



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal

# TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Helmuth Guillen Zabala**

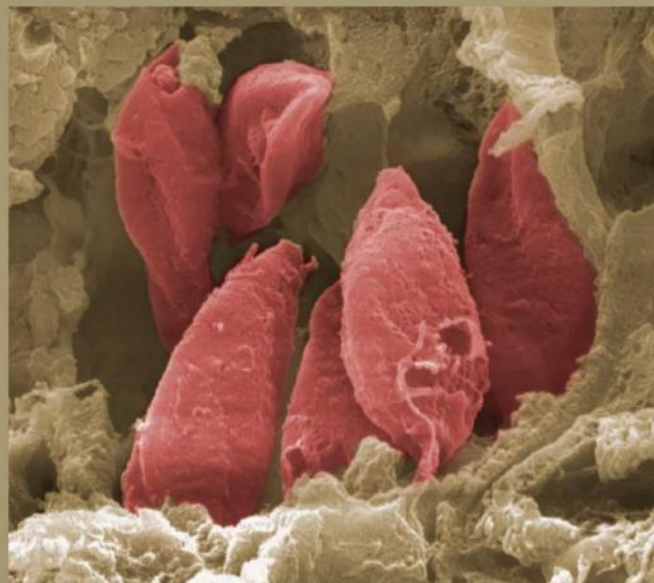
Dirigida por:

**Dra. María M. Morales Suárez-Varela**

**Dra. M. Adela Valero Aleixandre**

**Dr. Rogelio López-Vélez Pérez**

Valencia, 2017



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA



  
Facultat de Farmàcia

---

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA I PARASITOLOGIA  
FACULTAT DE FARMÀCIA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## **TESIS DOCTORAL**

Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal

# **TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA**

por

**HELMUTH GUILLEN ZABALA**

Directores

**DRA. MARÍA M. MORALES SUÁREZ-VARELA**

**DRA. M. ADELA VALERO ALEIXANDRE**

**DR. ROGELIO LÓPEZ-VÉLEZ PÉREZ**

**Valencia, mayo 2017**



La abajo firmante, Dra. MARÍA M. MORALES SUÁREZ-VARELA, Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat de Valencia, por la presente:

**CERTIFICA:**

Que Don HELMUTH GUILLEN ZABALA ha realizado la Tesis Doctoral titulada “TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA”, bajo mi dirección, en el Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal de la Universitat de Valencia, con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma la presente en Valencia a 29 de mayo de 2017.



Fdo: Dra. María M. Morales Suárez-Varela



La abajo firmante, Dra. M. ADELA VALERO ALEIXANDRE, Catedrática de Parasitología de la Universitat de Valencia, por la presente:

**CERTIFICA:**

Que Don HELMUTH GUILLEN ZABALA ha realizado la Tesis Doctoral titulada “TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA”, bajo mi dirección, en el Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal de la Universitat de Valencia, con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma la presente en Madrid a 29 de mayo de 2017.



Fdo: Dra. M. Adela Valero Aleixandre





Hospital Universitario  
Ramón y Cajal

 Comunidad de Madrid

El abajo firmante, Dr. ROGELIO LÓPEZ-VÉLEZ PÉREZ, profesor asociado de la Universidad de Alcalá y Jefe de la Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Ramón y Cajal, por la presente:

### **CERTIFICA:**

Que Don HELMUTH GUILLEN ZABALA ha realizado la Tesis Doctoral titulada “TRANSMISIÓN CONGÉNITA DE LA TRIPANOSOMIASIS AMERICANA EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA”, bajo mi dirección, en el Programa de Doctorado en Parasitología Humana y Animal de la Universidad de Valencia, con el fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma la presente en Madrid a 29 de mayo de 2017.

Fdo: Prof. Dr. R. López-Vélez Pérez





**“No estalla como las bombas, ni suena como los tiros.  
Como el hambre, mata callando.  
Como el hambre, mata a los callados: a los que viven condenados al silencio y mueren  
condenados al olvido.  
Tragedia que no suena, enfermos que no pagan, enfermedad que no vende.  
El mal de Chagas no es negocio que atraiga a la industria farmacéutica, ni es tema que  
interese a los políticos ni a los periodistas.  
Elige a sus víctimas en el poverío.  
Las muerde y lentamente, poquito a poco, va acabando con ellas.  
Sus víctimas no tienen derechos, ni dinero para comprar los derechos que no tienen.  
Ni siquiera tienen el derecho de saber de qué mueren”**

**\*Galeano, E.** Chagas, una tragedia silenciosa. Médicos sin Fronteras, 2005.



## Agradecimientos

Mis sinceros agradecimientos a mis directores de tesis:

Dra. María M. Morales Suárez-Varela, agradezco su interés, seguimiento y supervisión continua que fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo, muchas gracias por brindarme su apoyo en todo momento, y por estar siempre dispuesta a darme su ayuda y consejo tanto académico como personal.

Dra. M. Adela Valero Aleixandre, agradezco especialmente la confianza depositada en mí, su constante apoyo en el desarrollo de esta tesis y su contagiosa pasión por el mundo de la investigación.

Dr. Rogelio López-Vélez Pérez, fuente impresionante de conocimientos, agradezco su importante ayuda académica durante esta tesis.

Un agradecimiento fundamental a mis Padres y hermanos, sin ellos nunca habría sido posible. Gracias papá por haberme hecho lo que soy, y por ser la luz que siempre ilumina mi camino. A mi madre, por ser como es y enseñarme, aun sin darse cuenta, que la paciencia es una virtud y que la nobleza y sencillez en una persona es algo digno de conquistar. A mi hermano Jorge, por ser siempre un ejemplo de perseverancia y fortaleza. A mi hermana Any, por sobreponer siempre, ante todo, la responsabilidad y la búsqueda perseverante de la verdad. A mi hermana Katherin, por estar siempre ahí cuando más se la necesita, y por recordarme que nunca se debe perder la esperanza.

Mis agradecimientos también a todos aquellos amigos que de una u otra forma colaboraron en el desarrollo de esta tesis.

Estudio realizado en colaboración con el Centro de Investigación Biomédica en Red, CIBERESP grupo 17, del Instituto Carlos III de Investigación Científica y la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET RD16/0027/0023).



**A la fuente de mi inspiración,  
mis padres Jorge y Ana.**



## Resumen

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una antropozoonosis endémica de América Latina, que se extiende desde el sur de EE.UU. y México, en su límite norte, hasta Argentina y Chile por el sur. Las políticas de control realizadas en áreas endémicas han llevado a reducir considerablemente la transmisión vectorial, que se ha traducido en un notable cambio en su epidemiología. La enfermedad de Chagas en Bolivia tiene los indicadores epidemiológicos básicos más elevados de América. La infección congénita es actualmente una de las más importantes vías de transmisión del *T. cruzi* y una de las responsables de la urbanización de la enfermedad y de su aparición en áreas alejadas de las zonas endémicas.

El presente trabajo contribuye a mejorar los conocimientos sobre la transmisión congénita de la infección en una zona con alta prevalencia de la enfermedad, y de esta forma poder desarrollar medidas que ayuden a disminuir la continua propagación de esta enfermedad. En este sentido, se realizó un estudio de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas que acuden al Hospital Municipal de la Mujer "Dr. Percy Boland Rodriguez" para ser atendidas, encontrándose una prevalencia de periodo para las mujeres embarazadas de 19,5%, y una transmisión congénita en el 1,4%. Se realizó un análisis del perfil sociodemográfico de las mujeres embarazadas, donde se observó en las madres con infección Chagásica una mayor edad, procedencia periurbana y una mayor proporción de migración de otros departamentos endémicos para la enfermedad, además de un menor nivel educativo.

En el análisis del perfil clínico de las mujeres embarazadas, se observó un mayor número de antecedentes clínicos personales, multiparidad y partos vaginales previos en las madres infectadas, encontrándose en las características de la gestación actual más embarazos de término, mayor frecuencia de anemia y de RPM en las madres con infección. En el perfil clínico de la infección congénita se observó que las madres que transmiten la infección a sus hijos presentan mayor edad y multiparidad, además de mayor frecuencia de partos pretérminos y RPM. Se observó también mayor frecuencia de sexo femenino e ingresos en la unidad de Neonatología en los recién nacidos infectados.

Se identifican como factores de riesgo asociados a la infección materna la edad mayor a 20 años, la presencia de antecedentes personales y la edad gestacional de término. Los factores de riesgo asociados a la infección congénita fueron la edad materna, la RPM, el desarrollo de sepsis neonatal y la necesidad de ingreso en una unidad de Neonatología.





## **Abstract**

Chagas disease or American trypanosomiasis is an endemic anthroponosis of Latin America, which extends from the southern USA and Mexico, at its northern boundary, to Argentina and Chile to the south. Control policies carried out in endemic areas have led to a significant reduction in vector transmission, which has resulted in a notable change in epidemiology. Chagas disease in Bolivia has the highest basic epidemiological indicators in the Americas. Congenital infection is currently one of the most important transmission routes of *T. cruzi* and one of those responsible for the urbanization of the disease and its occurrence in areas far from the endemic areas.

The present work contributes to improve knowledge about the congenital transmission of infection in an area with a high prevalence of the disease, and in this way to develop measures that help to reduce the continuous spread of this disease. In this sense, a study of the prevalence of Chagas disease in pregnant women that go to the Hospital Municipal de la Mujer "Dr. Percy Boland Rodriguez" to be attended, with a prevalence of period for pregnant women of 19.5%, and congenital transmission in 1.4%. An analysis of the sociodemographic profile of pregnant women was carried out, where a higher age, periurban origin and a higher proportion of migration from other departments endemic to the disease were observed in the mothers with Chagas disease, in addition to a lower level of education.

In the analysis of the clinical profile of pregnant women, a greater number of personal clinical antecedents, multiparity and previous vaginal deliveries were observed in the infected mothers, being found in the characteristics of the current gestation more term pregnancies, greater frequency of anemia and of RPM in mothers with infection. In the clinical profile of the congenital infection, it was observed that the mothers who transmit the infection to their children present a greater age and multiparity, besides a higher frequency of preterm deliveries and RPM. There was also a higher frequency of female sex and income in the neonatal unit in infected newborns.

The risk factors associated with maternal infection are identified as being older than 20 years, the presence of a personal history and the gestational age at term. Risk factors associated with congenital infection were maternal age, RPM, the development of neonatal sepsis, and the need for admission to a Neonatal unit.



# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: CONOCIMIENTOS PREVIOS</b> .....	<b>7</b>
2.1. Antecedentes Históricos de la Enfermedad de Chagas .....	9
2.2. Biología del parásito.....	12
2.3. Genotipos parasitarios .....	15
2.4. Distribución geográfica del vector .....	16
2.5. Transmisión: Definición y vías.....	19
2.5.1. Transmisión vectorial .....	19
2.5.2. Transmisión congénita .....	22
2.5.3. Transmisión transfusional.....	27
2.5.4. Transmisión por trasplante de órganos .....	29
2.5.5. Transmisión accidental en laboratorio .....	29
2.5.6. Transmisión oral.....	31
2.5.7. Transmisión sexual.....	33
2.6. Evolución de la distribución de la enfermedad .....	33
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
3.1. Objetivo principal.....	39
3.2. Objetivos específicos.....	39
<b>4. MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>41</b>
4.1. Diseño del estudio.....	43
4.1.1. Tipo de investigación .....	43
4.1.2. Periodo de estudio .....	43
4.1.3. Contexto: Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez” .....	43

4.1.4. Población de estudio.....	43
4.2.1. Variables sociodemográficas de la mujer embarazada .....	45
4.2.2. Variables clínicas de la mujer embarazada .....	46
4.2.3. Variables clínicas del recién nacido .....	51
4.3. Análisis estadístico .....	57
4.4. Consideraciones éticas.....	58
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
5.1. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	61
5.1.1. Prevalencia en mujeres embarazadas .....	61
5.1.2. Prevalencia de infecciones congénitas .....	61
5.2. Perfil sociodemográfico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas.....	61
5.3. Perfil clínico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	66
5.3.1. Perfil clínico en mujeres embarazadas .....	66
5.3.2. Perfil clínico de las infecciones congénitas.....	81
5.3.2.1. Análisis univariante de las variables de los recién nacidos provenientes de madres seropositivas .....	93
5.3.2.2. Análisis univariante de las variables de los recién nacidos sin infección congénita.....	95
5.4. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas.....	97
5.4.1. Factores de riesgo en mujeres embarazadas .....	97
5.4.2. Factores de riesgo en las infecciones congénitas .....	98
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>101</b>

6.1. La enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas e infecciones congénitas..	103
6.1.1. Consideraciones epidemiológicas de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas e infecciones congénitas.....	103
6.1.2. Genotipos parasitarios e infecciones congénitas .....	103
6.1.3. Carga parasitaria materna e infecciones congénitas.....	104
6.1.4. Inmunidad materna y fetal/neonatal .....	104
6.1.5. Lactancia materna e infecciones congénitas .....	106
6.1.6. Cuadro clínico en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	106
6.1.6.1. Fase aguda .....	107
6.1.6.2. Infección congénita .....	109
6.1.6.3. Fase indeterminada .....	110
6.1.6.4. Enfermedad de Chagas crónica o fase de complicaciones tardías.....	111
6.1.7. Diagnóstico en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	112
6.1.7.1. Métodos directos.....	112
6.1.7.2. Métodos indirectos.....	114
6.1.7.3. Pruebas parasitológicas y serológicas para la confirmación de la transmisión congénita .....	117
6.1.8. Tratamiento, prevención y control en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	118
6.1.8.1. Tratamiento etiológico.....	118
6.1.8.2. Tratamiento de la infección congénita .....	121
6.1.8.3. Otros tratamientos.....	121
6.1.8.4. Prevención y control .....	123
6.2. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	123

6.2.1. Prevalencia en mujeres embarazadas .....	124
6.2.2. Prevalencia de infecciones congénitas .....	125
6.3. Perfil sociodemográfico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas.....	125
6.4. Perfil clínico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas .....	129
6.4.1. Perfil clínico en mujeres embarazadas .....	129
6.4.2. Perfil clínico de las infecciones congénitas .....	134
6.5. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas.....	137
6.5.1. Factores de riesgo en mujeres embarazadas .....	137
6.5.2. Factores de riesgo en las infecciones congénitas .....	138
6.6. Limitaciones .....	140
6.7. Fortalezas .....	140
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>141</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>145</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>169</b>

## Índice de Tablas

Tabla 4.1. Escala de puntuación del test de APGAR. ....	53
Tabla 5.1. Análisis univariante de los grupos etarios de las mujeres embarazadas.....	62
Tabla 5.2. Características sociodemográficas de la mujer embarazada.....	63
Tabla 5.3. Distribución del lugar de nacimiento de las madres.....	65
Tabla 5.4. Antecedentes epidemiológicos de la mujer embarazada.....	66
Tabla 5.5. Antecedentes obstétricos de la mujer embarazada .....	68
Tabla 5.6. Distribución de la edad gestacional de las mujeres embarazadas. ....	71
Tabla 5.7. Distribución del periodo intergenésico y el índice de masa corporal de las mujeres embarazadas.....	72
Tabla 5.8. Distribución del tipo de embarazo, consumo de alcohol y método anticonceptivo. ....	74
Tabla 5.9. Distribución de resultados de análisis de laboratorio .....	75
Tabla 5.10. Distribución del tipo de parto y complicaciones asociadas.....	78
Tabla 5.11. Comparación de proporciones de las variables maternas y gestacionales más relevantes en relación a la positividad del recién nacido.....	82
Tabla 5.12. Análisis univariante de variables maternas entre los recién nacidos positivos y los recién nacidos negativos procedentes de madres seronegativas.....	83
Tabla 5.13. Análisis univariante de variables maternas entre los recién nacidos negativos procedentes de madres seropositivas y los recién nacidos negativos de madres seronegativas.....	84
Tabla 5.14. Características generales de los recién nacidos al nacimiento.....	85
Tabla 5.15. Complicaciones al final del embarazo y parto. ....	90
Tabla 5.16. Complicaciones al nacimiento de los recién nacidos y lactancia materna. ....	91
Tabla 5.17. Análisis univariante de los recién nacidos con y sin infección congénita, provenientes de madres seropositivas.....	94



