 289-298.
104. Lent, H. (1979). Revisión de los triatominae (Hemiptera, Reduviidae) y su significado como vectores del mal de Chagas. *Bull. Am. Mus. Nat. Hist*, 163, 123-520.
105. Carcavallo R, U., Galíndez Girón I., Jurberg J. & Lent, H. (1999). *Atlas of Chagas disease vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil
106. página web.
107. página web.
108. Noireau, F., Carbajal-de-la-Fuente, A. L., Lopes, C. M. & Diotaiuti, L. (2005). Some considerations about the ecology of Triatominae. *An. Acad. Bras. Ciênc*, 77, 431-436.

109. Carcavallo RU, Rocha DS, Galíndez Girón I, Sherlock IA, Galvão C, Martínez A, Tonn RJ, Cortón E. (1998). Feeding sources and patterns. In: Carcavallo, R.U., Galíndez-Girón, I., J. Jurberg, J. & Lent, H (eds.) *Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Vol. 2, pp. 537-560.
110. Rabinovich, J. E., Leal, J. A. & Feliciangeli de Piñero, D. (1979). Domiciliary biting frequency and blood ingestion of the Chagas's disease vector *Rhodnius prolixus* Ståhl (Hemiptera: Reduviidae), in Venezuela. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 73, 272-283.
111. Silveira, A. C. (1999). Current situation with the control of vector-borne Chagas disease transmission in the Americas. In: Carcavallo, R.U., Galíndez-Girón, I., J. Jurberg, J. & Lent, H (eds.) *Atlas of Chagas Disease Vectors in the Americas*. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Vol.3, pp. 1161-1181.
112. Dias, J. C. P. & Brener, S. (1984). Chagas' disease and blood transfusion. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 79, 139-147.
113. Moraes-Souza, H. *et al.* (1994). [Hemotherapy and transfusional Chagas' disease in Brazil]. *Bol. Oficina Sanit. Panam*, 116, 406-418.
114. Bittencourt A. L. (2000). Transmissão Vertical da Doença de Chagas. pp. 16-20. En: Brener Z., Andrade Z.A. & Barral-Netto M. (eds). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2a ed. Guanabara- Koogan., Rio de Janeiro, Brasil.
115. Schenone, H., Gaggero, M., Sapunar, J., Contreras, M. C. & Rojas, A. (2001). Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 43, 231-232.

116. Moretti, E. *et al.* (2005). Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 38, 53-55.
117. Carlier, Y. & F. Torrico. (2003). Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 36, 767-771.
118. Carlier, Y., Pinto Dias, J. C., Luquetti, A., Hontebeyrie-Joskowicz, M., Torrico, F. & Truyens C. (2002). Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas. *Maladies infectieuses*, 8, 505-520.
119. Bittencourt, A. L. (1985). [Congenital Chagas disease as a public health problem]. *Ann. Société Belge Médecine Trop*, 65 Suppl 1, 103-106.
120. Russomando, G. *et al.* (1998). Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 59, 487-491.
121. Coura, J. R. & Junqueira, A. C. (2012). Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 107, 145-154.
122. Torrico, F. *et al.* (2004). Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 70, 201-209.
123. Miles M. A. (1998). New World Trypanosomiasis. In Cox, F.E.G., Kreier, J. P. & Wakelin, D. (eds) *Topley and Wilson's Microbiology and Infectious Diseases*. London, Edward Arnold, 9<sup>th</sup> ed, Vol 5 Parasitology, pp 238-302.
124. Chapadeiro, E. (1999). Clinical evolution and morbi-mortality in Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94 Suppl 1, 309-310.
125. Chin, J. (2001). El control de las enfermedades transmisibles. OPS/PAHO.

126. Rassi, A., Jr, Rassi, A. & Rassi, S. G. (2007). Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*, 115, 1101-1108.
127. Gascón, J. *et al.* (2008). [Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic]. *Enfer. Infecc. Microbiol. Clín*, 26, 99-106.
128. Prata, A. (2001). Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect. Dis*, 1, 92-100.
129. De Oliveira, R. B., Troncon, L. E., Dantas, R. O. & Menghelli, U. G. (1998). Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am. J. Gastroenterol*, 93, 884-889.
130. Feilij, H., Muller, L. & Gonzalez Cappa, S. M. (1983). Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J. Clin. Microbiol*, 18, 327-330.
131. Diez, C., Manattini, S., Imaz, M. S., Zanuttini, J. C. & Marcipart, A. (1998). [PCR (polymerase chain reaction) in neonatal Chagas disease. An alternative for its early diagnosis?]. *Medicina (Mex.)*, 58, 436-437.
132. Camargo, M. E., Takeda, G. F., Brener, Z. & Andrade, Z. (1979). *Diagnóstico de laboratorio*. Guanabara Koogan S.A.
133. Stagno, S. & Hurtado, R. (1971). [Congenital Chagas' disease. Immunological and diagnostic study by means of immunofluorescence with anti-IgM]. *Bol. Chil. Parasitol*, 26, 20-27.
134. Rabello, A. *et al.* (1999). Serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection using the new particle gel immunoassay--ID-PaGIA Chagas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94, 77-82.

135. Ministerio de Salud y Deportes, Bolivia. (2007). *Manual de procesos para la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de chagas infantil*. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. La Paz.
136. OMS. (2002). Control de la Enfermedad de Chagas. Segundo Informe del Comité de Expertos. OMS., Ginebra.
137. Werner A. B. & Zulantay A. I. (2011). Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Rev. Médica Chilena*, 139, 247-257.
138. Corrêa-Oliveira, R. *et al.* (1999). The role of the immune response on the development of severe clinical forms of human Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94 Suppl 1, 253-255.
139. Andrade, Z. A. (1999). Immunopathology of Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94 Suppl 1, 71-80.
140. Villar, J. C., Marin-Neto, J. A., Ebrahim, S. & Yusuf, S. (2002). Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane Database Syst. Rev. CD003463 (2002). doi:10.1002/14651858.CD003463
141. *página web*.
142. *página web*.
143. Araújo, M. S., Martins-Filho, O. A., Pereira, M. E. & Brener, Z. A (2000). combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. *J. Antimicrob. Chemother*, 45, 819-824.
144. *página web*.
145. *página web*.

146. Guhl, F. (2007). Chagas disease in Andean countries. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102, 29-38.
147. PNUD\_Proyecto BOL. (2007). *Objetivos de Desarrollo del Milenio: Cochabamba*. Prefectura del Departamento de Cochabamba.
148. *página web*.
149. Muñoz Vera, M., Hervas Eid, D. & Muñoz Espinar, J. A. (2004). Prevalencia de la enfermedad de Chagas en el Municipio de Anzaldo Cochabamba - Bolivia. *Cuad Hosp Clín*, 49, 87-96.
150. *página web*.
151. *página web*.
152. *página web*.
153. *página web*.
154. Naranjo, M. (2006). Evaluación de programas de salud. *Comunidad Salud*, 4, 34–37.
155. *página web*.
156. *página web*.
157. *página web*.
158. *página web*.
159. Unidad de Análisis de Políticas Sociales y Económicas (UDAPE) & Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). *Desarrollo Humano en el Departamento de Cochabamba*. (2010).
160. *página web*.

161. *página web.*
162. *página web.*
163. Ibisch, P. L., Beck, S. G., Gerkmann, B. & Carretero, A. (2003). *Ecoregiones y ecosistemas. Biodiversidad: la riqueza de Bolivia. Estado de conocimiento y conservación.* Ministerio de Desarrollo Sostenible y Planificación. Editor. FAN, Santa Cruz.
164. *página web.*
165. *página web.*
166. *página web.*
167. *página web.*
168. Cortez, M. R. *et al.* (2007). Sylvatic *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) in the Andean valleys of Bolivia. *Acta Trop*, 102, 47-54.
169. Noireau, F. (2009). Wild *Triatoma infestans*, a potential threat that needs to be monitored. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 104, 60-64.
170. Noireau, F. *et alii.* (2000). Natural ecotopes of *Triatoma infestans* dark morph and other sylvatic triatomines in the Bolivian Chaco. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 94, 23-27.
171. Brenière, S. F., Barnabé, C., Brémond, P. & Buitrago, R. (2012). Emerging vector system due to wild populations of *Triatoma infestans*: Chagas disease in Bolivia, the TIBO project. *BIOFARBO*, 20, 1-7.
172. *página web.*
173. *página web.*
174. *página web.*

175. Olson, D. M. *et al.* (2001). Terrestrial Ecoregions of the World: A New Map of Life on Earth. *BioScience*, 51, 933-938.
176. Guillen G., Cuentas N., Jemio A. & Chambi JL. (1993). *Manual de operaciones de campo*. Ministerio de Previsión Social y Salud Publica, Bolivia. La Paz.
177. Silveira, A. C. Transmisión vectorial de *Trypanosoma cruzi* y su control. En: Silveira A.C. (ed) Programa Regional Para el Control de la Enfermedad de Chagas en América latina (RG T1206).
178. Calejari Costa, L. (2008). *Guías para el desarrollo de los diferentes componentes del control de la Enfermedad de Chagas*.
179. Vassena, C. V., Picollo, M. I., Orihuela, O. S., Zerba, E. & Rojas Cortez, M. (2007). Desarrollo y manejo de la resistencia a insecticidas piretroides en *Triatoma infestans*: situación en Bolivia. En Rojas Cortez, M. *Triatominos de Bolivia y la Enfermedad de Chagas*, Ministerio de Salud y Deportes, Programa Nacional de Chagas, La Paz, p. 229-255.
180. Santo Orihuela, P. L., Vassena, C. V., Zerba, E. N. & Picollo, M. I. (2008). Relative Contribution of Monooxygenase and Esterase to Pyrethroid Resistance in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Argentina and Bolivia. *J. Med. Entomol.* 45, 298-306.
181. Lardeux, F., Depickère, S., Duchon, S. & Chavez, T. (2010). Insecticide resistance of *Triatoma infestans* (Hemiptera, Reduviidae) vector of Chagas disease in Bolivia. *Trop. Med. Int. Health*, 15, 1037-1048.
182. *página web*.
183. *página web*.



- 
184. Brutus, L. *et al.* (2008). Congenital Chagas disease: Diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop*, 106, 195-199.
185. *página web.*
186. Agresti, A. & Coull, B. A. (1998). Approximate Is Better than 'Exact' for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am. Stat*, 52, 119-126.
187. Singer, J. D. (1998). Using SAS PROC MIXED to Fit Multilevel Models, Hierarchical Models, and Individual Growth Models. *J. Educ. Behav. Stat*, 23, 323-355.
188. Agresti, A. & Coull, B. A. (2002). The analysis of contingency tables under inequality constraints. *J. Stat. Plan. Inference*, 107, 45-73.
189. Harville, D. A. (1997). Maximum Likelihood Approaches to Variance Component Estimation and to Related Problems. *J. Am. Stat. Assoc*, 72, 320-338.
190. Warton, D. I. & Hui, F. K. C. (2011): The arcsine is asinine: the analysis of proportions in ecology. *Ecology*, 92, 3-10.
191. Burnham, K. P. & Anderson, D. R. (2002). *Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach*. Springer Science & Business Media.
192. *página web.*
193. Anand, S. & Ravallion, M. (1993). Human development in poor countries: on the role of private incomes and public services. *J. Econ. Perspect*, 133-150.