Tabla 5.18. Análisis univariante de los recién nacidos sin infección congénita, provenientes de madres seronegativas y seropositivas.....	96
Tabla 5.19. Modelo de regresión logística de los factores asociados a infección materna por <i>T. cruzi</i> .....	98
Tabla 5.20. Regresión logística de las variables de los recién nacidos con $p < 0,20$ . ....	99
Tabla 5.21. Análisis multivariante de la variable RPM general con diversas variables. ...	100

## Índice de Figuras

Figura 2.1. Forma amastigote en cultivo de células teñidas con Giemsa (Carvalho, 2010) ...	13
Figura 2.2. Formas epimastigotes en cultivo axénico (Carvalho, 2010).....	13
Figura 2.3. Formas tripomastigotes de sangre teñida con Giemsa, muestra diferentes aspectos morfológicos (Carvalho, 2010). ....	14
Figura 2.4. Ciclo biológico del <i>T. cruzi</i> . ....	15
Figura 2.5. Mapa geopolítico de Bolivia (Disponible en <a href="http://www.lib.utexas.edu/maps/bolivia.html">http://www.lib.utexas.edu/maps/bolivia.html</a> ).....	18
Figura 2.6. Las posibles vías de transmisión materno-fetal del <i>T. cruzi</i> (Carlier and Truyens, 2017). ....	26
Figura 4.1. Diagrama de flujo informativo del total de pacientes estudiados. ....	44
Figura 5.1. Distribución de la edad de las mujeres embarazadas en grupos etarios. ....	62
Figura 5.2. Diagrama de cajas para la edad de las mujeres embarazadas. ....	63
Figura 5.3. Distribución de la procedencia y lugar de nacimiento de las mujeres embarazadas. ....	64
Figura 5.4. Distribución de los antecedentes personales de las mujeres embarazadas. ...	67
Figura 5.5. Distribución de las gestas previas en las mujeres embarazadas. ....	69
Figura 5.6. Antecedente de partos vaginales y cesáreas previas. ....	69
Figura 5.7. Antecedente de abortos y muerte neonatal. ....	70
Figura 5.8. Distribución de la edad gestacional en las mujeres embarazadas.....	71
Figura 5.9. Diagrama de cajas para la edad gestacional de las mujeres embarazadas. ....	72
Figura 5.10. Diagrama de cajas para el periodo intergenésico. ....	73
Figura 5.11. Diagrama de cajas para el índice de masa corporal. ....	73
Figura 5.12. Diagrama de cajas para la hemoglobina en la vigésima semana de gestación .....	76
Figura 5.13. Distribución de la hemoglobina en las mujeres embarazadas.....	76

Figura 5.14. Distribución del grupo sanguíneo y factor Rh de las mujeres embarazadas.....	77
Figura 5.15. Distribución del tipo de parto y de RPM pretérmino. ....	79
Figura 5.16. Distribución de RPM sin diferenciar edad gestacional. ....	80
Figura 5.17. Distribución de enfermedades asociadas al embarazo. ....	80
Figura 5.18. Distribución de los meses de nacimiento. ....	86
Figura 5.19. Distribución del sexo al nacer por grupos. ....	86
Figura 5.20. Diagrama de cajas para el peso de los recién nacidos. ....	87
Figura 5.21. Diagrama de cajas para la longitud de los recién nacidos. ....	87
Figura 5.22. Distribución de la puntuación del test de APGAR en los recién nacidos.....	88
Figura 5.23. Distribución de la presencia de alteraciones del líquido amniótico en los recién nacidos. ....	89
Figura 5.24. Distribución de la necesidad de ingreso en Neonatología y UTI de los recién nacidos. ....	92
Figura 5.25. Distribución de la presencia de Sepsis o Hipoglucemias en los recién nacidos. ....	92
Figura 6.1. Historia natural y evolución de la enfermedad de Chagas (Montero, 2013). ....	107

## Listado de abreviaturas

ADN: Acido Desoxirribonucleico

AMCHA: iniciativa de los Países Amazónicos para la Vigilancia y el Control de la Enfermedad de Chagas

APP: Amenaza de Parto Pretérmino

BHI: Infusión corazón-cerebelo, medio de cultivo

BID: Banco Interamericano de Desarrollo

°C: grados Centígrados

Chagas +: presencia de infección Chagásica

Chagas -: ausencia de infección Chagásica

CD8: Cluster of Differentation 8

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.

CEIC: Comité Ético de Investigación Científica

CO<sub>2</sub> : Dióxido de Carbono

DTU: Tipificación de Unidades Discretas

EE.UU.: Estados Unidos de América

ELISA: Inmunoensayo enzimático

FDC: Fijación de Complemento

HAI: Hemaglutinación Indirecta

IC: Intervalo de Confianza

IFI: Inmunofluorescencia Indirecta

IFN- $\gamma$ : Interferón gamma

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IMC: Índice de Masa Corporal

INCOSUR: Iniciativa del Cono Sur para controlar y eliminar la enfermedad de Chagas

IPA: Iniciativa de los Países Andinos de control de la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad de Chagas

IPCA: Iniciativa de los Países de América Central para el control de la transmisión vectorial, transfusional y la atención médica de la enfermedad de Chagas

LA: Anticuerpos Líticos

MCC: Miocarditis Chagásica Crónica

MEPRA: Misión de Estudio de la Patología Regional Argentina

°N: grados Norte

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: *Odds Ratio*

ORa: *Odds Ratio* ajustado

ORc: *Odds Ratio* crudo

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RN: Recién Nacido

RN +: Recién Nacido positivo para la infección por *T. cruzi*

RN -: Recién Nacido negativo para la infección por *T. cruzi*

RPM: Rotura Prematura de Membranas

RPR: Reagina Plasmática Rápida

°S: grados Sur

SD: Desviación Estandar

SFA: Sufrimiento Fetal Agudo

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Humana

X

TcI: genotipo I de *T. cruzi*

TcII: genotipo II de *T. cruzi*

TcIII: genotipo III de *T. cruzi*

TcIV: genotipo IV de *T. cruzi*

TcV: genotipo V de *T. cruzi*

TcVI: genotipo VI de *T. cruzi*

TLR: Receptores Toll-like

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa

TORCH: Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simple y VIH

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana



## Listado de unidades

cm: centímetro

g: gramo

km<sup>2</sup>: kilómetros cuadrados

lpm: latidos por minuto

m: metro

mg/dl: miligramo/decilitro

mg/kg/día: miligramo/kilogramo de peso/día

mg: miligramo

ml: mililitro

mm: milímetro

mmol/l: milimol/litro

parásitos/ml: parásitos/mililitro

μL: microlitro

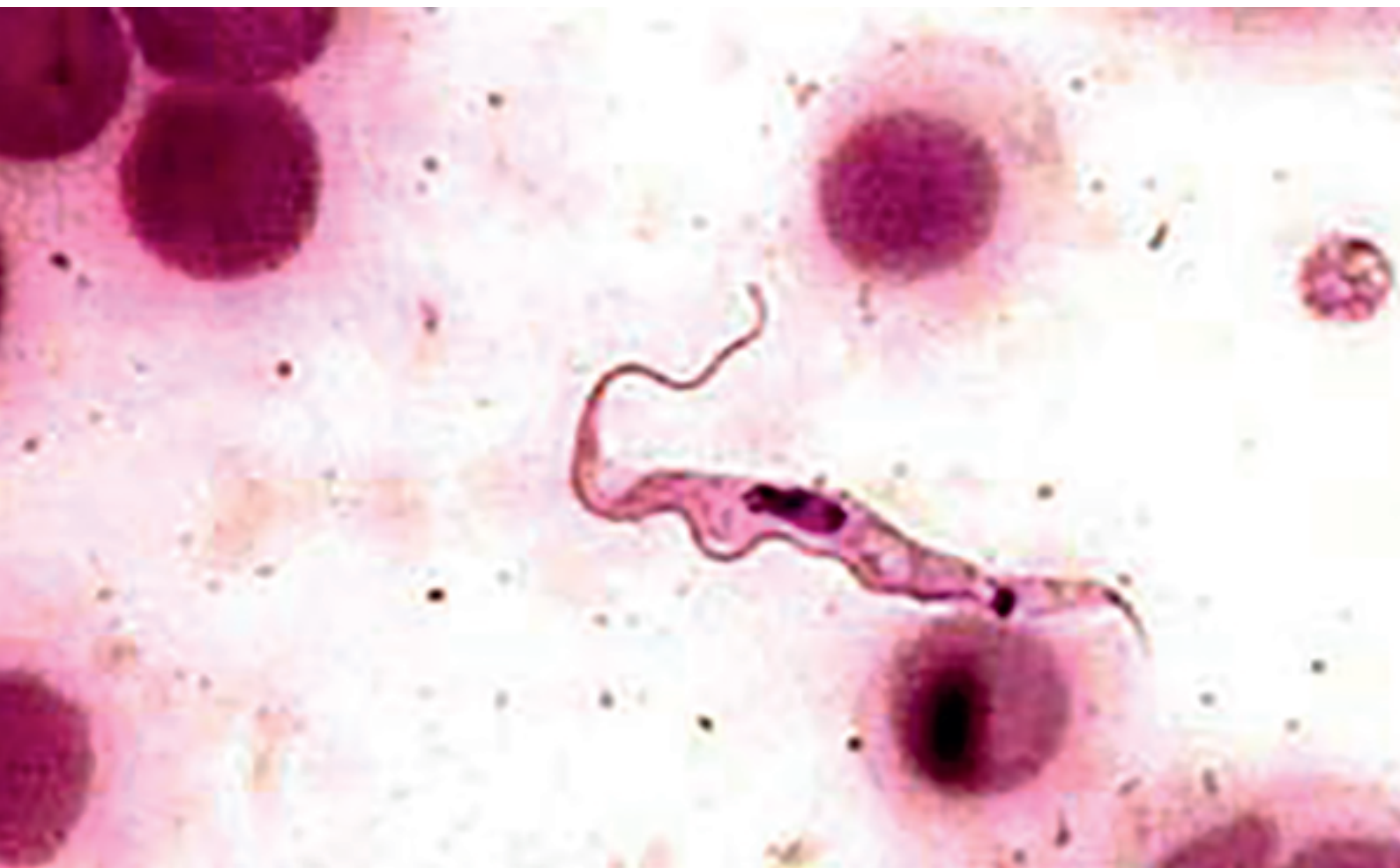
μm: micra







## 1. INTRODUCCIÓN





La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, en la actualidad se estima que afecta a 15 millones de personas en todo el mundo, se le atribuye más de 15.000 muertes cada año y es considerada la enfermedad parasitaria que afecta más social y económicamente en las Américas (Alonso-Vega et al., 2013).

Esta antropozoonosis endémica de América Latina, se extiende desde el sur de EE.UU. y México, en su límite norte, hasta Argentina y Chile por el sur. Cuando ya se han cumplido más de cien años de su descubrimiento por Carlos Chagas, esta enfermedad está sufriendo un notable cambio en su epidemiología. Las políticas de control realizadas en áreas endémicas han tenido como resultado una notable reducción de la transmisión, a la vez que se ha establecido un nuevo modelo urbano de transmisión para esta enfermedad que, tradicionalmente, se ha considerado íntimamente ligada al entorno rural y a la pobreza. La migración humana desde las zonas endémicas a los países desarrollados, por razones económicas o políticas, ha convertido a la enfermedad de Chagas en un problema de salud global (Rassi et al., 2010; Bern, 2015).

La enfermedad de Chagas, es considerada por la OMS como una de las “enfermedades olvidadas o desatendidas”, ya que afecta principalmente a las poblaciones más pobres y con un limitado acceso a los servicios de salud; especialmente aquellos que viven en áreas rurales remotas y en barrios marginales. Es una enfermedad relacionada con la pobreza que requiere un abordaje integral, impone un impacto negativo sobre la salud y el bienestar social y económico de los pueblos de las Américas (OPS, 2016).

La enfermedad de Chagas es un serio problema de salud pública en toda América Latina en general y en Bolivia en particular. Actualmente ocupa el cuarto lugar en importancia como causa de discapacidad, después de las enfermedades respiratorias, diarreicas y el sida, siendo una enfermedad que va ligada al subdesarrollo y a la falta de conocimientos de la población (Arteaga Vera and Ortega Almendras, 2010).

A partir del año 2000, el Gobierno de Bolivia, con crédito del Banco Interamericano de Desarrollo (BID) y el apoyo técnico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), estructura el Programa Nacional de Chagas y a nivel departamental los Programas Departamentales de Chagas, lo que conlleva de forma progresiva la intensificación de la eliminación del vector en las distintas zonas endémicas (“Informe Situacional de la Epidemiología y el Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia,” 2011).

Como resultado de la actividad realizada por estos programas, La Paz es el primer departamento que certifica la interrupción de la transmisión vectorial de *T. cruzi* por *Triatoma infestans* en Bolivia en el año 2011 (“Informe Situacional de la

Epidemiología y el Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia,” 2011). Posteriormente en 2013 le sigue el departamento de Potosí. Estas medidas han llevado a reducir considerablemente la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas, unido al mejor control en los bancos de sangre que ha reducido o prácticamente eliminado la transmisión transfusional.

Pese a lo anterior, la enfermedad de Chagas continúa siendo una prioridad sanitaria en Bolivia. 3.5 millones de personas que viven en las áreas endémicas están en riesgo de contraer esta enfermedad. Aproximadamente el 20% de la población boliviana está infectada con el *T. cruzi*, y de éstos el 25% presentan lesiones cardíacas. Por otra parte, debido a las migraciones de las áreas rurales a las ciudades, en zonas normalmente no endémicas, empieza a tener mayor relevancia el riesgo de transmisión congénita como causa de la progresión de la enfermedad (Arteaga Vera and Ortega Almendras, 2010).

La enfermedad de Chagas en Bolivia tiene los indicadores epidemiológicos básicos más elevados de América: la tasa de seroprevalencia en mujeres gestantes oscila de 17% a 81% y la incidencia de la transmisión vertical entre 5% a 6%, además de que los pocos estudios con los que se cuenta actualmente refieren altas tasas de Chagas congénito sintomático, a diferencia del resto de países de América donde las tasas de Chagas congénito sintomático son muy bajas (Mollinedo et al., 2005).

La infección congénita es actualmente una de las más importantes vías de transmisión del *T. cruzi* y, junto con la vía transfusional, la principal responsable de la urbanización de la enfermedad de Chagas y de su aparición en áreas alejadas de las zonas endémicas. Este doble fenómeno se produce por cuanto en Bolivia, al igual que muchos países endémicos, se logró la interrupción de la transmisión vectorial, o una importante disminución de la misma, pero aún persiste un alto número de mujeres infectadas en edad fértil y, por lo tanto, potenciales transmisoras de la infección a sus hijos (Pérez-Molina et al., 2012; Howard et al., 2014).

Teniendo en cuenta que, entre un 10% y un 30% de los casos infectados desarrollan, de 20 a 30 años tras la primoinfección, una infección crónica sintomática fundamentalmente en forma de patologías cardíacas y digestivas, y que esa edad corresponde a la edad más productiva de la vida, tendríamos como resultado una gran morbimortalidad en población productiva para la sociedad, además de ser un gasto considerable para la sanidad pública que puede ser prevenido mejorando la prevención de la transmisión congénita, ya que esta vía de transmisión puede llevarse a cabo tanto en áreas endémicas como no endémicas para la enfermedad de Chagas.

Clínicamente, los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la infección, benznidazol y nifurtimox, no presentan una respuesta satisfactoria (Rodríguez et al., 2016). El tratamiento precoz durante la fase aguda, sobre todo en niños, proporciona altas tasas de curación que alcanzan el 100% en los recién nacidos (Carlier et al., 2015). Sin embargo, la tasa de curación desciende al incrementar el periodo de tiempo transcurrido desde la infección y la eficacia del tratamiento en adultos es todavía objeto de debate, además de no poder ser administrado durante el embarazo por el riesgo de teratogenicidad.

La migración de población latinoamericana sobre todo en las últimas décadas, ha hecho posible ver casos actualmente en países privados de transmisión vectorial (Europa, Canadá, Japón, Australia) o con una transmisión vectorial a los humanos excepcional como en los EE.UU. (Norman and López-Vélez, 2014; Bern, 2015). La tendencia actual hacia la feminización de esta migración es relevante para un mayor riesgo de transmisión congénita en áreas no endémicas (Carlier and Truyens, 2017).

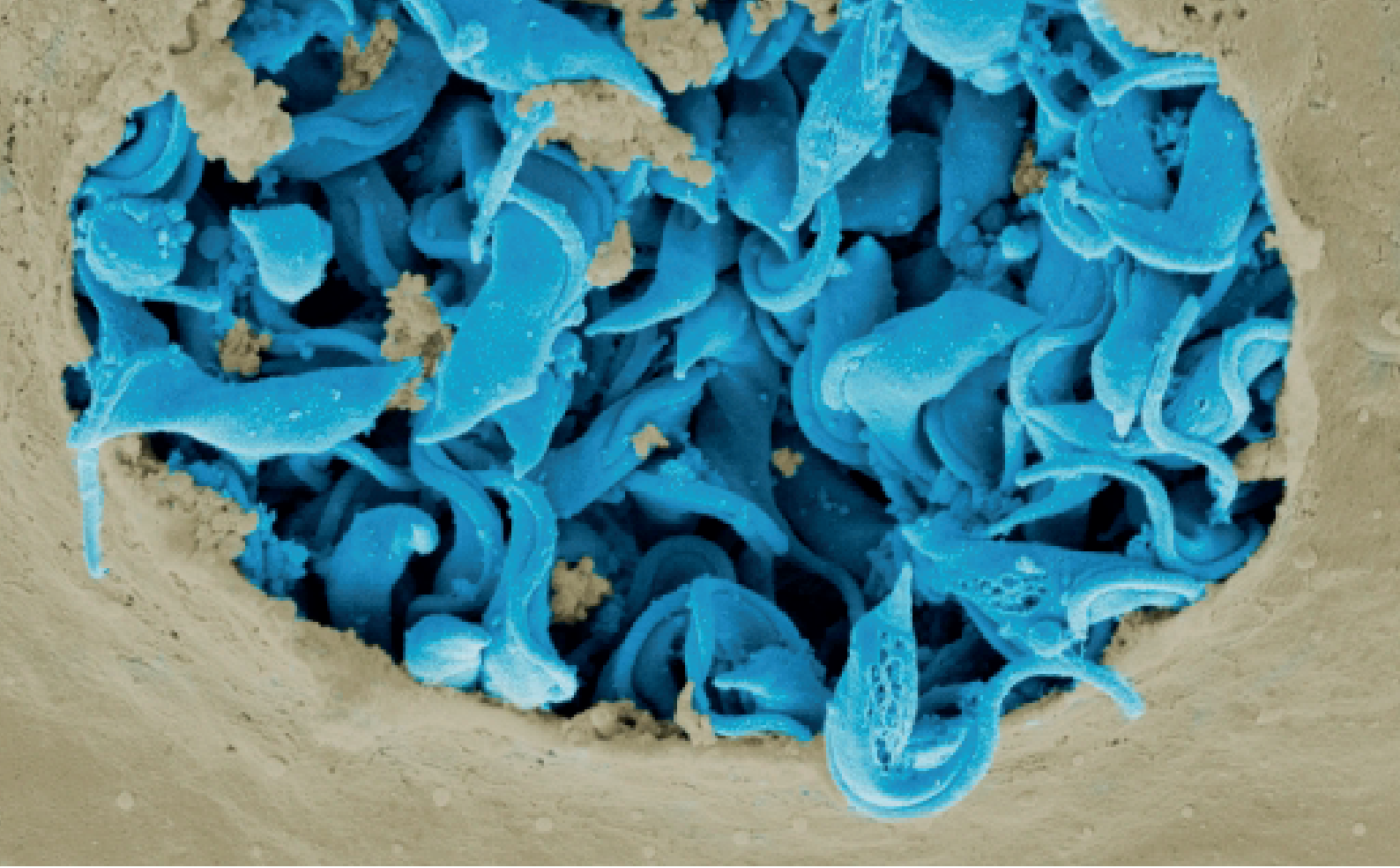
La transmisión materno-fetal del *T. cruzi* induce la infección congénita (del latín "cum" (con), y "genitus" (engendrado). Esto implica una "prenatal" (en el útero) o una "perinatal" (en el momento del nacimiento) transmisión de parásitos vivos que persisten después del nacimiento. Se excluye la transmisión "postnatal" de parásitos (principalmente a través de la leche materna mediante la lactancia) y la transmisión de parásitos muertos, el ADN del parásito, u otras moléculas liberadas por los parásitos en la madre y es probable que se encuentren en la sangre fetal (Carlier and Truyens, 2017).

Los términos "transmisión de madre a hijo" o "transmisión vertical" tienen una connotación más amplia que corresponde a la transmisión de una generación a la siguiente, incluyendo la transmisión prenatal, perinatal, así como la postnatal de parásitos vivos. El término "infección congénita con *T. cruzi*" se refiere a los casos asintomáticos, así como los sintomáticos de la infección, mientras que el término "enfermedad de Chagas congénita" se debe utilizar solamente para los casos sintomáticos, aunque a menudo, ambos términos se confunden (Carlier and Truyens, 2017).

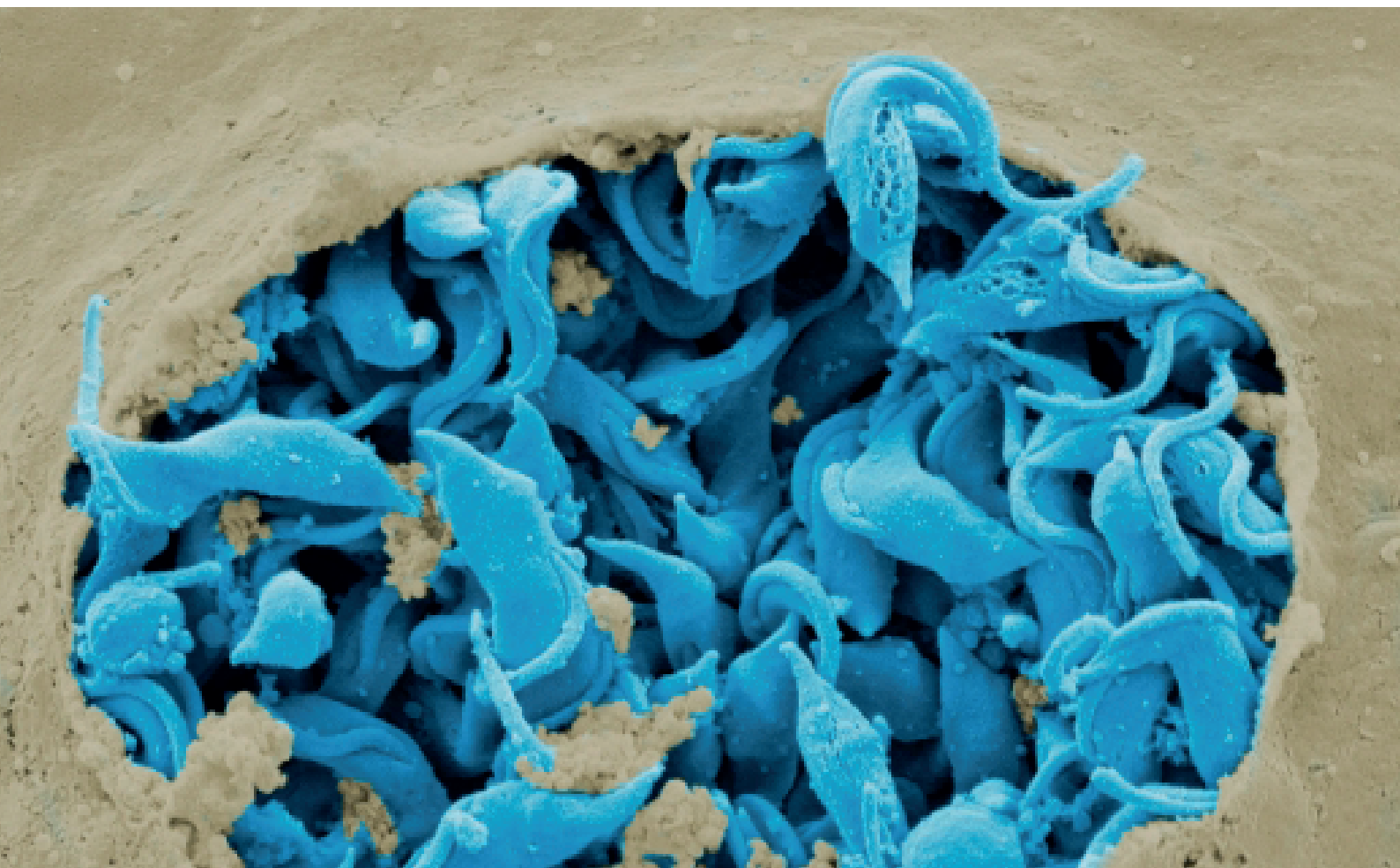
En resumen, la lucha contra los vectores de la enfermedad de Chagas, implementada en varios países donde la enfermedad es endémica, entre ellos Bolivia, y también los controles serológicos pretransfusionales, están influyendo para esta creciente importancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas congénita.

Por todo esto, debido al poco conocimiento que existe acerca de los factores asociados a este mecanismo de transmisión y a las numerosas preguntas sin respuesta a las que se

enfrenta la atención de la madre con enfermedad de Chagas, resulta oportuno realizar estudios para dar a conocer los posibles factores de riesgo que intervienen en la transmisión congénita de este parásito, y de esta forma mejorar los programas de prevención de la propagación de esta enfermedad, ya que conociendo mejor los factores asociados a su transmisión, podríamos ayudar a disminuir la incidencia de nuevos casos.



## 2. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: CONOCIMIENTOS PREVIOS







## 2.1. Antecedentes Históricos de la Enfermedad de Chagas

Existen antecedentes de que esta enfermedad está presente desde hace más de 9.000 años en el continente americano, pues se ha demostrado mediante PCR de fragmentos de ADN del kinetoplasto, la presencia de *T. cruzi* en momias disecadas de forma natural, encontradas en la costa y valle de la zona norte de Chile y sur del Perú (Aufderheide et al., 2004).

En 1907, el Doctor Carlos Ribeiro Justiniano Chagas, un joven investigador del Instituto Manginhos de Río de Janeiro, dirigido por el Doctor Oswaldo Cruz (de quien toma su nombre actual, "Instituto Oswaldo Cruz"), fue enviado a Lassance a combatir el paludismo entre los trabajadores que construían el ferrocarril de Bello Horizonte a Piraporá, en el estado de Minas Gerais. En el curso de una investigación casi rutinaria, explora si no habría otro insecto cuya picadura reprodujera el esquema del paludismo. El mejor candidato es un insecto llamado vulgarmente *barbeiro*, que habita en grandes cantidades en las precarias viviendas, y que de noche sale de sus escondites a alimentarse picando a sus moradores. Al estudiarlo encuentra en su intestino unos parásitos microscópicos alargados, que poseen una especie de aletas denominadas flagelos, como las que tienen las especies de *Trypanosoma*, pero que difería de cualquier especie conocida hasta el momento. Envía entonces ejemplares del insecto al Doctor Oswaldo Cruz quien corrobora el hallazgo, luego de estudiarlos exhaustivamente y de inocular el parásito primero a un mono, luego a cobayos, perros y conejos, para constatar que aparecen en gran número en su torrente sanguíneo, enfermándolos gravemente. Si esto era exacto, se encontraban en presencia de un nuevo agente parasitario que podía enfermar al hombre. Al interés científico se agregaba el interés sanitarista en elevar el estado de salud de la población que se encuentra en el origen de esta investigación. Ya en posesión de esta información, y pensando que podrían también infectar al hombre, Chagas estudia sistemáticamente la sangre de los individuos cuyos domicilios tenían insectos del tipo estudiado, con un resultado primeramente negativo, hasta que, al examinar una gota de sangre de una criatura gravemente enferma, descubre tripanosomas idénticos a los del insecto, y reitera a continuación el hallazgo en otros pobladores. Efectivamente, al igual que en el paludismo, el microorganismo se encontraba en el insecto, y después en la sangre de los hospedadores humanos. Tampoco se salvaban de ser parasitados los animales domésticos, y quizás silvestres. Años después Chagas piensa que una especie silvestre, el tatú, es el reservorio natural del *T. cruzi* (Lorenzano, 1996).

Es de hacer notar que toda la investigación hasta el momento se desenvuelve dentro del ámbito de la ciencia básica, el paso hacia la ciencia aplicada, que es la medicina, lo da Chagas cuando descubre una nueva enfermedad parasitaria, al establecer que unos síntomas y signos conocidos desde hacía tiempo como “*opilação*”, son debidos a la inoculación, circulación en la sangre y permanencia en los distintos tejidos del organismo humano de ese *Trypanosoma* al que se le da el nombre específico de *cruzi*.

Al hacerlo, invierte la secuencia habitual de las investigaciones, puesto que en vez de partir de una enfermedad que cursa con una clínica específica, para buscar a continuación el microorganismo que la causa, Chagas, por lo contrario, descubre un microorganismo, y se pregunta a qué enfermedad corresponde. Como la rutina científica para corroborar si es producida por el parásito pasa por constatar que si se inyecta a animales de experimentación con *Trypanosoma* encontrados en la sangre y en los órganos de los enfermos, éstos reproducen las lesiones y los síntomas que afectan a los seres humanos, Chagas inyecta con la sangre de una niña enferma a unas cobayas, que mueren a los pocos días, con parásitos en la sangre, los pulmones y otros órganos (Chagas, 1909a; 1909b). Chagas describe correctamente en 1911 las formas agudas y las crónicas de la enfermedad (Chagas, 1911).

En Brasil se utiliza el hecho de que quienes son portadores del parásito no presentan ningún signo de enfermedad crónica para negar toda la enfermedad, y sus detractores aprovecharon esta afirmación, para dirimir cuestiones políticas y de poder. Se identifica un periodo de falta de trabajo sobre esta enfermedad, cuando Chagas accede a la posición de director del Instituto Manguinhos a la muerte de Oswaldo Cruz en 1917, se aúnan con los intereses de políticos y terratenientes que impugnan la enfermedad para ocultar la realidad socioeconómica de la zona, con tal éxito que ésta comenzó a desaparecer de los textos, y fuera del pequeño grupo de investigadores del Instituto Oswaldo Cruz, nadie se ocupaba de su estudio.