194. Grueber, C. E., Nakagawa, S., Laws, R. J. & Jamieson, I. G. (2011). Multimodel inference in ecology and evolution: challenges and solutions. *J. Evol. Biol*, 24, 699-711.
195. Gurka, M. J. (2006). Selecting the Best Linear Mixed Model under REML. *Am. Stat*, 60, 19-26.
196. Fleming-Moran, M. (1992). The initial success of the Chagas' Disease Control Program: factors contributing to Triatomine infestation. *Cad. Saúde Pública*, 8, 391403.
197. Hashimoto, K. & Schofield, C. J. (2012). Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasit. Vectors*, 5, 45.
198. Morgenstern, H. (1995). Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. *Annu. Rev. Public Health*, 16, 61-81.
199. Wakefield, J. (2008): Ecologic Studies Revisited. *Annu. Rev. Public Health*, 29, 75-90.
200. Greenland, S. (2001). Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *Int. J. Epidemiol*, 30, 1343-1350.
201. *página web*.
202. Abad-Franch, F. *et al.* (2010). Modeling Disease Vector Occurrence when Detection Is Imperfect: Infestation of Amazonian Palm Trees by Triatomine Bugs at Three Spatial Scales. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 4, e620.
203. Rojas de Arias, A. *et al.* (2012). Post-Control Surveillance of *Triatoma infestans* and *Triatoma sordida* with Chemically-Baited Sticky Traps. *PLoS Negl Trop Dis*, 6, e1822.

204. Abad-Franch, F. & Ferraz, G. (2010). 'Didn't you see that bug...?' Investigating disease vector occurrence when detection is imperfect. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, 43, 42-45.
205. Manne, J. *et al.* (2012). Triatomine Infestation in Guatemala: Spatial Assessment after Two Rounds of Vector Control. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 86, 446-454.
206. Cassab, J. R. A., Noireau, F. & Guillén, G. (1999). La enfermedad de Chagas en Bolivia: Conocimientos científicos al inicio del Programa de Control (1998-2002). Ministerio de Salud y Previsión Social.
207. Brenière, S. F. *et al.* (2013). Wild Populations of *Triatoma infestans* Are Highly Connected to Intra-Peridomestic Conspecific Populations in the Bolivian Andes. *PLoS ONE*, 8, e80786.
208. Carrasco, R. *et al.* (1990). Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood banks of seven departments of Bolivia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 85, 69-73.
209. OMS. (2002). *Control de la Enfermedad de Chagas*. Segundo Informe del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra.
210. Alonso-Vega, C., Billot, C. & Torrico, F. (2013). Achievements and Challenges upon the Implementation of a Program for National Control of Congenital Chagas in Bolivia: Results 2004–2009. *PLoS Negl Trop Dis*, 7, e2304.
211. Samuels, A. M. *et al.* (2013). Epidemiology of and Impact of Insecticide Spraying on Chagas Disease in Communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*, 7, e2358.

212. Costa, F. C., Vitor, R. W., Antunes, C. M. & Carneiro, M. (1998). Chagas Disease Control Programme in Brazil: a study of the effectiveness of 13 years of intervention. *Bull. World Health Organ*, 76, 385-391.
213. Dias, J. C. P., Silveira, A. C. & Schofield, C. J. (2002). The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 97, 603-612.
214. Abad-Franch, F., Diotaiuti, L., Gurgel-Gonçalves, R. & Gürtler, R. E. (2013). Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 108, 251-254.
215. Hashimoto, K. *et al.* (2012). Vector control intervention towards interruption of transmission of Chagas disease by *Rhodnius prolixus*, main vector in Guatemala. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 107, 877-887.
216. Nakagawa, J., Córdón-Rosales, C., Juárez, J., Itzep, C. & Nonami, T. (2003). Impact of residual spraying on *Rhodnius prolixus* and *Triatoma dimidiata* in the department of Zacapa in Guatemala. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 98, 277-282.

## 7.2 Páginas Web

8. OMS/OPS. (1991). I Reunión INCOSUR - Agosto 1991.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=4062&Itemid=270&language=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=4062&Itemid=270&language=es)
11. OMS/OPS. (2001). X Reunión de la Comisión Intergubernamental para la eliminación del *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Tripanosomiasis Americana Transfusional - Montevideo, Uruguay, Marzo del 2001.  
<http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas14.pdf>
12. BID. (2011). Documento del Banco Interamericano de Desarrollo: Estrategia de País BID con Bolivia (2011-2015).  
<http://www.iadb.org/es/proyectos/estrategia-de-paises.6831.html>
27. Guillén Vargas, German. (2002). El control de la enfermedad de Chagas en Bolivia. Historia de una iniciativa internacional. 1991/2001.  
<http://www1.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/dch-historia-incosur.PDF>
30. Soria Antezana, R. Enfermedad de Chagas en Bolivia. Revista de Salud Publica Boliviana.  
<http://saludpublica.bvsp.org.bo/textocompleto/rmsp62113.pdf>
32. Evequoz, M. C. & Chuit, R. (2001). Enfoque Globalizado del Impacto Médico Social de la Enfermedad de Chagas grupos II y III. 1º Simposio Virtual sobre la Enfermedad de Chagas. Argentina.  
<http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c20evecu/c20eveq.htm>
43. Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/es/>
47. PAHO/WHO. Chagas disease.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=10&Itemid=40743](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743)
48. OMS/OPS (1993): II Reunión de la Comisión Intergubernamental para la Eliminación del *Triatoma infestans* y la interrupción de la Tripanosomiasis Americana Transfusional. Santa Cruz de la Sierra, 4-6 de octubre de

1993.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=4062&Itemid=270&language=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=4062&Itemid=270&language=es)
49. Ministerio de Salud y Deportes, Estado Plurinacional de Bolivia.  
<http://www.sns.gob.bo/>
50. Unidad de Epidemiología Ministerio de Salud Bolivia. (2008): Programa Nacional de lucha contra la enfermedad de Chagas-Bolivia. Anuario 2008.  
[http://scholar.google.es/scholar?start=10&q=Programa+de+lucha+contra+la+ENFERMEDAD+DE+CHAGAS++BOLIVIA+anuario+2008&hl=es&as\\_sdt=0,5](http://scholar.google.es/scholar?start=10&q=Programa+de+lucha+contra+la+ENFERMEDAD+DE+CHAGAS++BOLIVIA+anuario+2008&hl=es&as_sdt=0,5)
52. Programa Nacional de Chagas, Ministerio de Salud Bolivia (2011):  
[http://scholar.google.es/scholar?start=10&q=Programa+de+lucha+contra+la+ENFERMEDAD+DE+CHAGAS++BOLIVIA+anuario+2008&hl=es&as\\_sdt=0,5](http://scholar.google.es/scholar?start=10&q=Programa+de+lucha+contra+la+ENFERMEDAD+DE+CHAGAS++BOLIVIA+anuario+2008&hl=es&as_sdt=0,5)
53. OMS/OPS (2012): IIª Reunión Sudamericana de Iniciativa Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones, recomendaciones y resoluciones. Buenos Aires, Argentina. 27-29 de agosto 2012.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=4062&Itemid=270&language=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=4062&Itemid=270&language=es)
55. Semana Chagas - Enfermedad Desatendida. Seminarios. Centre de Recerca en Salut Interacional de Barcelona (CRESIB)  
<http://www.cresib.cat/es/page.asp?id=52&ui=962>
56. El Mundo Nota de Prensa. (2013): 'Para los pobres no siempre hay medicamentos'. [www.elmundo.es/elmundosalud/2013/03/22/noticias/1363970185.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/03/22/noticias/1363970185.html)
69. Padilla Beatriz & Peixoto Joao. Latin American Immigration to Southern Europe. *The Migration Information Source*.  
<http://www.migrationinformation.org/Feature/display.cfm?ID=609>
71. INE. (2012): Instituto Nacional de Estadística España. España en cifras 2012. <http://publicacionesoficiales.boe.es>

85. Carrilero Fernández, B. Particularidades clínico epidemiológicas de la enfermedad de Chagas importada en la Región de Murcia. *Proy. Investig.* (2013). <http://digitum.um.es/jspui/handle/10201/29947>
86. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real decreto 1276/2011, por el que se modifica el real decreto 1088/2005, requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2005-15514>
87. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real decreto 1088/2005, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2005-15514>
90. TDR | World Health Organization. <http://www.who.int/tdr/en/>
100. Briceño-Leon, R. (1990): *La Casa Enferma: Sociología de la Enfermedad de Chagas*. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILA-CS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=335541&indexSearch=ID>
106. Escuela Técnica de Salud Boliviano-Japonesa de Cooperación Andina (ETSBJCA) <http://www.educacion.gnb.com.bo/Bibliotecas-y-archivos/79299/BIBLIOTECA-YATI%C3%91A=-ESCUELA-T%C3%89CNICA-DE-SALUD-BOLIVIANO-JAPONESA-DE-COOPERACION-ANDINA-%E2%80%93-ETSBJCA.html>
107. Unidad de Epidemiología del Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia. <http://www.epidemiologia.sns.gob.bo/>
141. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (2007): *Manual de Normas Técnicas y Operativas para el Tamizaje, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas Crónica Reciente Infantil*. <http://es.scribd.com/doc/134227051/Tamizaje-Chagas>

142. DNDi. Plataforma de Investigación Clínica en Enfermedad de Chagas. (2013).  
<http://dndi.org.br/pt/doencas-negligenciadas/doenca-de-chagas/plataformachagas.html>
144. DNIDi. (2012): *Informe Anual America Latina 2011-2012. Del descubrimiento al acceso para pacientes olvidados*  
[http://www.dndi.org.br/images/stories/pdf/ar12\\_ESP.pdf](http://www.dndi.org.br/images/stories/pdf/ar12_ESP.pdf)
145. Silveira, A. C. (2010): *Lineamientos y Recomendaciones Técnicas y de Política Pública para el abordaje de la Enfermedad de Chagas*. Programa Regional para el Control de la Enfermedad de Chagas en América Latina. Iniciativa de Bienes Públicos Regionales.  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&qid=4073&limit=10&limitstart=0&order=name&dir=ASC&Itemid=721&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=cat_view&qid=4073&limit=10&limitstart=0&order=name&dir=ASC&Itemid=721&lang=en)
148. OPS/OMS. INCOSUR-OPS/OMS. (2014).  
[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=4060&Itemid=4219](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=4060&Itemid=4219)
150. Rivero Nogales. (2012): Efecto del control vectorial en la seroprevalencia de Chagas en mujeres en edad fértil y niños menores de 5 años de edad en 4 municipios del Departamento de Cochabamba.  
<http://atlas.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/113>
151. Cortez, M. (2014): Prevalencia del mal de Chagas en niños de 9 meses a 15 años de edad en el municipio de Aiquile, Provincia Campero, Cochabamba. 2007–2008. En *Ciencias de la Salud TI* 113–130.  
<http://www.ecorfan.org/bolivia/handbooks/ciencias%20de%20la%20salud%20I/Articulo%2012.pdf>
152. Confirman 8.146 casos positivos de mal de Chagas en Cochabamba. ANF - Agencia de Noticias Fides (2014).  
<http://noticiasfides.com/g/sociedad/confirman-8146-casos-positivos-de-mal-de-chagas-en-cochabamba--23356/>



153. Díaz Morejón, L.C., Ramírez Mora, L., Sabina Molina, D. & Pérez García, S. (2007): Estudio Clínico Epidemiológico de la enfermedad de Chagas en la infancia. Municipio de Aiquile. Revista Electrónica de Portales Medicos.com. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1821/1/>
155. Instituto Nacional de Estadística. INE- Instituto Nacional de Estadística de Bolivia. <http://www.ine.gob.bo/indice/indicadores.aspx>
156. Alkire, S. & Santos, M. E. (2010): Acute Multidimensional Poverty: A New Index for Developing Countries | Oxford Poverty & Human Development Initiative (OPHI). (2010).  
<http://www.ophi.org.uk/acute-multidimensional-poverty-a-new-index-for-developing-countries/>
157. Worldwildlife.org-Ecoregions' terrestrials. South America: In the mountain valleys of southern central Bolivia.  
<http://worldwildlife.org/ecoregions/nt0206>
158. Cochabamba (Bolivia). Municipios del Departamento por Provincias. Editorial OX.  
<http://www.editorialox.com/cochabamba.htm>
160. Ministerio de Salud y Deportes. (2009): *Atlas de Potencialidades Productivas del Estado Plurinacional de Bolivia 2009-Cochabamba*.  
<http://saludpublica.bvsp.org.bo/textocompleto/bvsp/boxp68/atlas-potencialidades-Cochabamba.pdf>
161. SEDLAC - Base de Datos Socioeconómicos para América Latina y El Caribe. <http://sedlac.econo.unlp.edu.ar/esp/tablas-dinamicas-result.php>
162. Lent, H. & Wygodzinsky, P. W. (1979): Revision of the *Triatominae* (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. Bulletin of the AMNH ; v 163, article 3. *Triatominae*.  
<http://digitallibrary.amnh.org/dspace/handle/2246/1282>
164. Bolivia en la red. Ecorregiones de Bolivia - Sabanas inundables.  
<http://www.boliviaenlared.com/html/ecorregion-sabanas-inundables.html>

- 
165. Secretaría Departamental de Planificación de Cochabamba (2012).  
<http://planificacion.gobernaciondecochabamba.bo/portal/files/index.php>
166. Rodríguez M., Guerra G., Reyes B. & Banda R. (2008): III Congreso Internacional de Ecosistemas Secos: *Experiencias y estrategias para su conservación y manejo*.  
[http://www.ecosistemassecos.org/doc/libro\\_Resumen\\_IICIES.pdf](http://www.ecosistemassecos.org/doc/libro_Resumen_IICIES.pdf)
167. Bolivia en la red. Ecorregiones de Bolivia-Bosques secos interandinos.  
<http://www.boliviaenlared.com/html/ecorregion-bosques-secos-interandino.html>
172. Bolivia en la red. Ecorregiones de Bolivia - Yungas.  
<http://www.boliviaenlared.com/html/ecorregion-gran-chaco.html>
173. Bolivia en la red. Ecorregiones de Bolivia - Puna Norteña.  
<http://www.boliviaenlared.com/html/ecorregion-puna-nortena.html>
174. Bolivia en la red. Ecorregiones de Bolivia - Bosques Sudoeste de la Amazonía.  
<http://www.boliviaenlared.com/html/ecorregion-bosques-sudoeste-amazonia.html>
182. OPS/Programa Chagas SEDES Cochabamba. (2011): Misión internacional de evaluación de la situación epidemiológica y de control de la enfermedad de Chagas en Bolivia  
<http://www.ops.org.bo/textocompleto/nchagas32348.pdf>
183. El País (2013): El latigazo del Chagas.  
[http://elpais.com/elpais/2013/02/25/eps/1361790800\\_865167.html](http://elpais.com/elpais/2013/02/25/eps/1361790800_865167.html)
185. World Wildlife Fund - Endangered Species Conservation.  
<http://worldwildlife.org/>
192. GRASS GIS - Home. <http://grass.osgeo.org/>
201. Hilborn, R. & Mangel, M. (1997): The Ecological Detective: Confronting Models with Data (MPB-28). <http://press.princeton.edu/titles/5987.html>

## 8 Anexo



**Programa de Control de la Enfermedad de Chagas**



**Imagen 1.** Equipos de rociado.



**Imagen 2.** Equipo de rociado.



**Imagen 3.** Equipos de rociado.



Imagen 4. Equipos de rociado.



Imagen 5. Equipos de rociado.



Imagen 6. Equipos de rociado.



**Imagen 7.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 8.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 9.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 10.** Búsqueda y captura de triatomíneos.



**Imagen 11.** Búsqueda y captura de triatomíneos.



**Imagen 12.** Búsqueda y captura de triatomíneos.





**Imagen 13.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 14.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 15.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 16.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 17.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 18.** Búsqueda y captura de triatominos.



**Imagen 19.** Diagnóstico y tratamiento.



**Imagen 20.** Diagnóstico y tratamiento.



**Imagen 21.** Diagnóstico y tratamiento.



**Imagen 22.** Diagnóstico y tratamiento.

## 9 Apéndice



### 9.1 Autorización de las autoridades sanitarias del Departamento de Cochabamba para la utilización de los datos del PCEC.

 Ministerio de Salud y Deportes	<p>FEBRERO / 04 / 2009 - <u>Cochabamba</u>          CITE/SEDES/A.C.E./016/09</p> <p>Prefectura del Departamento</p> <p>Dirección Departamental de Desarrollo Social</p> <p>Servicio Departamental de Salud</p> <p><b>Area Control y Prevención. de Enfermedades y Brotes</b></p> <p>Av. Aniceto Arce No. 2876 esq. Pasteur - bloque Epidemiológico piso 1</p> <p>Tel.: 4220966 int. 118 Tel.Fax: 4220967 Cochabamba Bolivia</p>	<p>Señores</p> <p><b>UNIVERSIDAD DE VALENCIA</b> <u>Valencia - España</u></p> <p>Ref.: <u>AUTORIZACIÓN MANEJO DE INFORMACIÓN ENFERMEDAD DE CHAGAS</u>-</p> <p>Distinguidos señores:</p> <p>A solicitud de la <b>Dra. Natalisy Espinoza C.</b>, que realiza su doctorado en la <b>Universidad de Valencia – España</b>, en el área de Enfermedades infecciosas con el tema de tesis doctoral de la <b>Enfermedad de Chagas</b>, hacemos llegar a ustedes la certificación de la <b>Dra. Espinoza</b>, tiene la autorización para utilizar información disponible en nuestro Sistema de información y los datos específicos del Programa de vigilancia y control de <b>SEDES Cochabamba Bolivia</b>.</p> <p>Atentamente,</p> <p style="text-align: center;">           Dr. Efraín Vallejo Castro JEFE UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA SERVICIO DEPTAL. DE SALUD COCHABAMBA       </p> <p style="text-align: center;">  </p> <p>Tel./fax: 4220966 C.C.: Arch.c09</p>
--	---	--





## 9.2 **Publicación Científica Revista PLOS.**



# Chagas Disease Vector Control in a Hyperendemic Setting: The First 11 Years of Intervention in Cochabamba, Bolivia

Natalisy Espinoza<sup>1</sup>, Rafael Borrás<sup>1</sup>, Fernando Abad-Franch<sup>2\*</sup>

**1** Departamento de Microbiología y Ecología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, Valencia, Spain, **2** Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia, Manaus, Brazil

## Abstract

**Background:** Chagas disease has historically been hyperendemic in the Bolivian Department of Cochabamba. In the early 2000s, an extensive vector control program was implemented; 1.34 million dwelling inspections were conducted to ascertain infestation (2000–2001/2003–2011), with blanket insecticide spraying in 2003–2005 and subsequent survey-spraying cycles targeting residual infestation foci. Here, we assess the effects of this program on dwelling infestation rates (DIRs).

**Methodology/Principal Findings:** Program records were used to calculate annual, municipality-level aggregate DIRs (39 municipalities); very high values in 2000–2001 (median: 0.77–0.69) dropped to ~0.03 from 2004 on. A linear mixed model (with municipality as a random factor) suggested that infestation odds decreased, on average, by ~28% (95% confidence interval [CI<sub>95</sub>] 6–44%) with each 10-fold increase in control effort. A second, better-fitting mixed model including year as an ordinal predictor disclosed large DIR reductions in 2001–2003 (odds ratio [OR] 0.11, CI<sub>95</sub> 0.06–0.19) and 2003–2004 (OR 0.22, CI<sub>95</sub> 0.14–0.34). Except for a moderate decrease in 2005–2006, no significant changes were detected afterwards. In both models, municipality-level DIRs correlated positively with previous-year DIRs and with the extent of municipal territory originally covered by montane dry forests.

**Conclusions/Significance:** Insecticide-spraying campaigns had very strong, long-lasting effects on DIRs in Cochabamba. However, post-intervention surveys consistently detected infestation in ~3% of dwellings, underscoring the need for continuous surveillance; higher DIRs were recorded in the capital city and, more generally, in municipalities dominated by montane dry forest – an eco-region where wild *Triatoma infestans* are widespread. Traditional strategies combining insecticide spraying and longitudinal surveillance are thus confirmed as very effective means for area-wide Chagas disease vector control; they will be particularly beneficial in highly-endemic settings, but should also be implemented or maintained in other parts of Latin America where domestic infestation by triatomines is still commonplace.