Este médico que no sólo pretende eliminar insectos y enfermedades parasitarias, sino además muestra que gran parte de los males de la región surgen de la mala calidad de las viviendas, de la pobreza, de la miseria, e intentara desde sus argumentos médicos, remediar esta situación, es visto como un peligroso agitador por quienes confunden una política sanitaria que busca la salud pública con un ataque a un *status quo* que los beneficia.

Corresponde a la escuela argentina de enfermedades regionales rescatar la figura de Chagas, cuando Salvador Mazza comienza sus investigaciones a partir de 1926, y

encuentra en el norte argentino animales domésticos y silvestres parasitados con el *T. cruzi*, identifica al mismo tiempo casos de la enfermedad en humanos, y finalmente forma un grupo de colaboradores dedicados a su estudio. Romaña en 1934 encuentra los dos primeros casos de cardiopatía Chagásica crónica que publica la Misión de Estudio de la Patología Regional Argentina (MEPRA). Lentamente, la miocardiopatía Chagásica comienza a ser vista por los investigadores como una de las formas centrales en que se manifiesta la enfermedad. Aquí es donde comienza su reactualización. La enfermedad cardíaca crónica debida al Chagas deviene una de sus manifestaciones centrales en la consideración de los médicos de la época, y por sí sola justifica la relevancia de la parasitosis. Cuando esto ocurre, se ha dado un punto final a la controversia, demostrando que la parasitosis no es inofensiva, sino que provoca lesiones crónicas e irreversibles en el hombre (Lorenzano, 1996).

Corresponde a Carlos Chagas la primera referencia a la posibilidad de la transmisión congénita, al encontrar al *T. cruzi*, en el examen directo de una lactante de 2 meses de edad de madre con tripanosomiasis americana, y autopsias de dos recién nacidos que fallecieron a los 8 días con crisis convulsivas (Chagas, 1911).

Más tarde, Dao (1949) en Venezuela, Jorg (1953) en Argentina, Howard (1957) en Chile y Bittencourt and Rezende (1959) en Brasil, todos describen los primeros casos en sus respectivos países. La transmisión congénita de la enfermedad de Chagas también se ha reportado en otros países endémicos como Uruguay, Paraguay, Colombia, Guatemala, Honduras y México. Desde entonces, numerosos artículos han sido publicados en relación con la enfermedad de Chagas congénita: estudios epidemiológicos y clínicos, y evaluación de diferentes métodos de diagnóstico (Romero-Davalos, 1979).

En la década de los 70, Bittencourt en Brasil, realizó diversos estudios anatómicos patológicos, encontrando la presencia en diversos tejidos de nidos de amastigotes de *T. cruzi*, sobre todo en las vellosidades coriónicas y en la placa coriónica, y con menor frecuencia en las membranas fetales (Bittencourt and Barbosa, 1972; Bittencourt, 1975; 1976).

En Bolivia fue Chapuis, tras cuatro años y medio de estadía en el hospital pediátrico de Cochabamba (1969-1973), describe 46 casos en lactantes menores. Posteriormente, Recacoechea en Santa Cruz (1977-1979), encontrando 311 niños (0 a 23 meses), 37 de estos eran positivos para la infección por *T. cruzi* (Romero-Davalos, 1979; Recacoechea et al., 1979).

Azogue et al. (1981) describen una tasa de transmisión del 8% en la maternidad "Percy Boland Rodriguez" de Santa Cruz de la Sierra. Los mismos autores han publicado varios artículos de estudios realizados en los años 80, en el que se ponen de relieve la importancia de la detección de Chagas congénita en las zonas donde se controla el vector. También recomiendan el tratamiento de las mujeres en edad fértil, describen la hepatoesplenomegalia como el signo más común en los recién nacidos y utilizan la técnica de Strout en la sangre del cordón umbilical como una técnica de diagnóstico sensible y menos costosa (Alonso-Vega et al., 2013).

Entre 1991 y 1994, el programa de control de Chagas del Departamento Nacional de Salud de Bolivia, detectó una seroprevalencia materna del 27,6% y una tasa de transmisión materno-fetal del 4,9% (Alonso-Vega et al., 2013).

Tras la implementación de un programa nacional de control de Chagas congénito en Bolivia, de junio del 2004 a diciembre del 2009, implementado en 49 de los 168 municipios ubicados en zonas endémicas (valles mesotérmicos andinos, zonas tropicales, bosque seco del Chaco y el altiplano), el 29% de todos los municipios de las zonas endémicas fueron cubiertos y se estableció que la tasa de transmisión materno-fetal fue en promedio de 2,6% (Alonso-Vega et al., 2013).

## 2.2. Biología del parásito

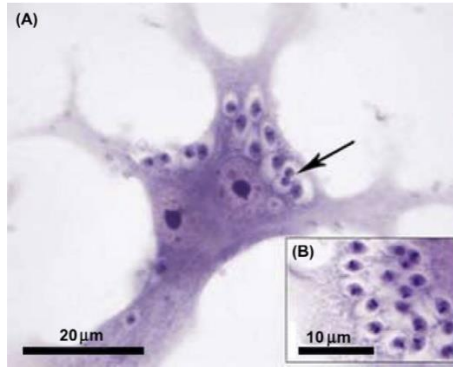
*T. cruzi*, el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, es un flagelado del orden Kinetoplastida, familia Tripanosomatidae, que se caracteriza por la presencia de un flagelo y una sola mitocondria en la que está situado el kinetoplasto, un orgánulo especializado que contiene ADN (de Lana and de Menezes Machado, 2017).

*T. cruzi* pasa por tres etapas evolutivas morfológica y fisiológicamente distintas durante su ciclo, que se identifica por la posición relativa del kinetoplasto en relación con el núcleo de la célula y la aparición del flagelo. Todas estas formas evolutivas se pueden identificar en la microscopía con preparaciones teñidas con Giemsa (Figuras 2.1 a 2.3).

Estos cambios morfológicos y fisiológicos en el parásito, son necesarios para poder adaptarse a las diferentes condiciones de los hospedadores, ya sea a nivel intracelular, en el torrente circulatorio del mamífero o el intestino del triatoma.

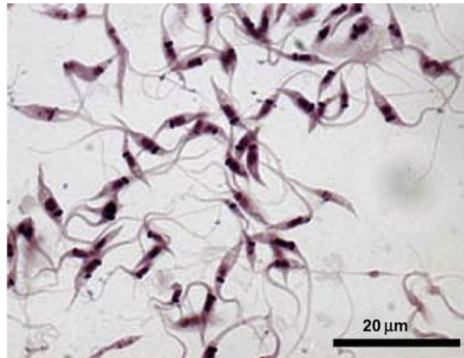
- **Amastigotes:** Son etapas intracelulares redondas en las células de mamíferos, mostrando en el microscopio electrónico un breve flagelo poco visible que no está libre

del cuerpo de la célula. Estas formas se multiplican por fisión binaria longitudinal. Esta etapa se puede reproducir en cultivo celular de diferentes tipos de células de mamíferos; estas formas miden aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  de longitud y 2  $\mu\text{m}$  de diámetro y son las formas infectantes para los mamíferos.



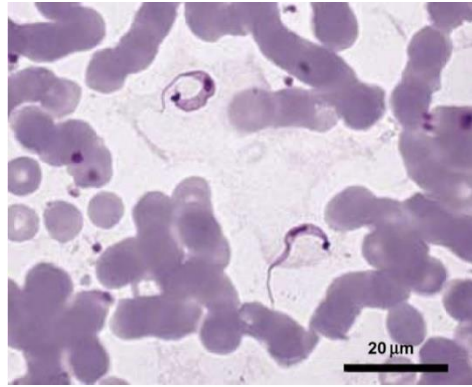
**Figura 2.1.** Forma amastigote en cultivo de células teñidas con Giemsa (Carvalho, 2010).

- **Epimastigotes:** Tiene de 20-40  $\mu\text{m}$  de largo y están presentes en el tracto intestinal y la orina del insecto vector, donde se multiplican por fisión binaria longitudinal y presenta un flagelo libre, que se origina en la posición anterior del núcleo. Esta etapa puede ser reproducida en los medios de cultivo líquidos y no es infectante para los mamíferos.



**Figura 2.2.** Formas epimastigotes en cultivo axénico (Carvalho, 2010).

- **Tripomastigotes:** Presentan un gran flagelo libre que se origina después del núcleo. Esta etapa es la más importante, clásicamente conocido como formas infectantes, presentes en la sangre de mamíferos hospedadores y es capaz de infectar a los triatomíneos durante la succión de sangre. Esta etapa también está presente en las heces y la orina de los triatomíneos (llamados tripomastigotes metacíclicos), donde se elimina durante la alimentación sanguínea en la piel o la mucosa de la fuente de alimentación. Se originan de las formas epimastigotes por un proceso de metaciclogénesis, durante la fase estacionaria del crecimiento en cultivos axénicos o de amastigotes de cultivo celular. Estas formas no se pueden multiplicar (de Lana and de Menezes Machado, 2017).



**Figura 2.3.** Formas tripomastigotes de sangre teñida con Giemsa, muestra diferentes aspectos morfológicos (Carvalho, 2010).

*T. cruzi* se multiplica en el hospedador mamífero de manera discontinua en la forma de amastigote y completa su desarrollo en el intestino posterior del vector, transformándose en tripomastigote (forma infectiva) que saldrá con las heces. Así, cuando un triatomino infectado pica a un ser humano o a otros mamíferos puede transmitirle la infección a través de sus heces, ya que a la vez que se alimenta de sangre, el triatoma defeca.

Después de la picadura, el hospedador experimenta sensación de escozor y con el efecto mecánico de roce, el parásito penetra por la piel a través de la pequeña lesión dejada por la picadura o por alguna otra herida. Si la picadura ocurrió en el rostro cerca de los ojos o labios, *T. cruzi* penetra a través de las membranas mucosas, observándose horas después un fuerte edema (signo de Romaña).

Al ingresar en el organismo, el tripomastigote es fagocitado por los macrófagos en cuyo citoplasma se transforma en amastigote y se divide por fisión binaria. A los 5 días vuelve de nuevo al estadio de tripomastigote, se rompe la célula y se distribuye por el organismo a través de la circulación sanguínea y linfática, penetrando en las células de los tejidos por los que tiene especial tropismo (tejido miocárdico y tubo digestivo principalmente), donde se transforma de nuevo en amastigote (Pérez de Ayala, 2011).

Periódicamente estos amastigotes intracelulares pasan al estadio de tripomastigotes y se liberan a la sangre, momento en el que pueden ser ingeridos por otro insecto vector no infectado. En el interior del vector pasan a la porción media del tubo digestivo donde se diferencian a epimastigotes (forma de reproducción asexual en el vector), se multiplican por fisión binaria y migran a la porción final del tubo digestivo, quedando anclados a la pared por su flagelo, donde se transforman de nuevo a tripomastigotes metacíclicos y salen con las heces la próxima vez que el insecto se alimenta, infectando a otro ser humano y cerrando así el ciclo.





por la comunidad científica reconocer formalmente dos grupos principales que se correspondían con los zimodemas originales; éstos fueron llamados TcI y TcII. Los estudios moleculares junto con un sistema de tipificación de cinco unidades discretas (DTU) fue establecida para representar la diversidad dentro de TcII, éstos fueron llamados TcIIa-e (Brisse et al., 2001). Más recientemente, la comunidad científica ha designado de nuevo las seis cepas como TcI-VI (Zingales et al., 2009).

Las cepas parecen diferir en términos de patogenicidad y de respuesta al tratamiento. Tanto TcI y TcII-IV están asociados con lesiones cardíacas en las infecciones humanas, pero parece que sólo TcII, TcV, y TcIV también están asociados con lesiones del tracto digestivo. En general, las TcI se considera que son menos patógenas, con parasitemias inferiores y presentan los casos más crónicos/asintomáticos en comparación con Chagas causadas por TcII, TcV, y TcVI en Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. TcI es casi la única forma que se encuentra en las infecciones humanas al norte de la región amazónica. Por otra parte, existe una división general observada de los subtipos de TcII entre los ciclos de transmisión selvática y doméstica; la enfermedad humana está asociada con TcII, mientras que TcV rara vez se asocia con los hospedadores selváticos, y TcIII y TcIV son predominantemente selváticos (Guhl, 2017).

#### **2.4. Distribución geográfica del vector**

El *T. cruzi* es transmitido por insectos hematófagos, triatominos del orden de los hemípteros, conocidos también como chinches besadoras, dada su tendencia a picar en los labios y en la cara.

A inicios del siglo XIX, Charles Darwin hizo uno de los primeros informes de la existencia de triatominos en América en su diario de notas comúnmente conocido como “El viaje del Beagle” (The Voyage of the Beagle). Existe una considerable especulación médica sobre la posibilidad de que el contacto que Darwin tuvo con los triatominos en Argentina haya estado relacionado con sus posteriores recaídas en una enfermedad de larga duración (Bernstein, 1984; Rassi et al., 2010).

La transmisión endémica de la enfermedad de Chagas en humanos y hospedadores silvestres se limita a las Américas y corresponde en gran medida con la distribución de los triatominos, aproximadamente desde las latitudes 42 °N a 46 °S (es decir, desde la mitad de los EE.UU., a la Patagonia). Los triatominos constituyen una subfamilia de insectos perteneciente a la familia Reduviidae del orden Hemiptera, conocidos a través de diversos

nombres en diferentes regiones: vinchuca (desde Ecuador hasta la patagonia), chipo (Venezuela), pito (Colombia), chirimacha (Perú) y barbeiro (Brasil). Los Triatominae comprenden unas 150 especies. Esta diversidad se clasifica en seis familias y 19 géneros (Mas-Coma and Bargues, 2009; Guhl, 2017).

Es importante destacar que el principal factor que limita la enfermedad de Chagas para las Américas es la misma razón que la tripanosomiasis africana se limita a África, los vectores son endémicos exclusivamente a sus respectivos continentes. Esto es especialmente cierto para las moscas tsé-tsé, pero no del todo estricto en el caso de los triatominos. Siete especies endémicas de *Triatoma* se han informado en el sureste de Asia, y un género (*Linshcosteus*) es endémica de la India. Ninguna de estas especies endémicas de triatominos asiáticos se ha notificado que tengan contacto cercano con las poblaciones humanas (Guhl, 2017).

La mayor parte de las 150 especies de Triatominae ocupan ecotopos silvestres en asociación con sus respectivos hospedadores vertebrados. Los ejemplos incluyen coronas de palma, nidos de aves, casas de campo de zarigüeyas, pilas de rocas, árboles huecos, nidos de roedores, y las cuevas de murciélagos. En la mayoría de los casos las especies de triatominos están exquisitamente adaptados a sus ecotopos con poca capacidad de invadir las viviendas humanas. Por lo tanto, por suerte o por desgracia, sólo hay unas 10-15 especies de triatominos que muestran tendencias antropofílicas y están implicadas regularmente en la transmisión de enfermedades.

Históricamente el vector principal de la región fue *T. infestans*. Sin embargo, con el eminente éxito del programa del Cono Sur, habiendo eliminado efectivamente *T. infestans* de Chile y Uruguay, y en gran parte de Brasil y de Argentina, su importancia como vector se ha reducido significativamente. Se ha demostrado que el centro de radiación para la especie está en Bolivia (Bargues et al., 2000, 2006).

El área conocida de dispersión del principal vector (*T. infestans*) de la enfermedad de Chagas en Bolivia, cubre aproximadamente el 60% del territorio, en zonas geográficas comprendidas entre los 300 y 3000 metros sobre el nivel del mar, ocupando casi toda la superficie territorial de los departamentos de Tarija, Chuquisaca, y parcialmente Cochabamba, Santa Cruz, Potosí y La Paz ("Informe Situacional de la Epidemiología y el Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia," 2011).