**Citation:** Espinoza N, Borrás R, Abad-Franch F (2014) Chagas Disease Vector Control in a Hyperendemic Setting: The First 11 Years of Intervention in Cochabamba, Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis* 8(4): e2782. doi:10.1371/journal.pntd.0002782

**Editor:** Eric Dumonteil, Universidad Autónoma de Yucatán, Mexico

**Received:** July 29, 2013; **Accepted:** February 24, 2014; **Published:** April 3, 2014

**Copyright:** © 2014 Espinoza et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This research received partial support from the University of Valencia, Spain, and the Fiocruz-Fapeam agreement, Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: fernando@amazonia.fiocruz.br

## Introduction

Chagas disease, caused by infection with the parasite *Trypanosoma cruzi*, is among the most serious public health problems in Bolivia [1–9]. In particular, the disease has historically been hyperendemic in some areas of the country in which *Triatoma infestans*, the main vector of human Chagas disease, is frequently found infesting houses. The Department of Cochabamba is one such area [5,7–9].

Domestic *T. infestans* populations were accidentally introduced in most of their past range across South America, allowing for their elimination through area-wide control campaigns based on the spraying of houses and peridomestic structures with residual insecticides [10]. However, it has become progressively clear that wild populations of this highly efficient vector species are widespread both in the inter-Andean valleys of central- and

south-eastern Bolivia, including Cochabamba, and across the semi-arid Gran Chaco [11–21]. These wild populations may act as the sources of re-infesting vectors in their natural ranges, and this might hamper long-term efforts to keep dwellings vector-free [10,22].

Based on the decades-long, successful experience of domestic Chagas disease vector control through pyrethroid insecticide spraying in the Southern Cone countries of South America (e.g., [1,5]) and elsewhere (e.g., [22–25]), Bolivia launched an ambitious Chagas Disease Control Program (CDCP) in the early 2000s [1,26,27]. Here we assess the long-term effects of the CDCP on the frequency of dwelling infestation by triatomine bugs (primarily *T. infestans*) in the Department of Cochabamba. Specifically, we aimed at quantifying how dwelling infestation rates varied with increasing control effort as well as from one year to the next over an 11-year period including a pre-intervention phase and a

### Author Summary

Chagas disease is among the most serious public health problems in Latin America; the highest prevalence of infection by its causative agent, the parasite *Trypanosoma cruzi*, has historically been recorded in some parts of Bolivia. In the early 2000s, a massive insecticide-spraying program was set up to control dwelling infestation by the blood-sucking bugs that transmit the disease. Here we provide a detailed assessment of the effects of this program in the Department of Cochabamba, one of the most highly-endemic settings worldwide. Our analyses show that municipality-level dwelling infestation rates plummeted from over 70–80% in 2001–2003 to about 2–3% in 2004–2011. This residual infestation was higher in the capital city and, more generally, in municipalities where montane dry forests dominate – probably because wild populations of the main vector, *Triatoma infestans*, are common in that eco-region. Despite the impressive early achievements of the program, with about 0.5 million people protected from contagion, sustained disease control will require fully operational long-term surveillance systems.

seven-year follow-up phase. Additionally, we asked whether the widespread occurrence of wild *T. infestans* foci in the region, and particularly in certain eco-regions, could compromise vector control efforts to any serious degree, thus gauging the need for continuous entomological surveillance [16,22,28].

### Materials and Methods

#### Ethics statement

N.E. obtained written permission to use CDCP data from the head of the Epidemiology Unit of the Cochabamba Department Health Service (document CITE/SEDES/ACE/016/09). All data on dwellings and individuals were anonymized.

#### Setting

Cochabamba is one of the nine political Departments of Bolivia; 2010 demographic estimates indicate that about 1.9 million people live in the Department, ~35–40% of them in rural localities; the municipality of Cercado, which includes the capital city, Cochabamba, has ~620,000 inhabitants (Instituto Nacional de Estadística de Bolivia, INE [www.ine.gob.bo]). Poverty affects ~35% of the population [29]; hence, official census data indicate that, in 2001, nearly 35% of houses had earthen floors and only about 40% had brick/cement walls (INE). In Bolivia as a whole, ~45% of dwellings are still substandard (~72% for the lowest-income quintile of the population; see <http://sedlac.econo.unlp.edu.ar/eng/statistics-detalle.php?idE=39>), and low-quality housing is known to favor infestation by triatomine bugs [30]. In Cochabamba, *T. infestans* is highly dominant, but *T. sordida* may also infest houses and bugs identified as *T. guasayana* or *Panstrongylus megistus* are sporadically collected (see below and refs. [30,31]). As for other parts of Bolivia [1–4,6], the prevalence of human infection by *T. cruzi* in Cochabamba used to be among the highest worldwide, with published reports suggesting mean values ~20% – but reaching up to ~70% or more among adults in some communities [7–9,31,32]. Dwelling infestation by *T. infestans* is the key determinant of this epidemiological scenario, with *T. sordida* probably playing no significant role in transmission [33]. Therefore, vector control aimed at domestic *T. infestans* populations is a crucial component of the Bolivian CDCP [1,10,26,27,31].

Our analyses cover 39 of the 45 municipalities of Cochabamba (Figure 1). These municipalities lie within the ‘at-risk area’ specifically targeted by the CDCP; for each of them, at least 5 years of infestation survey data were available for assessing intervention results over the period of interest (2000–2011; see Table S1). The study municipalities are mostly located on the southern and western (Andean) parts of the Department, spanning three major eco-regions (*sensu* Olson et al. [34]; Figure 1), and include the temperate, montane dry forest valleys where wild *T. infestans* foci are widespread [16,18].

#### Intervention

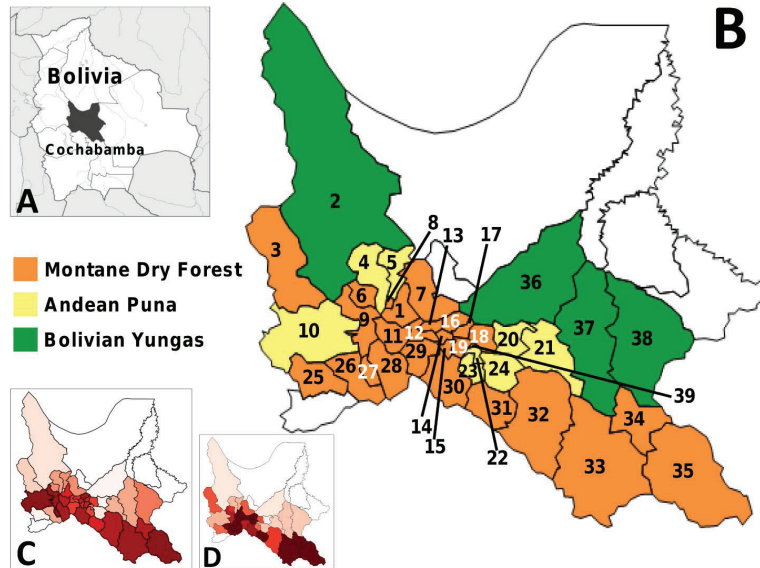
Insecticide spraying was the central tactic of the Cochabamba CDCP. Synthetic pyrethroids (mainly alpha-cypermethrin 20%, 25 mg a.i./m<sup>2</sup>) were applied by trained CDCP staff in all dwellings of at-risk localities following standard procedures [35]; in Cochabamba, 205 localities were considered at high, 647 at moderate, and 2024 at low risk within the 39 at-risk municipalities (CDCP data). The intervention proceeded in three main phases, with logistic constraints resulting in some variation in the timing and coverage of control actions across municipalities. Briefly, baseline infestation surveys (mainly 1999–2001) were followed by blanket insecticide spraying over two or three rounds (mainly during 2001–2005); finally, infestation surveys and spraying were targeted at dwellings reporting residual/re-emerging infestation foci, whether by dweller notification or by active bug searches by CDCP staff. Bug searches and spraying were scheduled at different times depending on the implementation and results of previous phases [35]. Due to financial constraints, the CDCP did not conduct any activities in 2002. Overall, a median ~62% of target houses (i.e., those in at-risk municipalities) were searched for bugs each year (inter-quartile range 17–100%); much lower values in Cercado (median 2.7%, inter-quartile range 0.99–9.5%) likely reflect the fact that only some periurban neighborhoods were considered at risk within the capital city, although an estimate of 59.0% and 65.3% of target houses were investigated in 2003 and 2004, respectively (Table S1).

#### The data

The Cochabamba CDCP provided municipality-level data on dwelling infestation (numbers of dwellings surveyed and found infested) and control activities (houses sprayed and amount of insecticide used) for each year (see Table 1), as well as on triatomine catches (2007–2010; Table S2). Demographic and social-economic data were retrieved from the Bolivian INE (www.ine.gob.bo) and the United Nations Development Program [29]. Eco-region data (Table 2, Figure 1) were derived from digital maps available from the World Wildlife Fund (<http://worldwildlife.org>).

#### Data analyses

**Descriptive statistics.** The first phase of the analyses focused on summarizing major data features in tables and graphs. These included (i) geographic, ecological and demographic characteristics of the study area and municipalities; (ii) descriptors of the vector-control intervention; and (iii) the observed time-trends of house infestation by Chagas disease vectors in the study area and municipalities. For these analyses, we calculated measures of central tendency (mean, median) and dispersion (standard errors [SE], standard deviations [SD], quantiles); 95% confidence intervals (CI<sub>95</sub>) of simple proportions were estimated using the Agresti-Coull method [36]. Microsoft Excel spreadsheets (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and JMP 9.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) were used for these descriptive analyses.



**Figure 1. The Department of Cochabamba, Bolivia.** **A**, location of the Department of Cochabamba in Bolivia. **B**, Municipalities included in the Chagas Disease Control Program (CDCP), and therefore in our assessment, are color-coded according to the predominant ( $\geq 50\%$  of territory) ecoregion. Blank municipalities were not considered at risk by the CDCP and were not included in the analyses. 1, Cercado (includes the capital city, Cochabamba); 2, Morochata; 3, Independencia; 4, Quillacollo; 5, Tiquipaya; 6, Vinto; 7, Sacaba; 8, Colcapirhua; 9, Sipe Sipe; 10, Tapacarí; 11, Santiviáñez; 12, Arbieto; 13, Tolata; 14, Cliza; 15, Toco; 16, San Benito; 17, Punata; 18, Arani; 19, Villa Rivero; 20, Vacas; 21, Pocona; 22, Cuchumuela; 23, Sacabamba; 24, Alalay; 25, Tacopaya; 26, Arque; 27, Sicaya; 28, Capinota; 29, Tarata; 30, Anzaldo; 31, Vila Vila; 32, Mizque; 33, Aiquile; 34, Omereque; 35, Pasorapa; 36, Tiraque; 37, Totorá; 38, Pojo; 39, Tacachi. **C**, maximum dwelling infestation rates recorded in each municipality over the study period, illustrating overall among-municipality variation in baseline risk. **D**, percent of municipal territory originally covered by montane dry forest (disregarding deforestation or other land-use changes). In **C** and **D**, the color scale goes from 0% (paler/pink) to 100% (darker/red) as in Figure 2. doi:10.1371/journal.pntd.0002782.g001

**Modeling.** In a second phase, we used linear mixed models to derive statistical estimates of intervention effects and year-to-year infestation rate changes while taking into account both the repeated-measures structure of the dataset and the effects of potential confounders. Models were fit via restricted maximum likelihood (REML) [37] as implemented in JMP 9.0. Following Warton and Hui [38], the response variable (proportion of infested dwellings in each municipality and year) was logit-transformed to approximately satisfy linear modeling assumptions; the smallest non-zero infestation value recorded in the entire dataset (0.000288) was added to the numerator and denominator of the transformation formula to avoid undefined values when observed infestation was zero [38]. We used diagnostic plots (residual versus fitted plots, residual frequency distributions, and normal quantile plots) to check that basic modeling assumptions were reasonably met [38].

We first evaluated a model in which intervention effort was measured as the amount of insecticide used per census inhabitant in each municipality during the previous year ( $\log_{10}$ -transformed, in cc). The structure of the model reflects our aim of assessing average intervention effects on dwelling infestation rates at the municipality level while (a) accounting for the likely non-independence of repeated municipality surveys (by declaring municipality as a random factor) and (b) controlling for the possible effects of the following covariates/confounders (specified as fixed effects):

- (i) Temporal autocorrelation, represented by a covariate specifying, for each municipality and year, infestation rates ascertained the previous year; this continuous covariate reflects our belief that, for any given municipality, infestation in year  $t$  would likely depend on infestation in year  $t-1$ ;
- (ii) Eco-regional variation among municipalities (see Figure 1 and Table 2), which might influence the overall, ‘baseline’ probability of triatomine occurrence. After preliminary analyses, eco-regional variation was measured as the ( $\log_{10}$ -transformed) percent of municipal territory that originally corresponded to montane dry forest, with values calculated in the GRASS GIS environment (<http://grass.osgeo.org/>);
- (iii) The Human Development Index (HDI), an average, composite measure of social and economic development [39] for each municipality. Since municipality-level HDI values were available only for 2001 and 2005 and remained largely stable over that period (mean difference 0.002, range  $-0.007$  to  $0.05$ ), we used 2005 values as provided by the INE (mean and median  $\sim 0.55$ , variance 0.013, inter-quartile range 0.45–0.63).

A second mixed model was used to quantitatively assess year-to-year changes in municipality-level dwelling infestation odds; for this, the ‘intervention effort’ predictor was replaced by a ‘year’ ordinal predictor, with the rest of model structure specified as

**Table 1.** Dwelling infestation by triatomines and vector control effort across 39 municipalities in Chagas disease risk areas, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011\*.

Year	Dwellings			Insecticide <sup>†</sup>		Municipalities
	Surveyed	Infested <sup>‡</sup>	Infested (SEM) <sup>§</sup>	Mean (SEM)	Median (IQR)	N
2000	28,721	0.75	0.77 (0.03)	10.74 (3.23)	0.00 (0.00–16.23)	12
2001	43,998	0.68	0.70 (0.04)	19.58 (3.70)	1.26 (0.00–40.64)	20
2003	236,946	0.26	0.30 (0.04)	30.64 (2.94)	31.87 (10.20–46.90)	38
2004	228,902	0.02	0.04 (0.01)	12.94 (2.09)	8.12 (2.21–21.85)	36
2005	188,777	0.03	0.04 (0.01)	14.87 (3.16)	5.70 (2.09–26.36)	39
2006	113,091	0.02	0.02 (0.00)	9.25 (2.99)	1.66 (0.44–8.29)	38
2007	64,562	0.04	0.04 (0.01)	2.94 (0.83)	0.71 (0.28–2.85)	37
2008	107,866	0.03	0.03 (0.01)	2.26 (0.43)	0.86 (0.38–3.28)	39
2009	114,382	0.03	0.02 (0.01)	3.82 (1.44)	0.82 (0.33–3.91)	39
2010	117,545	0.03	0.03 (0.01)	0.44 (0.18)	0.12 (0.02–0.48)	37
2011	96,170	0.03	0.03 (0.01)	3.30 (1.11)	0.68 (0.15–1.98)	36

\*No data available for 2002.

<sup>†</sup>Amount of insecticide (in cc) used per census inhabitant (municipality-level summary measures).

<sup>‡</sup>Observed overall proportion of infested dwellings.

<sup>§</sup>Mean municipality-level proportion of infested dwellings.

SEM, standard error of the mean; IQR, inter-quartile range; N, number of municipalities with data.

doi:10.1371/journal.pntd.0002782.t001

above. We compared model performance using AICc (second-order Akaike information criterion) and BIC (Bayesian information criterion) scores [40,41]. In both models, the outcome variable was weighted by the proportion of target houses surveyed in each municipality and year (Table S1) to account for unequal bug-search effort.

Not all municipalities had infestation data for each year within the study period (see Figure 2 and Table S1); missing municipality-years were excluded from the analyses. We again note that the CDCP did not conduct any activities in 2002; this year was therefore ignored in all our analyses. Note also that, since our models include one-year-lagged terms, no estimates are derived for the year 2000.

**Table 2.** Dwelling infestation by triatomine bugs in 39 municipalities within Chagas disease risk areas, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011\*: eco-regional descriptive statistics.

Eco-region	Municipalities	Proportion of dwellings found infested <sup>‡</sup>				
		Mean	SEM	Median	IQR	Maximum
Dry forest <sup>§</sup>	27	0.14	0.015	0.03	0.01–0.84	0.96
Puna	8	0.07	0.020	0.01	0.00–0.02	0.93
Yungas	4	0.04	0.016	0.01	0.00–0.03	0.45
Overall	39	0.12	0.012	0.02	0.01–0.07	0.96

\*No data available for 2002.

<sup>†</sup>Number of municipalities with  $\geq 50\%$  of territory originally covered by each eco-region type (i.e., disregarding deforestation or other land-use changes).

<sup>‡</sup>Summary measures of municipality-level infestation rates across years over the study period.

<sup>§</sup>Non-parametric rank-sum tests and Welch Anova (allowing for unequal variances) suggested higher overall infestation rates in these municipalities.

SEM, standard error of the mean; IQR, inter-quartile range.

doi:10.1371/journal.pntd.0002782.t002

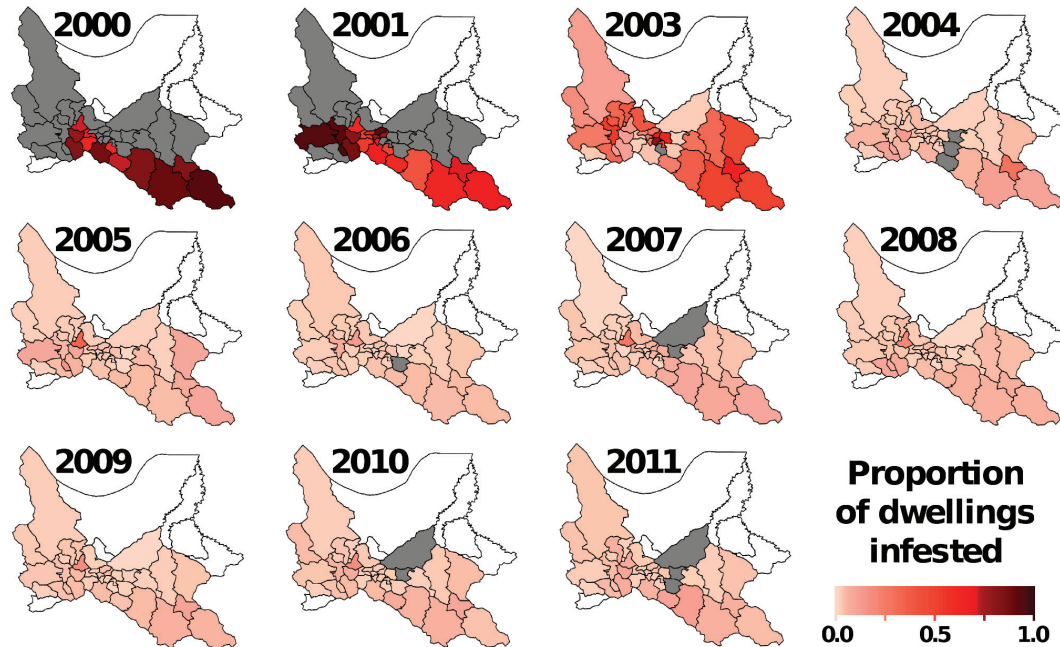
## Results

### Descriptive results

The initial surveys revealed extremely high infestation rates, with mean municipality-level values above 70% of investigated dwellings (Table 1, Figure 2). The extreme case was Sicaya, where 539 out of 562 dwellings surveyed in 2001 (i.e., 95.9%) were infested; four further municipalities had infestation rates above 90%, with a total of 4436 dwellings infested out of 4842 investigated. Average infestation rates began to decline by 2003, when the effects of the CDCP were becoming evident in some municipalities: two of them still recorded infestation rates  $>80\%$ , while seven were already below 3% (Figures 2 and S1). In contrast, dwelling infestation rates were overall strikingly reduced by 2004, with median values about one order of magnitude lower than those recorded in 2000–2001 (Table 1, Figure S1). With the exception of a few municipalities, such low values were sustained over the rest of the assessment period (Figure 2) with a relatively modest investment in insecticides, particularly from 2007 on (Table 1).

It is however important to note that observed dwelling infestation rarely reached zero in any particular municipality and year; when none of the surveyed dwellings were found to be infested in a given municipality, this was seldom consistent across different annual assessments (Table S3). In most cases, annual mean municipality-level infestation values remained fairly constant at about 2–4% after 2004 (Table 1). In Cercado (which includes the capital city, Cochabamba), dwelling infestation rates were in the range of 11–33% during 2003–2010, with the exceptions of 2004, with a reported rate of 1.45% potentially due to a typing error, and 2011, when a 6.95% rate was reported.

Figures 1C and 2 illustrate the spatial patterns of infestation across the assessment period; they indicate that residual infestation, albeit geographically widespread, tended to be more common in the southern municipalities of the Department, as well as in Cercado and in some south-western municipalities – that is, in areas where baseline risk was also higher. In addition, our



**Figure 2. Dwelling infestation by triatomine bugs in at-risk municipalities, Cochabamba, Bolivia.** Choropleth maps showing observed dwelling infestation values in each municipality and year. Color codes: pale-pink-to-dark red, proportion of infested dwellings (see scale bar); blank, municipalities not considered at risk and not included in the vector control program nor in the analyses; grey, municipalities without year-specific data.  
doi:10.1371/journal.pntd.0002782.g002

eco-regional appraisal suggests that municipalities with a higher percentage of territory corresponding to montane dry forest had overall higher infestation rates than those dominated by either highland grasslands (the Andean Puna) or moist tropical forests (the Bolivian Yungas) (Table 2, Figure 1C,D). Moreover, only two out of 27 municipalities originally dominated by montane dry forest, Santivi ez and Tacachi, reported zero infestation – and they did so in just one year each, coinciding with small bug-search efforts (Tables S1 and S3).