Bolivia se encuentra en el corazón de América del Sur, con una superficie de 1.098.581 km<sup>2</sup> (OPS, 2012). Entre sus zonas geográficas destacan tres que tienen mayor dominio, éstas son:

- Zona Andina: con una extensión territorial de 274.645 km<sup>2</sup>, ocupando un 25% del territorio nacional. En esta zona sobresale la Cordillera Occidental o Volcánica y la Cordillera Oriental donde se establece la meseta Altiplánica próximo a los 3.555 metros sobre el nivel del mar.

- Zona Sub-andina: posee una extensión territorial de unos 175.772 km<sup>2</sup>, abarcando un 16% del territorio nacional, es una zona con tierra fértiles. Se ubica en el centro del país con una altura entre 1.000 a 3.000 metros sobre el nivel del mar.

- Zona de los llanos: con una extensión territorial de 659.149 km<sup>2</sup>, ocupando el 64% del territorio nacional. Localizada a orillas de la Cordillera Oriental en el extremo nororiente.



Figura 2. 5. Mapa geopolítico de Bolivia (Disponible en <http://www.lib.utexas.edu/maps/bolivia.html>).

Bolivia emitió en 2006 la Ley de Chagas Nº 3374, la cual derivó en acciones de control vectorial en los 168 municipios donde era endémica. En 2007 se logró reducir los índices de infestación por *T. infestans* de 55% a una cifra residual de 3,2% como promedio nacional. El departamento de La Paz ha bajado el índice de infestación en el intra y peridomicilio de 45,4% y 46% (respectivamente) en 2003 a 0,4% y 0,9% en 2010. En junio de 2011 la Comisión Internacional de Evaluación de Enfermedad de Chagas declaró la interrupción de la transmisión vectorial de *T. cruzi* y *T. infestans* en el departamento de La Paz y en 2013 en el departamento de Potosí (OPS, 2012).

## **2.5. Transmisión: Definición y vías**

### **2.5.1. Transmisión vectorial**

La enfermedad de Chagas se transmite comúnmente por los vectores triatomíneos succionadores de sangre que viven en viviendas residenciales (vectores domésticos) en estrecho contacto con los seres humanos. De hecho, las principales intervenciones para reducir la transmisión, se enfocan en la eliminación de vectores que viven en viviendas. En general, la transmisión se produce durante la noche cuando los insectos son más activos, momento en el cual se alimentan de sangre cuando los seres humanos se encuentran durmiendo. El parásito se transmite durante este contacto, pero la forma infectante (flagelados) se encuentra en las heces del insecto en lugar de las glándulas salivales como en la mayoría de los otros artrópodos vectores. Los parásitos se concentran en el bulbo rectal de la parte terminal del tubo digestivo del insecto, y durante la succión de sangre o poco después, los insectos defecan y depositan las heces infectadas en la piel o cerca de la mucosa. La picadura produce una abrasión de la piel que permite que el parásito se introduzca debajo de la piel. Esta transmisión es compleja, y todos los pasos no se conocen bien. Su carga depende de muchos factores, entre ellos los que promueven el contacto vector-humano y las que permiten al parásito entrar en su hospedador.

El primer paso es el contacto entre el vector y el mamífero. El calor, el dióxido de carbono, y los olores podrían ser señales y señuelos que dirigen a los insectos. *Triatoma dimidiata* y *Rhodnius prolixus* son los principales vectores de la enfermedad de Chagas en América Central y del Sur, y en las pruebas experimentales, estos vectores se sienten más atraídos por el calor o CO<sub>2</sub> solo, que por otros productos químicos (Milne et al., 2009). En los experimentos en los que fue imitado la respiración de un hospedador por pulsos de CO<sub>2</sub> y donde fue dado un flujo continuo de CO<sub>2</sub>, *T. infestans*, el principal vector en el Cono Sur,

se sintió atraído. En 2002, se especuló que *T. infestans* podría poseer termorreceptores como en otros animales e insectos, que le ayudaría en la caza y la alimentación (Campbell et al., 2002).

La duración de la succión de sangre de triatominos es largo debido a que el insecto debe obtener una gran cantidad de sangre. Es importante que el mamífero no reaccione de una manera agresiva debido al dolor causado por la picadura. El número de propiedades biológicas de la saliva de los triatominos son similares a la de otros artrópodos y ayudan al vector a obtener su comida al tiempo que facilita la transmisión de los agentes patógenos. Por lo tanto, la saliva contiene factores anestésicos, anticoagulantes y vasodilatadores que facilitan la ingesta de sangre (Santos et al., 2007).

Los parásitos contenidos en las heces pueden penetrar en las células de la piel a través de la abrasión hecha por la picadura. De hecho, la piel intacta es una barrera efectiva contra *T. cruzi*, pero muy pequeñas abrasiones de la piel (por ejemplo, las provocadas por raspado) podrían permitir al parásito entrar. En los ensayos experimentales en ratones, sobre la ruta natural de la infección a través de la piel, la invasión real de las células fue muy rápida (Schuster and Schaub, 2000).

La infección humana requiere de la multiplicación del parásito, que se produce sólo en las células del hospedador. De hecho, *T. cruzi* invade una amplia variedad de células de los vertebrados por endocitosis, incluyendo las células fagocíticas, utilizando un mecanismo distinto de la fagocitosis (De Araujo-Jorge et al., 1992). Hay muchos mecanismos de reconocimiento entre las células de parásitos y las de destino, y *T. cruzi* se ha adaptado para invadir una amplia variedad de células especializadas (Stafford et al., 2002).

Según el hábitat preferido del insecto, se distinguen tres ciclos de transmisión de *T. cruzi* en los que interviene el vector:

- **Ciclo doméstico:** La estructura de las casas rurales o peri-urbanas las hace especialmente vulnerables: las paredes de adobe, los techos de paja y las grietas ofrecen un hábitat ideal para la domiciliación de estos insectos.

Además, la estrecha asociación presente entre los habitantes de estas casas y los animales domésticos constituye una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, por lo que se alcanzan grandes densidades del vector en el interior de estas viviendas. *T. infestans* es el principal vector domiciliado en los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay). *R. prolixus* y *T. dimidiata* en

los países andinos y centroamericanos y *T. barberi* en México (Pérez de Ayala, 2011).

A diferencia de otras enfermedades transmitidas por vectores, la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas se produce casi exclusivamente en el hogar, ya que se refiere a vectores que viven en el hogar o vectores que de vez en cuando entran en la casa. Históricamente, las zonas en las que se encontró la enfermedad de Chagas se asociaron rápidamente con la presencia de triatomínicos domiciliados. Varios estudios han demostrado esta asociación. Por ejemplo, en el nortño estado de Goiás (Brasil), se encontró triatomínicos en las viviendas o evidencia de la presencia de triatomínicos que se correlacionaba estadísticamente con la seropositividad en niños (de Andrade et al., 1995). Del mismo modo, en una zona de Argentina donde *T. infestans* es endémico, hubo una alta correlación entre un indicador de riesgo entomológico (el riesgo numérico de picaduras por humanos) y la seroprevalencia en niños (Catalá et al., 2004).

Por otra parte, la idea tradicional de la transmisión vectorial es que la transmisión se lleva a cabo en las zonas rurales donde el hábitat es más favorable a la infestación por insectos, pero en realidad, las zonas urbanas no están libres de riesgo. La enfermedad de Chagas también debe considerarse un problema de salud urbano en Cochabamba, Bolivia, donde un estudio reciente encontró que la transmisión vectorial persiste en las zonas periurbanas (Medrano-Mercado et al., 2008). En la ciudad de Arequipa, Perú, los científicos están preocupados por la posible aparición de transmisión en las zonas periurbanas debido a la infestación de viviendas por *T. infestans* (Levy et al., 2006). Más sorprendente ha sido el descubrimiento de una gran colonia de *T. infestans* en una granja de gallinas para la producción de huevos en un barrio urbano del Gran Buenos Aires (Gajate et al., 2001). *T. infestans* fue encontrado también en apartamentos en un barrio urbano de la ciudad capital de la provincia de San Juan, Argentina. Su aparición se relacionó con la proximidad de las zonas de viviendas pobres, y la dispersión por vuelo en esta área se asume como mecanismo principal de infestación (Vallvé et al., 1996).

El número de picaduras infectivas que reciba una persona dependerá de la densidad vectorial existente en su domicilio, así como del número de animales y de habitantes que vivan en ella y de otros muchos factores. La probabilidad de adquirir la infección después de una picadura de un triatomino tras un análisis probabilístico realizado en Santiago del Estero en Argentina, demostró que la

probabilidad de transmisión es muy baja, es decir, que el vector es muy ineficiente (Rabinovich et al., 1990).

- **Ciclo peri-doméstico:** Sirve de nexo entre el ciclo doméstico y el selvático. En él intervienen gran variedad de mamíferos (roedores, marsupiales, perros) que entran y salen libremente de las viviendas, y triatominos selváticos que son atraídos a las casas por la luz y el alimento, como *T. dimidiata*.

- **Ciclo selvático:** Intervienen triatominos selváticos que infectan a numerosas especies y subespecies de mamíferos salvajes, terrestres o arbóreos. Algunos de los más frecuentes son: *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis* y *Triatoma pseudomaculata* en Brasil, *Rhodnius pallescens* en Colombia y Panamá o *Triatoma pallidipennis* en México. En este ciclo selvático, los mamíferos pueden adquirir la infección también al ingerir triatominos infectados.

### 2.5.2. Transmisión congénita

La transmisión congénita de *T. cruzi*, en contraste con la toxoplasmosis, puede ocurrir tanto en la fase aguda como en la fase crónica de la infección materna y puede repetirse en cada embarazo y durante todo el período fértil de la vida de una mujer (la mayoría de los casos de infección congénita se derivan de las madres con infección crónica, después de haber sido infectados por insectos vectores desde la infancia por residir en zonas endémicas de América Latina). Además, la transmisión transgeneracional (vertical) de parásitos pueden ocurrir de una madre infectada a su hija, que a su vez transmite los parásitos a sus propios hijos, etc. Todos estos elementos pueden contribuir a la agrupación familiar de los casos congénitos observados en hermanos, de las distintas series de casos congénitos (Freilij and Altcheh, 1995; Schenone et al., 2001). Tales características epidemiológicas específicas para la infección por *T. cruzi* sugieren un riesgo particularmente a largo plazo, de la transmisión de la madre a su descendencia, a través del grupo de mujeres embarazadas infectadas actualmente en áreas endémicas, así como en no endémicas. Esto señala a la infección congénita por *T. cruzi* como un importante problema de salud pública que se puede extender fácilmente en el espacio (a través de las migraciones) y el tiempo (por las razones mencionadas anteriormente).

La observación de que un pequeño grupo de madres infectadas transmiten parásitos a sus fetos, mientras que la mayoría de ellas no lo hacen, plantea la cuestión de la capacidad de

la placenta para contener la transmisión del parásito, así como la ruta y factores que controlan dicha transmisión.

Estudios recientes han demostrado que miembros de la familia de receptores Toll-like (TLR), incluyendo TLR2 y TLR4 reconocen patrones moleculares asociados a patógenos del *T. cruzi*, se expresan en el trofoblasto y el sincitiotrofoblasto, además de los fibroblastos subyacentes, células fagocíticas de Hofbauer (macrófagos), y células endoteliales (Tarleton, 2007). Estos mecanismos efectores de la inmunidad innata activados en la placenta podrían reducir la parasitemia en el espacio intervelloso, y limitar o impedir la transmisión materna de los parásitos al feto. Estudios in vitro sostienen esta posibilidad que muestra la baja tasa de multiplicación de parásitos en vellosidades explantadas que se incubaron con *T. cruzi* (Luján et al., 2004), la muerte de los parásitos producidas por el óxido nítrico en la placenta (Triquell et al., 2009), y el papel de la inhibición de las subfracciones de la placenta sobre la infectividad del tripomastigote (Frank et al., 2000). El informe de casos con inflamación de la placenta sin infección congénita posterior también argumentan a favor de la eficacia potencial de tal control de la infección por la respuesta inmune innata de la placenta (Bittencourt, 1975, 1992).

La infección materna también puede estar asociada con una inflamación de la placenta mucho más pronunciada (placentitis), teniendo efectos patológicos en lugar de protectores. La intensa producción de citoquinas tales como el TNF- $\alpha$  puede tener efecto abortivo, mientras que, a niveles más bajos y asociado a otros factores, se puede inducir la apoptosis en células de la placenta, y finalmente, una ruptura de la barrera trofoblástica que facilite la infección fetal. Los análisis histopatológicos de placentas de abortos, mortinatos o nacimientos prematuros (que mueren en el período neonatal), obtenidas de mujeres brasileñas infectadas con *T. cruzi*, mostraron importantes villitis con grandes áreas de destrucción y necrosis del trofoblasto (Carlier and Truyens, 2017).

Sin embargo, la inflamación severa de las vellosidades es mucho menos marcada o no se observa en placentas de recién nacidos vivos con infección congénita, en el que la necrosis y lisis asociada con la infiltración de neutrófilos y linfocitos se detectan con mayor frecuencia en la placa coriónica (corionitis/corioamnionitis) y el cordón umbilical (funisitis). Tales lesiones de las membranas que rodean al feto, pueden inducir su fragilización y su rotura prematura, que se observa con frecuencia en los casos de infección congénita con *T. cruzi*. Los *T. cruzi* asociados a placentitis ligera o focalizada, no parece reducir la transferencia de anticuerpos protectores de la madre al feto (Carlier and Truyens, 2017).



Las vías de transmisión materno-fetal del *T. cruzi* son:

- **Vía hematógena transplacentaria:** La vía transplacentaria es el modo obligatorio para la transmisión del *T. cruzi* presente en la sangre materna que baña el espacio intervelloso de la placenta. Tal ruta requiere parásitos que atraviesen la barrera trofoblástica (primera línea de defensa de la placenta) u otros tejidos de la placenta privadas de defensas trofoblásticas, antes de cruzar tejidos mesenquimales (segunda línea de defensa de la placenta) y finalmente, el acceso a los vasos fetales incrustados en tal tejido mesenquimal (Figura 2.6) (Carlier and Truyens, 2017).

El análisis histopatológico de la placenta (de los casos congénitos) que presentan intensa villitis asociada a *T. cruzi*, mostraron parásitos en trofoblasto veloso, así como amastigotes en células del estroma de las vellosidades. Sin embargo, en otros estudios realizados en Brasil, Argentina y Bolivia, también en placentas de los casos congénitos, la villitis importante era infrecuente y los parásitos no estaban o apenas eran identificados en el trofoblasto (Hoff et al., 1978; Moya et al., 1979; Azogue et al., 1985; Carlier, 2005). Esto sugiere que el trofoblasto es más probablemente y con más frecuencia una barrera potencial para el *T. cruzi*, y que la transmisión de los fetos, cuando se produce, tiene que tomar rutas alternativas a la transplacentaria.