Finally, the vast majority of the 7321 triatomines collected during entomological surveys carried out between 2007 and 2010 (the period for which data were available) were identified as *T. infestans*, with annual percentages typically ~93–96%. In 2009, when only 428 vectors were collected, 73.1% of specimens were *T. infestans* (CI<sub>95</sub> 68.7–77.1%) and 25.7% *T. sordida*; in the rest of years, *T. sordida* represented just ~5% of catches, with fairly constant values suggesting little intervention effects on this latter species (see Table S2). Other species (*T. guasayana* and *P. megistus*) were very rare, with just 16 specimens collected over the four-year period assessed (Table S2). Therefore, infestation figures discussed in this paper refer primarily to *T. infestans*.

### Modeling

The linear mixed model in Table 3 suggests that, on average, a ~28% (CI<sub>95</sub> 6–44%) reduction of infestation odds was achieved across the study period for each 10-fold increase in control effort – represented by a fixed term measuring the (log<sub>10</sub>) amount of insecticide used per census inhabitant in each municipality during the previous year. In addition, average dwelling infestation rates

correlated positively with rates ascertained the previous year (Table 3). The model also suggests that infestation odds rose by a factor of ~3.5 (CI<sub>95</sub> 1.64–7.30) for each 10-fold increase in the proportion of municipal territory originally corresponding to montane dry forests. The model estimates a strong negative effect of the HDI covariate (slope coefficient –2.16), but with a relatively large SE (1.03). This suggests that infestation odds were lower in municipalities with higher HDI (odds ratio [OR] 0.12), yet uncertainty about this estimate is substantial (CI<sub>95</sub> 0.01 to 0.93). Table 3 also shows that the municipality random effect explained nearly 30% of the total variance (an estimate of intra-class correlation [42]) after controlling for the effects of covariates. Diagnostic plots showed no trends, with normally distributed residuals (details not shown).

In our second model, the ‘intervention effort’ covariate was replaced by an ordinal ‘year’ predictor so that year-to-year changes in infestation could be quantified (Table 4). This model suggests that infestation odds decreased by nearly 90% in 2003 compared to 2001 (OR 0.11; CI<sub>95</sub> 0.06–0.19) and by nearly 80% in 2004 compared to 2003 (OR 0.22; CI<sub>95</sub> 0.14–0.34). Infestation remained largely stable afterwards, with all adjusted coefficients effectively indistinguishable from zero except for a moderate but significant decrease in 2006 compared to 2005 (OR 0.62; CI<sub>95</sub> 0.43–0.89). Effect-size estimates for other covariates were similar to those derived from our first model, again suggesting temporal dependence of infestation and higher risk in municipalities within the montane dry forest eco-region (Tables 3 and 4). The slope coefficient estimate for the HDI covariate was again negative but even more imprecise than in the previous model, with the CI<sub>95</sub>

**Table 3.** Dwelling infestation by triatomine bugs in 39 municipalities, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011\*: linear mixed model results, with intervention effort modeled as the amount of insecticide used per census inhabitant in the previous year (number of parameters  $k = 7$ ; BIC = 881.63; AICc = 855.50).

	Estimate	SE	CI <sub>95</sub>	
			Lower	Upper
<b>Fixed effects: coefficient estimates</b>				
Intercept	-3.193	0.821	-4.834	-1.553
Control effort (previous year)	-0.322	0.134	-0.585	-0.058
Autocorrelation (time)	0.459	0.036	0.387	0.530
Dry forest	1.243	0.373	0.498	1.988
Human Development Index	-2.160	1.033	-4.249	-0.072
<b>Random effects: REML variance component estimates</b>				
	$\sigma^2$	SE	% $\sigma^2$	
Municipality	0.289	0.106	29.981	
Residual	0.674	0.056	70.019	
Ratio	0.429			

\*No infestation surveys were conducted in 2002.

The model used  $N = 325$  observations (year-specific municipality-level dwelling infestation rates), weighted by a measure of bug-search effort; the inclusion of one-year lagged covariates censored observations for year 2000 (see text for details).

BIC, Bayesian information criterion; AICc, second-order Akaike's information criterion.

All fixed-effect coefficient estimates were different from zero at the 5% level; SE, standard error; CI<sub>95</sub>, lower and upper limits of the 95% confidence interval.

REML, restricted maximum likelihood;  $\sigma^2$ , random effect variance estimate; % $\sigma^2$ , percentage of total variance that is attributable to differences in average infestation among municipalities ('Municipality'), also known as intra-class correlation, and to year-to-year variation in infestation rates within municipalities ('Residual').

Ratio = Municipality/Residual variance estimates.

doi:10.1371/journal.pntd.0002782.t003

including zero. Finally, this model estimated intra-class correlation as 58.3% of the total variance (Table 4); again, diagnostic plots showed no obvious trends, albeit the distribution of residuals slightly departed from normality (details not shown). We note that, while more complex in structure, this second model had much lower AICc and BIC scores than the first, simpler specification ( $\Delta$ AICc = 98.4,  $\Delta$ BIC = 69.3; Tables 3 and 4), suggesting that the 'year-ordinal' covariate helps explain variation in infestation rates substantially better than the whole-period averaged effect of intervention effort.

## Discussion

We have presented a detailed appraisal of the effects of Chagas disease vector control in one of the most highly-endemic settings worldwide. We used linear mixed models in which the correlated structure of the data, with repeated municipality-level infestation rate measurements taken over time, was accounted for by including a municipality random effect. In addition, we controlled for the likely temporal dependence of infestation measured in consecutive years, as well as for potentially important ecological and socio-economic confounders. The results show impressive achievements: in a region historically scourged by hyperendemic Chagas disease, the success of the vector control program will in all likelihood translate into a better, healthier future for thousands. Yet, residual infestation foci were widespread and will require long-term action.

As for previous region-wide assessments of Chagas disease vector control interventions (e.g., [43–46]), our analyses have however several limitations. First, we use secondary data that may contain errors of different kinds. For example, the unusually low rate of dwelling infestation reported for Cercado in 2004 might have arisen from a data entry mistake; we checked this and other suspected errors with Cochabamba CDCP staff, who confirmed the data with their own records, but mistakes may have originated in the original data entry – i.e., before the data reached the central

CDCP management unit. We nonetheless think that the signal-to-noise ratio is sufficiently high in the dataset to allow for valid inference. Second, we note that our approach of modeling year-to-year variation in infestation rates (Table 4) likely underestimates intervention effects, particularly for 2001–2004, because insecticide spraying was not perfectly synchronous across municipalities. We think, however, that this analysis provides an informative overview of how the campaign, as a whole, had a profound and sustained impact on domestic vector populations, while showing at the same time that residual infestation is an issue that will require specific policy and action. Our first model specification (Table 3) provides a more direct appraisal of intervention effects, but AICc and BIC scores suggest that it explains the data substantially worse than the second model (Table 4); this most likely reflects the fact that the whole-period averaged effect of intervention effort ignores temporal heterogeneity. Third, our dependent variable and covariates were municipality-level aggregates, which made it impossible to control for variation among dwellings within municipalities (e.g., as a result of household-level socio-economic status, housing characteristics, actual control interventions, or surrounding landscape); with our aggregate data, in addition, we could not assess the spatial distribution of residual/re-emerging infestation foci within municipalities. Such aggregate-level appraisals, known as 'ecologic' studies, are a major tool of epidemiological and social science research – and the only option when no individual-level data are available [47,48]. However, assuming that aggregate-level effects apply at the individual level – the so-called 'ecological fallacy' – is clearly questionable [48,49]. We therefore make no claims as to what determines infestation risk variation among individual dwellings, while noting at the same time that discounting the very strong correlation between CDCP activities and plummeting infestation rates would probably be nonsensical. The fact that the direction (sign) of coefficient estimates, both for focal predictors and for covariates, was fully consistent with biology-based expectations reinforces our confidence in the results of the models [50]. Based on the very large



**Table 4.** Dwelling infestation by triatomine bugs in 39 municipalities, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011\*: linear mixed model results, with year specified as an ordinal, fixed effect (number of parameters  $k = 15$ ; BIC = 812.32; AICc = 757.11).

	Estimate	SE	CI <sub>95</sub>	
			Lower	Upper
<b>Fixed effects: coefficient estimates</b>				
Intercept	-1.545	0.922	-3.394	0.304
Year [2003 vs. 2001]	<b>-2.237</b>	0.295	-2.817	-1.657
Year [2004 vs. 2003]	<b>-1.525</b>	0.234	-1.986	-1.065
Year [2005 vs. 2004]	0.324	0.221	-0.110	0.759
Year [2006 vs. 2005]	<b>-0.478</b>	0.182	-0.836	-0.120
Year [2007 vs. 2006]	0.341	0.210	-0.072	0.753
Year [2008 vs. 2007]	-0.095	0.209	-0.506	0.315
Year [2009 vs. 2008]	-0.167	0.183	-0.527	0.193
Year [2010 vs. 2009]	0.183	0.182	-0.175	0.541
Year [2011 vs. 2010]	0.186	0.190	-0.189	0.560
Autocorrelation (time)	<b>0.140</b>	0.047	0.048	0.233
Dry forest	<b>1.401</b>	0.413	0.575	2.227
Human Development Index	-1.778	1.255	-4.330	0.774
<b>Random effects: REML variance component estimates</b>				
	$\sigma^2$	SE	% $\sigma^2$	
Municipality	0.587	0.177	58.251	
Residual	0.421	0.036	41.749	
Ratio	1.394			

\*No infestation surveys were conducted in 2002.

The model used  $N = 325$  observations (year-specific municipality-level dwelling infestation rates), weighted by a measure of bug-search effort; the inclusion of the one-year lagged temporal autocorrelation covariate censored observations for year 2000 (see text for details).

BIC, Bayesian information criterion; AICc, second-order Akaike's information criterion.

Fixed-effect coefficient estimates are in **bold** if different from zero at the 5% level; SE, standard error; CI<sub>95</sub>, lower and upper limits of the 95% confidence interval.

REML, restricted maximum likelihood;  $\sigma^2$ , random effect variance estimate; % $\sigma^2$ , percentage of total variance that is attributable to differences in average infestation among municipalities ('Municipality'), also known as intra-class correlation, and to year-to-year variation in infestation rates within municipalities ('Residual').

Ratio = Municipality/Residual variance estimates.

doi:10.1371/journal.pntd.0002782.t004

differences of AICc and BIC scores, we primarily focus on the results of our second model (Table 4) in the discussion that follows [40,41].

There are several findings of our quantitative appraisal that, we believe, merit detailed consideration. First, the intervention had drastic immediate effects, with dwelling infestation odds plummeting by about 80–90% in each of the first two assessments (Table 4). The public health benefits of the campaign (and, indirectly, the returns of the investment it required) were therefore nearly immediately measurable, and this may be seen as a major argument for intervention advocacy in other settings. On the other hand, our analyses show no discernible changes in infestation rates after 2004, except for a moderate decrease in 2006 (Table 4); that no increase was detected over several years is an indication of the mid-term effectiveness of the program, but, at the same time, the absence of any measurable decrease emphasizes the persistence of residual infestation foci. Importantly, such residual/re-emerging foci are usually much smaller (i.e., with bugs at much lower densities), and hence more difficult to detect, than pre-spray foci; as a consequence, post-control infestation indices almost certainly underestimate the unobserved true rates [28,51–53]. Risk estimates based on entomological survey data are, therefore, almost certainly biased downwards, particularly after 2004, and this may potentially hinder the rigorous planning and assessment of CDCP activities [28,51–53]. Although routinely neglected, this bias can be substantial and should be taken into account in both vector ecology research and control program management [51–54].

Second, our results hint at the importance of accounting for the correlated structure of the data when analyzing longitudinal infestation records. Thus, net of other effects, municipality-level infestation rates measured in any given year were positively and significantly correlated with rates measured the previous year, clearly indicating temporal dependence (Tables 3 and 4). In addition, our mixed models estimated intra-class correlation at between ~30% and ~58% (Tables 3 and 4), suggesting that there were substantial differences in average infestation among municipalities and that such variation was not completely captured by model covariates; the higher percentage estimated by the second model indicates that much 'residual' variance (i.e., within-municipality temporal variation in infestation) was explained by the 'year' ordinal predictor (Table 4) [45].

Finally, our models allowed us to estimate (and adjust for) the effects of some major putative confounders. For example, we showed that eco-regional variation significantly modified dwelling infestation odds, which rose substantially as the percent of municipal territory originally covered by montane dry forests increased (Tables 3 and 4). This is likely related to the fact that wild *T. infestans* populations are preferentially associated with this eco-region in Cochabamba [16,18,31] and, as recently shown using molecular genetics, are highly connected with domestic/peridomestic populations [55]. The inclusion of the HDI covariate was intended to provide adjustment for coarse socio-economic differences between municipalities; both models estimated a negative effect of this covariate, but with large associated

uncertainties (Tables 3 and 4). It is important to note, we believe, that ignoring covariate effects and variance components [37,42] would not only result in the loss of valuable information: it would also yield overly precise and possibly misleading estimates of the effects of focal interest (see Figure S2).

Our analyses thus show that area-wide insecticide-spraying campaigns had drastic effects on dwelling infestation by triatomines, and suggest that this will readily translate into patent public health benefits: compared with a no-intervention scenario, potential contact between Chagas disease vectors and people was averted in about 150,000 dwellings in Cochabamba. Assuming a 20% overall human infection rate at baseline [7–9,31,32] and an average of four people per dwelling, nearly 500,000 susceptible people were protected; if we assume, in addition (and very conservatively), that incidence is between 600 and 900 new cases per 100,000 population and year in the absence of control measures [1,5,10,23,56], then we can very roughly estimate that about 2800–4300 new infections/year were averted by the CDCP since 2004. However, the observed (and almost certainly biased down [52,53]) residual infestation in ~3% of dwellings of at-risk municipalities indicates that about 230–350 new cases of infection by *T. cruzi* are still to be expected each year in Cochabamba.

Unpublished CDCP serological data suggest that the prevalence of infection among children <5 years (5 y) of age has remained stable at about 1.7% between 2006 and 2010 in the study area: overall annual values (Agresti-Coull CIs; number of samples) were 1.56% (1.25–1.93;  $N=5274$ ) in 2006; 1.63% (1.39–1.91;  $N=9315$ ) in 2007; 1.66% (1.17–2.34;  $N=1931$ ) in 2008; 2.63% (2.08–3.32;  $N=2625$ ) in 2009; and 1.60% (1.34–1.92;  $N=7302$ ) in 2010 (Kruskal-Wallis  $\chi^2=3.13$ , d.f. = 4,  $p=0.54$ ; data from municipalities with >90 serum samples tested in any given year; details not shown). With these data and the methods outlined in Box 1 of ref. [23], we can (again very coarsely) estimate incidence as ~700 new infections per 100,000 children <5 y and year in the study area. Although admittedly very rough (and presented mainly for illustrative purposes), this estimate seems at odds with the “~3% residual infestation” scenario described above; because congenital transmission alone cannot account for the observed prevalence or estimated incidence in this age group [57], and because no bug-detection method has 100% sensitivity [52,53], we speculate that true post-control infestation values may be substantially higher than observed. A recent report from the rural Bolivian Chaco, where *T. infestans* rapidly re-infested treated houses, suggests that a vector-control campaign similar to the one we assessed had limited short-term impact on incidence, but uncertainty about force of infection estimates was substantial [4].

We emphasize, in any case, that current infection rates are ~10 times lower than typically reported for Bolivian young children in the pre-CDCP era (e.g., 22.0% [5], 11.8% [8], or 24.0% [9]; see also refs. [31,58]). This suggests that, at baseline, pediatric incidence was probably much higher (perhaps about 10 times higher) than our rough 2006–2010 estimate based on CDCP serological data – and therefore that overall annual incidence was indeed well above 600–900 cases/100,000. Even if methodological issues (survey sampling design, antibody detection techniques) and uncertainty about baseline figures likely contribute to the disparities, we think it safe to conclude that vector control activities probably account for most of these sharp, long-term declines in the prevalence and incidence of pediatric *T. cruzi* infection in Cochabamba [1,5,22,23,28,59–61].

## Conclusions and outlook

Insecticide-based control of dwelling-infesting vector populations remains the core tool for primary Chagas disease prevention

[1,5,10,28,62]. The impressive achievements of the coordinated, international Initiative undertaken in the early 1990s across the Southern Cone countries of South America firmly established this view as a major public health dogma [1,5,10,27,56,61]. This success was later replicated with the effective control, and likely elimination, of accidentally-introduced *Rhodnius prolixus* populations from Central America and southern Mexico [24,25,44–46]. However, and ironically, some of the most problematic territories, where the disease is highly endemic and its principal vector, *T. infestans*, is a widespread native pest, did not implement large-scale control programs until the late 1990s. This was the case of the Department of Cochabamba. Unfortunately, no systematic control measures are currently in place in some areas of the Gran Chaco where *T. infestans* is also the main vector [22,62]. In parts of Mexico, Colombia, Venezuela, Ecuador, or Peru, important vector species such as *T. infestans*, *T. dimidiata* or *R. prolixus* are still commonly found infesting dwellings [62]. Highly coordinated vector control campaigns such as those described here and elsewhere (e.g., [23–25,43–46]) are urgently needed in all these countries and territories.

Our appraisal demonstrates that ‘classical’ area-wide vector control campaigns have a crucial role to play in the endemic settings where resource-limited communities endure the highest risk of Chagas disease. Yet, by showing that residual dwelling infestation is relatively common despite intensive and highly effective control efforts, our findings also underscore the need for fully operational, long-term entomological-epidemiological surveillance systems [28]. This will require judicious, far-reaching public health policies capable of galvanizing sustained (and sustainable) preventive action [10,22,28,62]. In Cochabamba, the relatively high rates of residual infestation in the municipality of Cercado, which includes the densely populated capital city, are particularly worrying; determining the relative importance of control failures (e.g., due to operational constraints or insecticide resistance) and true re-infestation of successfully-treated dwellings by wild vectors should be given high priority.

## Supporting Information

**Figure S1** Observed proportions of dwellings infested by triatomine bugs in at-risk municipalities, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011. Each municipality is represented by one color, with year-specific data linked by a line. Note the sharp decline of infestation rates and the persistence of residual infestation, with higher rates (particularly from 2005 to 2010) in one municipality, which corresponds to Cercado. No data were available for 2002. (TIFF)

**Figure S2** 95% confidence intervals (CIs) of year-to-year infestation odds ratios (ORs) calculated with standard 2×2 contingency-table analyses (unadjusted) and estimated from the model in Table 4 of the main text (adjusted). Note the extreme underestimation of uncertainty in unadjusted ORs, which have unreliably small CIs, and how this leads to likely spurious “statistically significant” results at the 5% level (unadjusted CIs not crossing the grey dotted line at OR = 1 but adjusted CIs doing so) in four out of nine comparisons; note also the apparent overestimation of the effect in the 2004 vs. 2003 comparison. For graphic clarity, OR estimates are not presented; in the log<sub>10</sub> scale of the y-axis, they are located at the center of each CI. Grey/white bands highlight CIs derived from the same year-to-year comparison (as indicated on the x-axis). (TIFF)

**Table S1** Proportion of dwellings searched for triatomine bugs (P(searched)) during the activities of the Chagas Disease Control Program of the Department of Cochabamba, Bolivia, 2000–2011 (no activities were conducted in 2002), and dwelling infestation rates (DIR) in each municipality and year. (PDF)

**Table S2** Triatomine bugs collected during the activities of the Chagas Disease Control Program of the Department of Cochabamba, Bolivia, 2007–2010. (PDF)

**Table S3** Municipalities with recorded dwelling infestation by triatomine bugs equal to zero in Chagas disease risk areas, Cochabamba, Bolivia, 2000–2011. (PDF)