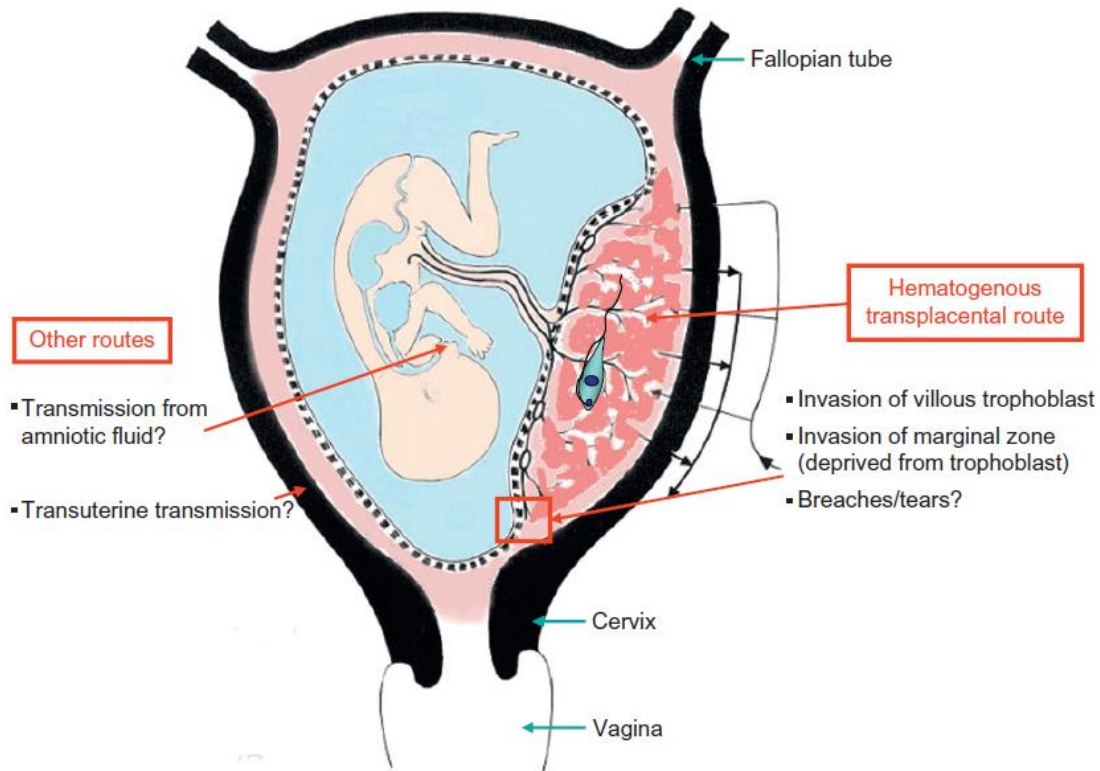
Ciertas observaciones sugieren altamente que los parásitos presentes en el espacio intervelloso han encontrado un camino a través de tejidos de la placenta privados de defensas trofoblásticas. *T. cruzi* puede infectar y replicarse fácilmente en las células musculares y epiteliales de la zona marginal de la placenta que une las membranas con las placas coriónicas, facilitando así mismo su invasión (Nanaev et al., 2000).

Las rupturas/brechas placentarias también podrían facilitar la transmisión congénita de *T. cruzi* de la sangre materna, escapando de las defensas trofoblásticas. Tales fisuras pueden resultar del daño inducido por fuertes respuestas inflamatorias placentarias, y también aparecen de forma natural cerca del término del embarazo, especialmente durante el parto (daños mediados por la contracción). Dicho mecanismo de transmisión puede ser relevante para la transmisión de tripomastigotes libres, así como células infectadas de amastigotes, ya que esta ruta se utiliza actualmente para la transmisión de los leucocitos infectados por el VIH (Biggar et al., 2008).

Los parásitos que han cruzado la barrera trofoblástica u otros tejidos placentarios, se encuentran en los tejidos coriónicos/estromales de las vellosidades y/o la placa

coriónica, aquellos tripomastigotes que no han sido destruidos por las células fagocíticas mesenquimales pueden someterse a nuevos ciclos de multiplicación dentro de tales células, liberando nuevos parásitos móviles. Estos últimos son susceptibles a la infección secuencial de otras células, finalmente infectan miocitos y células endoteliales que recubren los vasos fetales incrustados en el corion vellosos, placa coriónica, o del cordón umbilical, y de esta forma tienen acceso a la circulación fetal (Carlier, 2005).

- **Otras vías posibles de transmisión materno-fetal:** Otro modo posible de transmisión de la madre al feto podría ser a través de parásitos liberados en el líquido amniótico por las células amnióticas. De hecho, resultado de la presencia de parásitos en la placa coriónica y membranas, es una infección secundaria de la capa contigua de células amnióticas (corioamnionitis) (Carlier, 2005). Los parásitos liberados en el líquido amniótico pueden contaminar los fetos por vía oral o pulmonar, o finalmente, por la penetración de la piel ya que los fetos se bañan en el líquido amniótico y continuamente lo absorben. Las infecciones pulmonares y de la piel con *T. cruzi* han sido identificados en los fetos macerados y mortinatos infectados (Bittencourt, 1975). Sin embargo, *T. cruzi* no se encontró por observación microscópica y el ADN parasitario apenas se detectó en el líquido amniótico del aspirado de contenido gástrico en los recién nacidos infectados asintomáticos. Esto sugiere que *T. cruzi* es destruido por los péptidos antimicrobianos normalmente contenidos en el líquido amniótico y que esta ruta de transmisión, si se produce, es probable que sea poco común en los humanos como en los animales infectados experimentalmente (Carlier and Truyens, 2017). La posibilidad de la invasión fetal/placentaria directamente desde la pared uterina (ruta transuterina) queda por determinar, ya que los nidos de amastigotes de *T. cruzi* se observan en las deciduas placentarias de madres que han tenido recién nacidos infectados (Moya et al., 1979).



**Figura 2.6.** Las posibles vías de transmisión materno-fetal del *T. cruzi* (Carlier and Truyens, 2017).

Es probable que haya poca o ninguna transmisión de tripomastigotes sanguíneos durante el primer trimestre del embarazo, ya que el espacio intervilloso placentario no está abierto. El suministro de sangre materna se vuelve continuo y difunde en toda la placenta sólo después de la duodécima semana de gestación. La ausencia de malformaciones en el desarrollo de los recién nacidos vivos infectados congénitamente con *T. cruzi* también sugiere que no hay transmisión ni interacción perjudicial de los parásitos en las primeras etapas de la organogénesis en el embrión.

Abortos, mortinatos y nacimientos prematuros en mujeres infectadas con *T. cruzi* son más frecuentes para edades gestacionales entre 19 y 37 semanas de embarazo, pero la prueba de la infección congénita como responsable de tales resultados, no se ha investigado de forma sistemática. Los raros casos descritos de infección aguda por *T. cruzi* durante el embarazo, indican la posible transmisión alrededor de la vigésima semana de embarazo (Moretti et al., 2005). Sin embargo, la mayoría de las mujeres embarazadas están en la fase crónica de una infección que han adquirido a lo largo del tiempo antes del embarazo, resultando imposible determinar el momento de la transmisión materno-fetal del *T. cruzi*.

La transmisión de parásitos de la sangre se puede esperar que ocurra con mayor frecuencia durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (transmisión prenatal), y

tal vez también más cerca al nacimiento o durante el parto (transmisión perinatal) a través de las rupturas/brechas de la placenta. La comparación de las tasas de transmisión entre los partos vaginales y cesáreas aún no se han realizado, para determinar esta posibilidad de transmisión tardía (Carlier and Truyens, 2017).

### 2.5.3. Transmisión transfusional

En el pasado, la transmisión del *T. cruzi* por transfusión de sangre ha sido muy extendida en las zonas endémicas debido a la falta de controles en los bancos de sangre. Debido a la persistencia del parásito en el paciente, las personas infectadas pueden ser responsables de la transmisión del parásito a través de la donación de sangre a lo largo de su vida, incluso cuando están asintomáticos y desconocen su estado de infección. En las zonas rurales endémicas, la transfusión de un brazo a otro se ha practicado en el consultorio médico durante mucho tiempo. En las zonas urbanas, el control de los bancos de sangre no era totalmente efectiva hasta la década de 1980. Para esterilizar la sangre contaminada, se procedía a añadir violeta de genciana a la fuente de la sangre, esto dio lugar a un color negro en las muestras, lo que creó temor en los pacientes y condujo a veces al rechazo de la transfusión (Brenière et al., 2017).

Por otra parte, en los hospitales de las ciudades donde se disponía de diagnóstico serológico, las muestras de sangre contaminada fueron probadas y eliminadas cuando resultaron serológicamente positivas. A raíz de la propagación del VIH, los controles de los bancos de sangre para el VIH, la hepatitis C y *T. cruzi*, se convirtió en obligatoria en casi todos los países endémicos de América del Sur. En ese momento, había incertidumbre respecto a qué pruebas serológicas para *T. cruzi* serían más eficaces (es decir, más sensibles y específicas). Se probaron diferentes antígenos en distintos ensayos multicéntricos, así como en laboratorios de investigación. Recientemente, se han desarrollado diagnósticos moleculares que resultan mejores en la detección del parásito en la sangre. En muchos de los países endémicos, la transmisión transfusional de la enfermedad de Chagas disminuyó fuertemente en la década de 1990, después de que se desarrollara la detección de anticuerpos específicos para *T. cruzi* en los bancos de sangre. La transmisión transfusional del *T. cruzi* se interrumpió en varios países, en particular, Uruguay (1997), Chile (1997), y Brasil (2006). La interrupción de la transmisión transfusional en los países andinos y de América Central, se prevé que ha ocurrido en 2010. Sin embargo, no existían políticas o procedimientos para las pruebas de anticuerpos

de *T. cruzi* en muestras de bancos de sangre en países considerados como no endémicos, es decir, sin vectores (Schmunis, 1991).

Debido a la continua inmigración de población latinoamericana de América Central y del Sur a los EE.UU., Europa, Asia y Australia, los casos inesperados de infección por *T. cruzi* se detectaron por primera vez en los EE.UU. (Navin et al., 1985) y luego en Europa (Frank et al., 1997), Canadá y Asia. Por lo tanto, la transmisión de la enfermedad de Chagas se ha convertido en un verdadero problema de salud pública en los bancos de sangre en países no endémicos. Se estimó que casi el 2% de los inmigrantes latinoamericanos en los EE.UU. o Europa estarían infectados con *T. cruzi*. En España, donde el número de inmigrantes es muy alto, la prevalencia puede alcanzar el 5% en los inmigrantes latinoamericanos (Gascon et al., 2010; Schmunis and Yadon, 2010). La mayoría de estas personas eran asintomáticas para la enfermedad de Chagas y no sabían que eran portadores del parásito.

De hecho, se entiende que el 70% de las personas infectadas con *T. cruzi* se encuentran en la fase crónica y asintomática, y la fase aguda de la infección no se detecta con mayor frecuencia debido a la falta de síntomas clínicos específicos. Sin embargo, muchos de los inmigrantes de América Latina eran donantes de sangre habituales en los EE.UU., donde a los donantes se les paga por su sangre. Después de los casos de transmisión sanguínea de la enfermedad de Chagas agudo producido en los EE.UU., las regulaciones sobre los bancos de sangre fueron organizadas por el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades). EE.UU. fue el primer país en realizar pruebas para *T. cruzi* obligatoria, forma que actuó contra la propagación por transfusión sanguínea de la enfermedad de Chagas. Recientemente, los países europeos han creado las políticas de seguridad para evitar la transmisión por suministro de sangre del *T. cruzi*, por primera vez en España (2005) y después en otros países. Por ejemplo, la circulación de *T. cruzi* fue sospechada en un banco de sangre en Cayena, en la Guayana francesa, dando lugar a su cierre en 2005, mientras se creaba una política de pruebas. Además del problema de la transfusión de sangre con los inmigrantes infectados por *T. cruzi*, el diagnóstico de miocardiopatía Chagásica es un verdadero problema, ya que no es reconocido en regiones no endémicas, y se puede confundir con cardiopatía idiopática (Brenière et al., 2017).

La infección es particularmente problemática cuando los pacientes son inmunocomprometidos, por ejemplo, con el SIDA o leucemia (Ferreira et al., 1997; Sartori et al., 1998; Rivera et al., 2004). Además, los pacientes trasplantados de órganos eran más susceptibles al parásito debido a su debilidad y el efecto de los fármacos inmunosupresores. La reactivación puede conducir a meningoencefalitis o miocarditis

aguda, muchos de estos pacientes pueden desarrollar una disfunción orgánica grave y morir (Leiguarda et al., 1990).

#### **2.5.4. Transmisión por trasplante de órganos**

Las personas que reciben un trasplante de órganos de un donante infectado también están en riesgo para la enfermedad de Chagas (Martín-Dávila et al., 2008; Souza et al., 2008). Debido al tratamiento inmunosupresor en el receptor de órganos, un pequeño número de parásitos presentes en el injerto son capaces de desarrollarse muy rápidamente. En estos casos, un tratamiento curativo debe comenzar inmediatamente. Además, un paciente infectado que recibe un trasplante de órganos puede desarrollar una alta parasitemia y los signos clínicos de la enfermedad de Chagas cuando el tratamiento inmunosupresor se implementa antes del injerto. En el pasado, muchos casos de trasplante cardíaco en pacientes infectados por *T. cruzi* han conducido a la muerte. Esto ocurrió principalmente en los países endémicos antes del control sistemático de la sangre para la infección por *T. cruzi*. Sin embargo, se recomienda el trasplante cardíaco en pacientes con enfermedad cardíaca crónica por Chagas haciendo un estudio de la parasitemia y control de la PCR en el miocardio. Si se reactivan parásitos, el tratamiento con un medicamento tripanocida tiene que comenzar inmediatamente. En general, los pacientes se recuperan, y la mortalidad por reactivación del *T. cruzi* en el trasplante cardíaco se estima que es tan bajo como 0,7%. Se ha publicado el caso de un donante y receptor de trasplante de hígado, con pruebas serológicas para *T. cruzi* negativas, el receptor desarrolla signos de insuficiencia cardíaca congestiva 10 meses más tarde, cuando es seropositivo para *T. cruzi* y la presencia de amastigotes en muestras de biopsia de miocardio confirman el diagnóstico de una enfermedad de Chagas aguda. El paciente fue tratado inmediatamente con benznidazol, y la respuesta fue excelente (Souza et al., 2008). El problema también se ha producido en países no endémicos y el impacto difiere según el órgano trasplantado. De hecho, las consecuencias de un trasplante cardíaco parece mucho más grave que el de riñón o el trasplante de hígado del mismo donante (Brenière et al., 2017).

#### **2.5.5. Transmisión accidental en laboratorio**

Las personas que trabajan en laboratorios clínicos o de investigación están en riesgo de infectarse con *T. cruzi* a través de la manipulación de materiales que contienen parásitos

viales (por ejemplo, tripomastigotes infectivos, amastigotes infectivos, o tripomastigotes metacíclicos). Entre ellos, las contaminaciones accidentales adquiridas en el laboratorio más frecuentes se debieron a lesiones por pinchazos de agujas durante la infección experimental de ratones o de la transmisión por aerosol o gotas de materiales infectados (sobrenadantes de *T. cruzi* en cultivo de tejidos, heces de triatomas y sangre infectada) por contacto de piel o mucosa. Otras fuentes de contaminación del laboratorio fueron la pulverización de los parásitos a través de gotitas o la rotura de un tubo que contiene parásitos vivos. En particular, los tubos especiales para la preservación criogénica con frecuencia se rompen cuando se descongelan, y esto es muy peligroso. La contaminación puede deberse a una cantidad muy baja de parásitos y el parásito puede estar presente también en gotas secas de cultivos infectivos o sangre contaminada presente en un banco. Hay varias recomendaciones para disminuir el riesgo de estos accidentes: el uso de una máscara facial, guantes desechables y bata de laboratorio. Además, los cultivos de epimastigotes son a menudo considerados como no infectivos; sin embargo, los cultivos antiguos que están enriquecidos con tripomastigotes son infectivos (Brenière et al., 2017).

La contaminación adquirida en el laboratorio se puede prevenir mediante el uso de guantes, una máscara, haciendo los cultivos en un laboratorio de bioseguridad, y mediante el uso de instalaciones apropiadas para los animales (Brener et al., 1997). En general, los laboratorios deben ser confinados y la entrada debe ser controlada por seguridad tras la clasificación de riesgo de este parásito.

El *T. cruzi* puede multiplicarse en el hospedador humano a partir de un número muy limitado de parásitos. Si se sospecha que ha habido contacto con una mucosa o la piel del que uno se ha rascado por una aguja que contiene sangre infectada, es necesario iniciar de inmediato el tratamiento preventivo para detener la multiplicación del parásito en el cuerpo. Por ejemplo, la persona debe tratarse con benznidazol tan pronto como sea posible de acuerdo con las instrucciones de uso. Si el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas del accidente y continúa durante 2 semanas, por lo general se detiene el desarrollo del parásito. Sin embargo, algunas cepas de *T. cruzi* son menos sensibles a este fármaco y necesitan ser tratados durante 2 meses. Además, si el diagnóstico se produce después del desarrollo del parásito y hay síntomas clínicos tales como chagoma, fiebre o mialgias, el tratamiento debe durar 2 meses. A veces, el tratamiento debe interrumpirse debido a los efectos secundarios. En caso de una reacción alérgica, es posible completar el tratamiento con una dosis baja de corticoide. Los parásitos circulantes deben buscarse durante el período de fiebre por examen directo de la sangre o leuco-concentración, así como la detección de anticuerpos IgM específicos (durante el primer mes después de la

presunta infección) seguido de anticuerpos IgG específicos. En la persona contaminada puede ser necesario utilizar métodos moleculares de investigación como PCR, que permite un diagnóstico parasitario más temprano y sensible. Una persona ha sido curada cuando las pruebas para la detección del parásito y de los anticuerpos específicos son ambas negativas. Lo mejor es confirmar los resultados negativos de la serología o el diagnóstico molecular con una segunda prueba (Andrade et al., 2011).

Es importante para las personas que trabajan con el *T. cruzi*, tener un control de suero tomado en el momento de la contratación, y varias alícuotas congeladas de esta muestra deben mantenerse para evitar la congelación y descongelación repetidas. Medicamentos contra la tripanosomiasis tienen que estar disponibles en cada laboratorio que trabaja con formas infectivas de *T. cruzi*. Sin embargo, es importante tener en cuenta que algunos países no están autorizados para el comercio de estos fármacos, y en este caso, el laboratorio necesita un acuerdo gubernamental para importarlos. Esto es cierto en la mayoría de los países de Europa que tienen que importar benznidazol de Brasil o Argentina (Brenière et al., 2017).

#### **2.5.6. Transmisión oral**

La transmisión oral ha sido desconocida durante mucho tiempo a pesar de que fue ya descrita por Brumpt, el cual infectó ratas jóvenes con *T. cruzi* después de depositar triatomos infectados en su mucosa oral (Brumpt, 1927). En 1921, Nattan-Larrier dio sangre que contenía tripomastigotes a las ratas, lo que llevó a una tasa infectiva del 66%. Se propuso este mecanismo de transmisión natural por vía oral a los animales salvajes que comen triatomos infectados, así como animales domésticos. Entonces, Talice en 1944, Torrico en 1950 y Díaz-Ungria en 1965 confirman la transmisión del *T. cruzi* por vía oral a través de comer heces de triatomos, y desde 1961, se han publicado varias infecciones experimentales (Brenière et al., 2017).

La transmisión por alimentos contaminados por *T. cruzi* sólo es posible si el parásito puede sobrevivir por algún tiempo en este alimento. Ferreira en un informe técnico demostró que la pasteurización inactiva los tripomastigotes de *T. cruzi* en la leche humana, y que el valor nutricional de la leche se conserva (Ferreira et al., 2001). Otro estudio evaluó la supervivencia del *T. cruzi* en la caña de azúcar utilizada para preparar jugo de caña fresca y encontró que el parásito sobrevivió hasta 24 horas después de la contaminación inicial, lo que sugiere que el almacenamiento inadecuado de la caña cortada en zonas endémicas



de la enfermedad de Chagas puede representar un riesgo para la salud (Cardoso et al., 2006).

Se estima que la máxima capacidad infectiva por vía oral es producida por la forma de tripomastigote metacíclico del parásito, presente en las deposiciones de los triatomíneos. Esta forma celular sería resistente a la capacidad proteolítica de la mucosa gástrica y tendría la capacidad de adherirse a ella y penetrarla (Toso et al., 2011).

En los seres humanos, la posibilidad de la transmisión oral del *T. cruzi* fue considerado recientemente cuando se observaron episodios microepidémicos o epidémicos de enfermedad de Chagas aguda en áreas sin triatomíneos domiciliarios o con un bajo nivel de infestación doméstica. Sin embargo, da Silva y colaboradores informaron el primer brote de la enfermedad de Chagas aguda en 1968 (da Silva et al., 1968). Estos autores describieron 17 casos simultáneos con miocarditis aguda en marzo de 1965 en una escuela rural de Teutonia, situado en Estrela, municipio del estado de Rio Grande do Sul, Brasil.

En 2005, en Santa Catarina, Brasil, el jugo de la caña de azúcar fue implicado como la fuente de infección en un brote que causó varias muertes (Steindel et al., 2008). De 1968 a 2005, se registraron un total de 437 casos de enfermedad aguda de Chagas en la región amazónica de Brasil. Entre estos casos, 311 estaban relacionados con 62 brotes en los que la sospecha de contaminación de los pacientes fue el consumo de açaí, fruto de una palma de la familia Aracaceae (Brenière et al., 2017).

Dias (2006) describe reglas prácticas para la prevención de la transmisión oral de la enfermedad de Chagas. Propuso que todas las formas del parásito, incluyendo tripomastigotes, epimastigotes, y probablemente amastigotes, procedentes de mamíferos o vectores contaminados podrían ser responsables de la transmisión oral. Todos los tipos, zimodemas Z1, Z3 (Amazonas-Paraíba), y Z2 (Santa Catarina) se han asociado con la contaminación humana por vía oral (Dias, 2006). El consumo de carne cruda o poco cocinada, incluso si es muy inusual, podría ser una fuente de transmisión oral (Sangenis et al., 2016).

Este tipo de transmisión oral del *T. cruzi* es muy importante, y es más difícil de erradicar que la transmisión vectorial, ya que algunos casos de contaminación oral se han detectado en zonas con una muy baja tasa de infestación por parásitos o en áreas que son consideradas como no endémica.

### **2.5.7. Transmisión sexual**

Aunque se ha mencionado la posibilidad de la transmisión sexual de *T. cruzi* desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas, muy pocos estudios han sido publicados sobre el tema. La primera evidencia concluyente de esta vía de transmisión, en un modelo animal, sólo ha sido publicada muy recientemente (Ribeiro et al., 2016).

Pocos datos existen de esta vía de transmisión en humanos, pero la presencia de *T. cruzi* ha sido descrita en túbulos seminíferos y en células ováricas de niños que presentaron la enfermedad o en la sangre menstrual de pacientes infectadas (Brenière et al., 2017).

### **2.6. Evolución de la distribución de la enfermedad**

En sus inicios, la enfermedad de Chagas se trataba de un mal exclusivo de zonas rurales y cálidas donde habitaba el vector transmisor y donde el ser humano entró en contacto de manera accidental con sus focos naturales. Así al trabajar las tierras de las áreas enzoonóticas, se forzó a los triatomos infectados a ocupar las viviendas humanas donde encontraron un refugio y suficiente alimento en la sangre humana y en la de los animales domésticos. El aislamiento geográfico de estas zonas, el escaso desarrollo rural, el hábitat propicio para el triatomo, la falta de integración y la carencia de trabajo y de recursos para sus habitantes, así como los obstáculos que éstos presentan para acceder a la información y a los procesos educativos, consolidan un escenario difícil de abordar. Se estima que 127 millones de personas viven por debajo de la línea de pobreza en las comunidades urbanas y periurbanas de América Latina y las condiciones de vivienda inadecuadas en estos entornos urbanos han facilitado la domiciliación de triatomos (Ault, 2007).

Debido a los altos índices de morbimortalidad descritos para esta enfermedad, comenzaron a llevarse a cabo diferentes iniciativas de control vectorial en distintos países endémicos. Surgieron así las iniciativas de los países del Cono Sur: Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay (INCOSUR: 1991), de los Países Andinos (IPA: 1997), de Centro América (IPCA: 1997) y del Amazonas (AMCHA: 2004). Su objetivo es disminuir la principal vía de transmisión mediante la fumigación de las viviendas con insecticidas de efecto residual (piretroides), la vigilancia continua de su reinfestación por los triatomos, así como el control de la sangre usada en los centros de transfusiones.

Estudios posteriores han demostrado que estos controles han reducido la incidencia de la enfermedad en un 70% en los países del Cono Sur, observándose por ejemplo en

Argentina reducciones del 92% en las tasas de infestación domiciliar en todas las provincias endémicas. Bolivia es uno de los países más retrasados a este respecto, debido a que no se pusieron en marcha estos programas hasta el año 1998; aun así, en ciertas áreas donde el porcentaje de casas infestadas era del 70%, después de la fumigación ha disminuido a un 3%. Países como Uruguay, Chile y Brasil fueron declarados libres de transmisión por *T. infestans* en los años 1997, 1998 y 2006 respectivamente (Rassi et al., 2010). Además se ha visto una disminución en las tasas de infección en niños menores de 5 años (Pérez de Ayala, 2011).

Aun así, queda mucho por hacer debido a la existencia de focos difíciles de evaluar por su pobre acceso, el riesgo de reinfestación debido a la probable inclusión de *T. infestans* en un ciclo selvático, principalmente en Bolivia y la aparición de resistencias de los triatomíneos a los productos insecticidas en algunas zonas de Argentina.

A principios del siglo XXI, los movimientos migratorios a las ciudades cambiaron las características epidemiológicas de la enfermedad: las personas infectadas que migraron buscando mejores oportunidades de trabajo se establecieron en los cinturones de pobreza alrededor de las grandes ciudades, donde existe menor densidad vectorial pero donde comenzaron a cobrar mayor importancia otras vías de transmisión de la infección diferentes a la vectorial, como la transmisión vertical o las transfusiones sanguíneas, y donde las posibilidades de acceder a una atención médica adecuada son escasas.

Actualmente se estima que alrededor del 70% de la población latinoamericana vive en áreas urbanas, cuando las cifras en los años 30 mostraban que el 70% habitaba en áreas rurales (Pérez de Ayala, 2011).

Los viajeros, incluidos los inmigrantes, han sido considerados una fuente potencial de introducción de enfermedades, como la enfermedad de Chagas, desde las primeras edades. Esta preocupación era tan válida para la peste en el siglo XIV como para la Tuberculosis y el SARS (Schmunis and Yadon, 2010).

La donación de sangre y órganos, así como la infección congénita, son los principales modos de infección en los países de destino de los inmigrantes (Schmunis, 2007). Se considera remota la posibilidad de que la transmisión vectorial se produzca en Europa o en otros continentes por triatomíneos autóctonos. Sin embargo, es más factible el riesgo de transporte accidental de especies de triatomíneos latinoamericanos a otras regiones o continentes (es decir, en el equipaje de pasajeros de las líneas aéreas). En los EE.UU., las condiciones sociales en las zonas rurales no suelen ser adecuadas para el contacto íntimo entre los vectores y los seres humanos, por lo tanto, la probabilidad de transmisión del

vector es baja y pocos casos autóctonos de enfermedad de Chagas han sido documentados en esta zona geográfica (Schmunis and Yadon, 2010).

Uno de los cambios más notables en la epidemiología de las enfermedades parasitarias en las últimas décadas ha sido la aparición de la enfermedad de Chagas en los países europeos y su riesgo de transmisión asociada fuera de las áreas endémicas (Norman and López-Vélez, 2014; Norman et al., 2015). Europa acoge actualmente una gran población de inmigrantes que se estima que representan el 8,7% de la población total de Europa en 2010. La migración de los países de América Latina aumentó de manera constante en las dos últimas décadas, especialmente en los países del sur de Europa como España e Italia y, más recientemente, en otros países del norte de Europa (Requena-Méndez et al., 2015; Pérez-Molina et al., 2015).

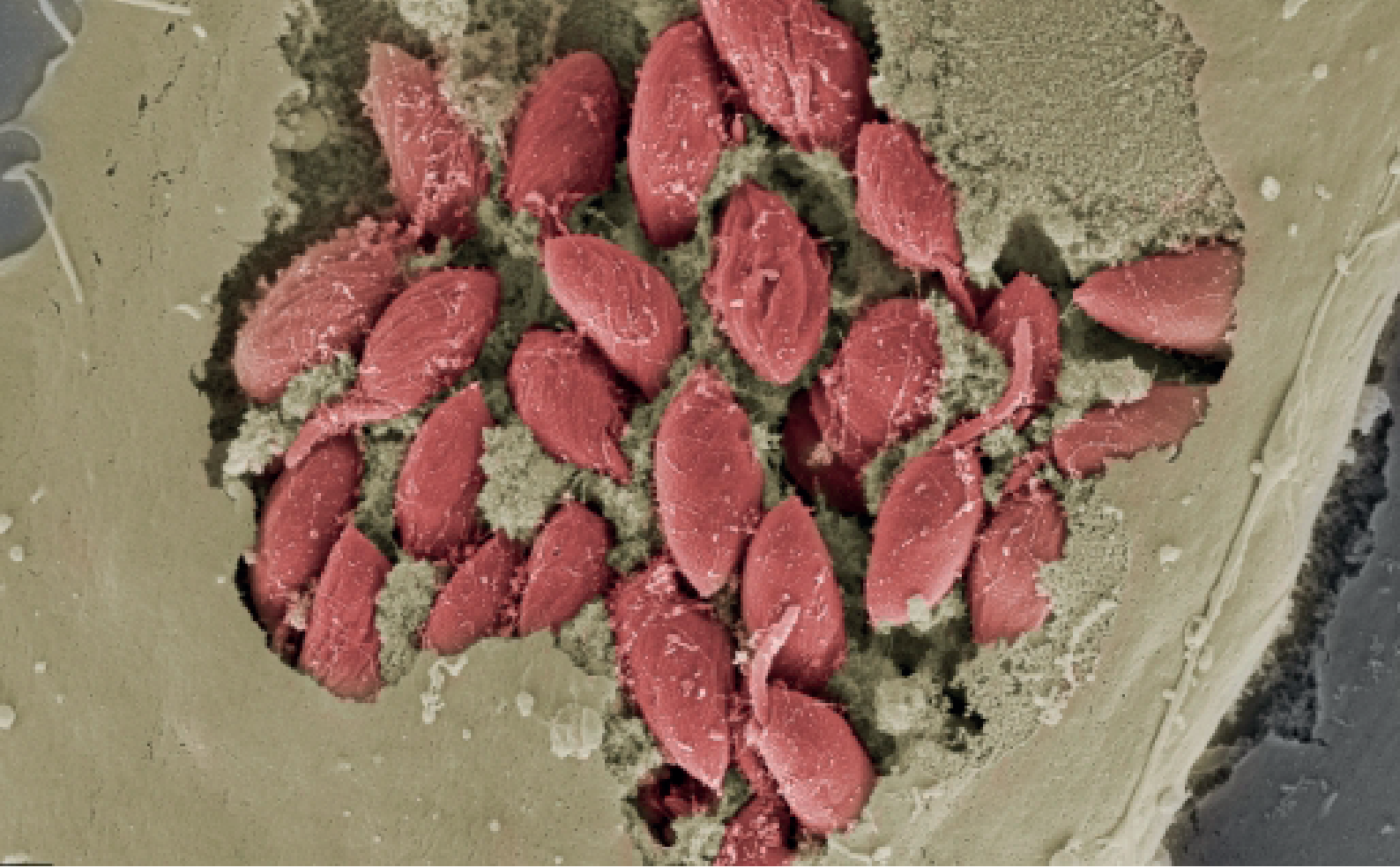
Estos movimientos de población han impulsado la aparición de la enfermedad de Chagas en los países europeos, ya que un porcentaje considerable de migrantes latinoamericanos están infectados crónicamente con *T. cruzi* (Gascon et al., 2010). En consecuencia, el número de casos reportados de la enfermedad de Chagas con y sin afectación cardíaca se ha incrementado dramáticamente en los últimos años, especialmente en aquellos países europeos como España, Italia y Suiza, donde la mayoría de los migrantes latinoamericanos se alojan. Aunque la transmisión vectorial no puede ocurrir en Europa (ya que el vector no está presente), la enfermedad de Chagas se puede transmitir en países no endémicos por transmisión vertical, la transfusión de sangre y trasplante de órganos (Norman et al., 2015). Las medidas para controlar la transmisión se han diseñado e implementado en algunos países con el fin de mitigar el riesgo de propagación de la enfermedad dentro de las fronteras europeas, aunque se ha observado que estas medidas son insuficientes (Requena-Méndez et al., 2015).