## References

- World Health Organization – WHO (2002) Control of Chagas Disease: Second Report of the WHO Expert Committee. WHO Tech Rep Ser 905: i-vi 1–109.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA (2010) Chagas disease. *Lancet* 375: 1388–1402.
- Chippaux JP, Postigo JR, Santalla JA, Schneider D, Brutus L (2008) Epidemiological evaluation of Chagas disease in a rural area of southern Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102: 578–584.
- Samuels AM, Clark EH, Galdós-Cárdenas G, Wiegand RE, Ferrufino L, et al. (2013) Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis* 7: e2358.
- Moncayo A, Silveira AC (2009) Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 (Suppl.1): 17–30.
- Salas Clavijo NA, Postigo JR, Schneider D, Santalla JA, Brutus L, et al. (2012) Prevalence of Chagas disease in pregnant women and incidence of congenital transmission in Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. *Acta Trop* 124: 87–91.
- Pless M, Juraneck D, Kozarsky P, Steurer F, Tapia G, et al. (1992) The epidemiology of Chagas disease in a hyperendemic area of Cochabamba, Bolivia: a clinical study including electrocardiography, seroreactivity to *Trypanosoma cruzi*, xenodiagnosis, and domiciliary triatomine distribution. *Am J Trop Med Hyg* 47: 539–546.
- Brenière SF, Bosseno MF, Noireau F, Yacsik N, Liegeard P, et al. (2002) Integrate study of a Bolivian population infected by *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 289–295.
- Medrano-Mercado N, Ugarte-Fernández R, Butrón V, Uber-Busek S, Guerra HL, et al. (2008) Urban transmission of Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103: 423–430.
- Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R (2006) The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol* 22: 583–588.
- Dujardin JP, Tibayrenc M, Venegas E, Maldonado L, Desjeux P, et al. (1987) Isoenzyme evidence of lack of speciation between wild and domestic *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in Bolivia. *J Med Entomol* 24: 40–45.
- Dujardin JP, Bermúdez H, Casini C, Schofield CJ (1997) The use of morphometrics in entomological surveillance of sylvatic foci of *Triatoma infestans* in Bolivia. *Acta Trop* 66: 145–153.
- Dujardin JP, Bermúdez H, Casini C, Schofield CJ, Tibayrenc M (1997) Metric differences between sylvatic and domestic *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in Bolivia. *J Med Entomol* 34: 544–551.
- Noireau F, Flores R, Gutiérrez T, Dujardin JP (1997) Detection of sylvatic dark morphs of *Triatoma infestans* in the Bolivian Chaco. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 92: 583–584.
- Noireau F, Flores R, Gutiérrez T, Abad-Franch F, Flores E, et al. (2000) Natural ecotopes of *Triatoma infestans* dark morph and other sylvatic triatomines in the Bolivian Chaco. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94: 23–27.
- Noireau F, Cortez MG, Monteiro FA, Jansen AM, Torrico F (2005) Can wild *Triatoma infestans* foci in Bolivia jeopardize Chagas disease control efforts? *Trends Parasitol* 21: 7–10.
- Buitrago R, Walecx E, Bosseno MF, Zoveda F, Vidaurre P, et al. (2010) First report of widespread wild populations of *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) in the valleys of La Paz, Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 82: 574–579.
- Rojas Cortez M, Emperaire L, Piccinalli RV, Gürtler RE, Torrico F, et al. (2007) Sylvatic *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) in the Andean valleys of Bolivia. *Acta Trop* 102: 47–54.
- Ceballos LA, Piccinalli RV, Marcet PL, Vázquez-Prokopc GM, Cardinal MV, et al. (2011) Hidden sylvatic foci of the main vector of Chagas disease *Triatoma infestans*: threats to the vector elimination campaign? *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1365.
- Walecx E, Salas R, Huamán N, Buitrago R, Bosseno MF, et al. (2011) New insights on the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* (Reduviidae,

## Acknowledgments

We thank the Cochabamba Chagas Disease Control Program and the Epidemiology Unit of the Cochabamba Health Service for providing access to the data analyzed in this paper. Sylvain JM Desmoulière (ILMD – Fiocruz, Brazil) helped with GIS procedures involving eco-regional classification. We also thank the anonymous reviewers for their constructive criticism and useful suggestions.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: NE RB FAF. Performed the experiments: NE FAF. Analyzed the data: FAF NE. Contributed reagents/materials/analysis tools: NE RB FAF. Wrote the paper: FAF NE.

- Triatominae) brought by the genetic analysis of Bolivian sylvatic populations. *Infect Genet Evol* 11: 1045–1057.
- Walecx E, Depickère S, Salas R, Aliaga C, Monje M, et al. (2012) New discoveries of sylvatic *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) throughout the Bolivian Chaco. *Am J Trop Med Hyg* 86: 455–458.
- Gürtler RE, Kitron U, Cecere MC, Segura EL, Cohen JE (2007) Sustainable vector control and management of Chagas disease in the Gran Chaco, Argentina. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 16194–16199.
- Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Martínez C, Cloeman P, Davies CR (2003) Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol* 19: 44–49.
- Hashimoto K, Álvarez H, Nakagawa J, Juárez J, Monroy C, et al. (2012) Vector control intervention towards interruption of transmission of Chagas disease by *Rhodnius prolixus*, main vector in Guatemala. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107: 877–887.
- Cedillos RA, Romero JE, Sasagawa E (2012) Elimination of *Rhodnius prolixus* in El Salvador, Central America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107: 1068–1069.
- Inter-American Development Bank (1999) Bolivian Epidemiological Shield and Support for Health-Sector Reform (BO - 0115). IADB website. Available: <http://www.iadb.org/projectDocument.cfm?id=435533>. Accessed 2013 Apr 8.
- Coura JR, Abad-Franch F, Aguilera X, Dias JCP, Gil E, et al. (2009) The Initiatives for the control of Chagas disease in the Americas and in non-endemic countries: overview and perspectives. *Rev Soc Bras Med Trop* 42 (Suppl. II): 106–110.
- Abad-Franch F, Vega MC, Rolón MS, Santos WS, Rojas de Arias A (2011) Community participation in Chagas disease vector surveillance: systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1207.
- Alkire S, Santos ME (2010) Acute Multidimensional Poverty: A New Index for Developing Countries. Human Development Research Paper 2010/11. New York: United Nations Development Programme. 71+67 pp.
- Lent H, Wygodzinsky P (1979) Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bull Am Mus Nat Hist* 163: 123–520.
- Alfred Cassab JR, Noireau F, Guillén G, editors (1999) La Enfermedad de Chagas en Bolivia. Conocimientos Científicos al Inicio del Programa de Control (1998–2002). La Paz: Ministerio de Salud/OPS-OMS/IRD/IBBA. 260 pp.
- Carrasco R, Miguez H, Camacho C, Echalar L, Revollo S, et al. (1990) Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in blood banks of seven departments of Bolivia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 85: 69–73.
- Noireau F, Brenière F, Ordóñez J, Cardozo L, Morochi W, et al. (1997) Low probability of transmission of *Trypanosoma cruzi* to humans by domiciliary *Triatoma sordida* in Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91: 653–656.
- Olson DM, Dinerstein E, Wikramanayake ED, Burgess ND, Powell GVN, et al. (2001) Terrestrial ecoregions of the world: a new map of life on Earth. *Bioscience* 51: 933–938.
- Guillén G, Cuentas N, Jemio A, Chambi JL, Prieto T, et al. (1993) Manual de Operaciones de Campo. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes. 41+12 pp.
- Brown LD, Cai TT, DasGupta A (2001) Interval estimation for a binomial proportion. *Stat Sci* 16: 101–117.
- Harville DA (1977) Maximum likelihood approaches to variance component estimation and to related problems. *J Am Stat Assoc* 72: 320–338.
- Warton DI, Hui FKC (2011) The arcsine is asinine: the analysis of proportions in ecology. *Ecology* 92: 3–10.
- Anand S, Sen AK (1993) The Human Development Index: Methodology and Measurement. Human Development Report Office Occasional Paper No 12. New York: United Nations Development Programme. 19 pp.
- Grueber CE, Nakagawa S, Laws RJ, Jamieson IG (2011) Multimodel inference in ecology and evolution: challenges and solutions. *J Evol Biol* 24: 699–711.
- Gurka MJ (2006) Selecting the best linear mixed model under REML. *Am Stat* 60: 19–26.

42. Singer JD (1998) Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models, and individual growth models. *J Educ Behav Stat* 24: 323–355.
43. Fleming-Moran M (1992) The initial success of the Chagas' disease control program: factors contributing to triatomine infestation. *Cad Saude Pública* 8: 391–403.
44. Nakagawa J, Córdón-Rosales C, Juárez J, Itzep C, Nonami T (2003) Impact of residual spraying on *Rhodnius prolixus* and *Triatoma dimidiata* in the department of Zacapa in Guatemala. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 277–281.
45. Manne J, Nakagawa J, Yamagata Y, Goehler A, Brownstein JS, et al. (2012) Triatomine infestation in Guatemala: spatial assessment after two rounds of vector control. *Am J Trop Med Hyg* 86: 446–454.
46. Hashimoto K, Schofield CJ (2012) Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasit Vectors* 5: 45.
47. Morgenstern H (1995) Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health* 16: 61–81.
48. Wakefield J (2008) Ecologic studies revisited. *Annu Rev Public Health* 29: 75–90.
49. Greenland S (2001) Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *Int J Epidemiol* 30: 1343–1350.
50. Hilborn R, Mangel M (1997) *The Ecological Detective: Confronting Models with Data*. Princeton: Princeton University Press. 330 pp.
51. Abad-Franch F, Ferraz G, Campos C, Palomeque FS, Grijalva MJ, et al. (2010) Modeling disease vector occurrence when detection is imperfect: infestation of Amazonian palm trees by triatomine bugs at three spatial scales. *PLOS Negl Trop Dis* 4: e620.
52. Rojas de Arias A, Abad-Franch F, Acosta N, López E, González N, et al. (2012) Post-control surveillance of *Triatoma infestans* and *Triatoma sordida* with chemically-baited sticky traps. *PLOS Negl Trop Dis* 6: e1822.
53. Abad-Franch F, Ferraz G (2010) "Didn't you see that bug...?" Investigating disease vector occurrence when detection is imperfect. *Rev Soc Bras Med Trop* 43 (Suppl. II): 31–34.
54. Abad-Franch F, Santos WS, Schofield CJ (2010) Research needs for Chagas disease prevention. *Acta Trop* 115: 45–54.
55. Brenière SF, Salas R, Buitrago R, Brémond P, Sosa V, et al. (2013) Wild populations of *Triatoma infestans* are highly connected to intra-peridomestic conspecific populations in the Bolivian Andes. *PLOS ONE* 8: e80786.
56. Moncayo A (2003) Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 577–591.
57. Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F (2013) Achievements and challenges upon the implementation of a Program for National Control of Congenital Chagas in Bolivia: Results 2004–2009. *PLOS Negl Trop Dis* 7: e2304.
58. Guillén G (2002) El control de la enfermedad de Chagas en Bolivia. In: Silveira AC, editor. *El Control de la Enfermedad de Chagas en los Países del Cono Sur de América. Historia de una Iniciativa Internacional 1991/2001*. Uberaba: OPS-UFTM. pp. 109–143.
59. Costa FC, Vitor RWA, Antunes CMF, Carneiro M (1998) Chagas Disease Control Programme in Brazil: a study of the effectiveness of 13 years of intervention. *Bull World Health Organ* 76: 385–391.
60. Lorca M, Garcia A, Contreras MC, Schenone H, Rojas A (2001) Evaluation of a *Triatoma infestans* elimination program by the decrease of *Trypanosoma cruzi* infection frequency in children younger than 10 years, Chile, 1991–1998. *Am J Trop Med Hyg* 65: 861–864.
61. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ (2002) The impact of Chagas disease control in Latin America – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 603–612.
62. Abad-Franch F, Diotaiuti L, Gurgel-Gonçalves R, Gürtler RE (2013) Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: *cui bono?* *Mem Inst Oswaldo Cruz* 108: 251–254.