La verdadera carga de salud pública y las implicaciones de la enfermedad de Chagas importada en los países europeos aún no están claros, lo que dificulta la posibilidad de diseñar e implementar intervenciones de salud pública dirigidas a mejorar la salud de las personas infectadas y el control de la transmisión en los países europeos. Una de las principales limitaciones para obtener estimaciones exactas es la prevalencia incierta de la enfermedad de Chagas en las poblaciones migrantes en Europa, que probablemente difiere de las estimaciones de los países de América Latina y que está estrechamente relacionado con el país y la región de origen (Navarro et al., 2012). Un estudio realizado en 2009 sobre la base de los datos agregados recogidos de la bibliografía y las fuentes oficiales estimó que el número total de personas infectadas con *T. cruzi* en los países europeos, entre 68.000 y 122.000 casos, con el mayor número que se cree que viven en

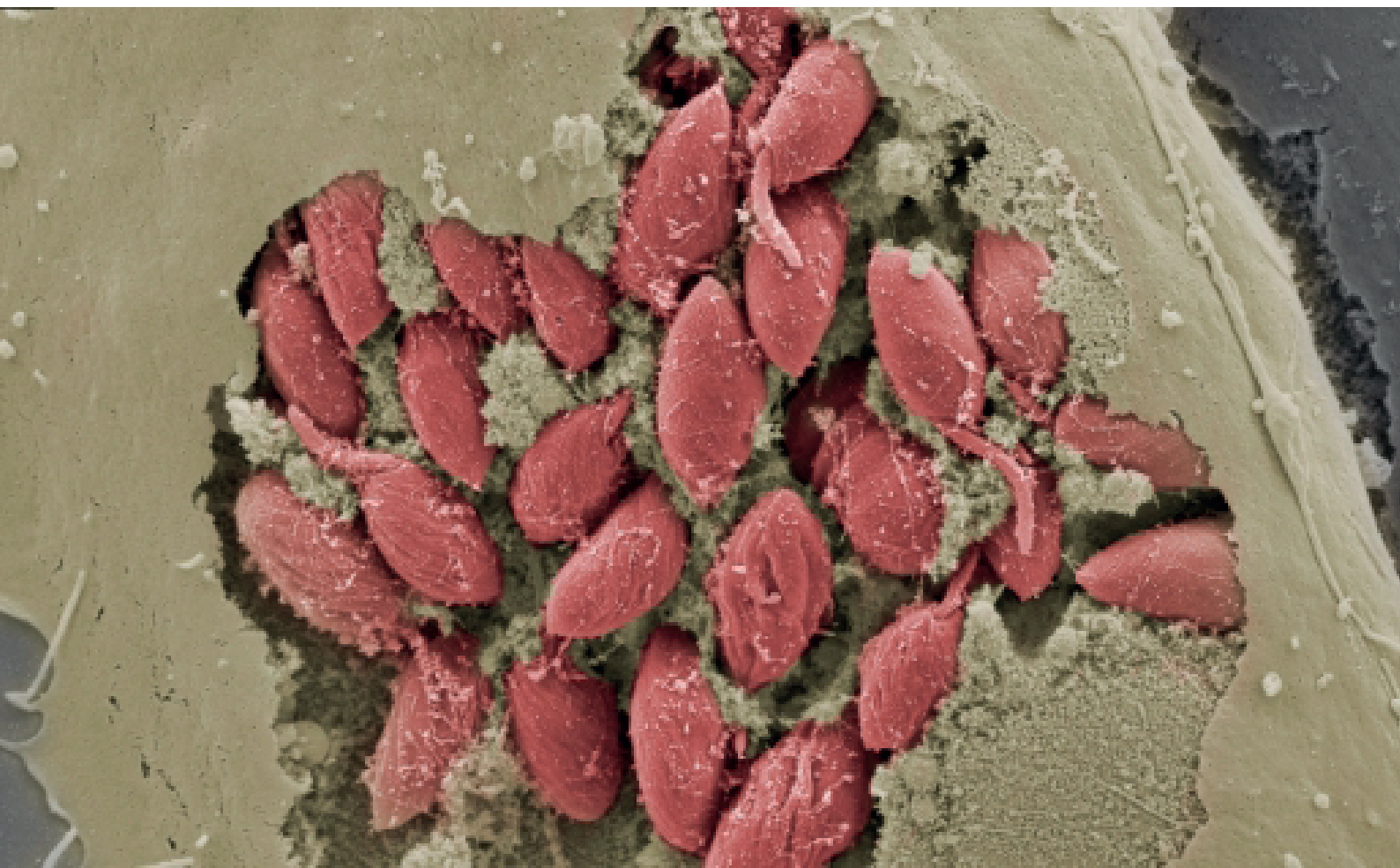
España, Italia y el Reino Unido. Sin embargo, el estudio observó que se habían reportado sólo 4.290 casos, lo que significa que el 95% de los casos se mantuvo sin diagnosticar (Basile et al., 2011). El hecho de que los pacientes infectados más crónicos permanecen asintomáticos durante mucho tiempo, que los profesionales de la salud en zonas no endémicas generalmente no son conscientes de esta enfermedad, y que los obstáculos para acceder a la asistencia sanitaria para las poblaciones migrantes siguen presentes, explica en gran medida la alta tasa de subdiagnóstico en los sistemas sanitarios europeos (Rassi et al., 2010; Requena-Méndez et al., 2015).

España ha sido tradicionalmente un destino atractivo para la población latinoamericana, debido fundamentalmente a los vínculos históricos, culturales y lingüísticos existentes. Así, a inicios del siglo XXI se ha producido un aumento exponencial de inmigración latinoamericana, lo cual ha tenido implicaciones de salud pública.

Una de las primeras medidas que se tomaron tras la aparición de tres casos transmitidos por vía sanguínea en España, fue la establecida en el Real Decreto 1088/2005, que sólo permite aceptar las donaciones de todo donante nacido, o hijo de madre nacida o que haya recibido una donación en un país endémico, si se realiza un cribado específico para marcadores de *T. cruzi* (Barona-Vilar et al., 2012). Además, el 14 de marzo de 2008 se publicó el Plan Nacional de Sangre de Cordón, donde se recogen las mismas recomendaciones que con la transfusión sanguínea para todo potencial donante. Respecto a la donación de órgano sólido existen recomendaciones, pero no está regulado cada caso particular.



### 3. OBJETIVOS





### **3.1. Objetivo principal**

Determinar la prevalencia en el Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodríguez” de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra – Bolivia, y analizar los factores asociados en el embarazo y la transmisión materno – fetal de la tripanosomiasis americana, para identificar factores de riesgo asociados a la transmisión congénita.

### **3.2. Objetivos específicos**

1. Determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la infección congénita.
2. Analizar el perfil sociodemográfico de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la infección congénita.
3. Analizar el perfil clínico de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas y de la infección congénita.
4. Establecer los factores de riesgo materno – fetales asociados a la transmisión congénita de la infección.







#### 4. MATERIAL Y METODOS





#### **4.1. Diseño del estudio**

##### **4.1.1. Tipo de investigación**

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico de tipo caso-control.

##### **4.1.2. Periodo de estudio**

El estudio se realizó durante el periodo de marzo del 2009 a febrero del 2012.

##### **4.1.3. Contexto: Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez”**

Es un hospital universitario, público y de tercer nivel, además de ser el hospital materno de referencia de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, capital del Departamento de Santa Cruz, ubicado en la región suroriental de Bolivia. En el momento del estudio es el municipio más poblado de Bolivia, con 1.454.539 habitantes, de los cuales 424.030 eran mujeres en edad fértil (INE-Bolivia, 2012).

Este hospital atiende solamente patología Gineco-Obstétrica y Neonatología.

##### **4.1.4. Población de estudio**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron las parejas madre-hijo seleccionadas de una base de datos del laboratorio de Microbiología del Hospital Municipal de la Mujer, en el que se registran todas las pacientes que ingresan a la maternidad para dar a luz, que de forma reglada se les realiza las pruebas para descartar la infección por *T. cruzi*.

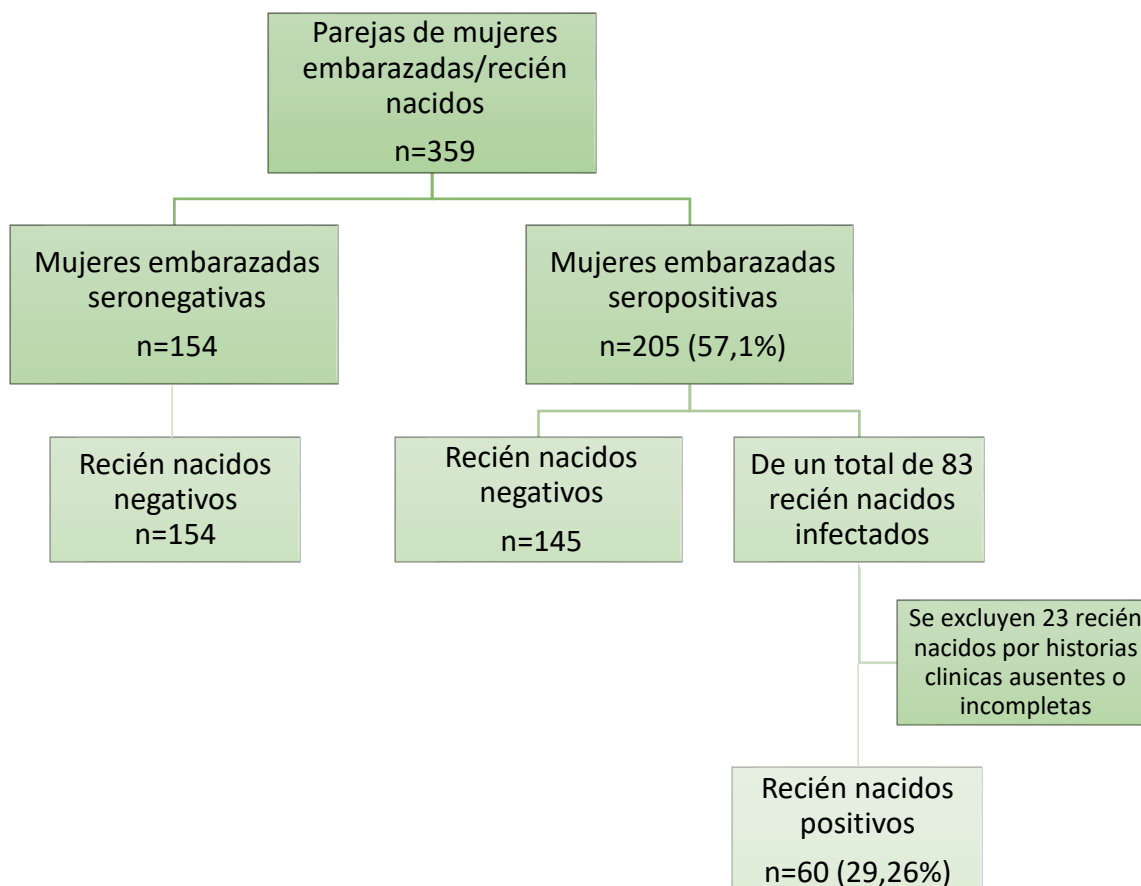
Los criterios de inclusión para los casos fueron:

- Mujeres embarazadas que ingresan a la maternidad para dar a luz,
- Todas las mujeres embarazadas con diagnóstico de infección, cuyos recién nacidos salieron positivos para la infección por *T. cruzi* durante el periodo de estudio,
- Mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por *T. cruzi*, seleccionadas de forma aleatoria en el mismo espacio temporal, y
- Los controles fueron mujeres embarazadas con al menos una prueba serológica *negativa* para infección por *T. cruzi*, seleccionadas de forma aleatoria en el mismo espacio temporal.

Se obtuvo información clínica y epidemiológica a partir de las historias clínicas en papel de los pacientes, se recogieron los datos sociodemográficos, obstétricos, las características maternas y de los recién nacidos, a través de un cuestionario, además de los datos de laboratorio (de acuerdo con pruebas realizadas rutinariamente a toda mujer embarazada que ingresa a la maternidad para dar a luz).

Se excluyeron los casos en los que no se encontraron las historias clínicas en el archivo, y todas aquellas historias clínicas incompletas que imposibilitaban obtener los principales datos del estudio.

El estudio incluyó a 359 parejas de mujeres embarazadas/recién nacidos, de las 29360 que dieron a luz durante el periodo de estudio, 205 madres con infección por *T. cruzi* y 154 madres serológicamente negativas. De las 205 madres con infección por *T. cruzi* estudiadas, 60 fueron las que presentaron transmisión de la infección a sus hijos, de un total de 83 recién nacidos infectados durante el periodo de estudio.



**Figura 4.1.** Diagrama de flujo informativo del total de pacientes estudiados.

Para alcanzar los objetivos específicos propuestos, se dividió el análisis en dos etapas:

1. Análisis de las madres separadas en dos grupos:
  - Primer grupo, 205 mujeres embarazadas seropositivas (casos) y,
  - Segundo grupo, 154 mujeres embarazadas seronegativas.
  
2. Análisis de los recién nacidos separados en tres grupos:
  - Primer grupo, 145 recién nacidos sin infección que provienen de madres con infección Chagásica,
  - Segundo grupo, 154 recién nacidos sin infección provenientes de madres sin infección Chagásica (controles), y
  - Tercer grupo, 60 recién nacidos infectados provenientes de madres con infección Chagásica.

#### **4.2. Definición de variables**

Para los propósitos del presente estudio se consideraron las siguientes variables:

##### **4.2.1. Variables sociodemográficas de la mujer embarazada**

- **Edad:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación. Se tomó la edad al momento del parto, según grupos etarios:

< a 20 años

20-29 años

30-39 años

> a 40 años

Aunque se utilizó también como una variable cuantitativa discreta para graficar en diagrama de cajas y poder ver la simetría de la distribución.

- **Procedencia:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según la urbanización de las áreas donde viven las pacientes (urbana, periurbana y rural).

- **Lugar de nacimiento:** se definió como una variable dicotómica, departamento de Santa Cruz u otros departamentos del país.
- **Nivel educativo:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación según los estudios cursados hasta el momento del parto (ninguno, primer nivel, segundo nivel y universitario).
- **Estado civil:** se definió como una variable dicotómica, pacientes casadas o en situación de unión estable y solteras u otra condición (como divorciadas).

#### 4.2.2. Variables clínicas de la mujer embarazada

- **Infección por *T. cruzi* (Chagas +/-):** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, según la presencia o no de infección materna.

Se define como infección materna cuando la paciente presenta al menos dos pruebas serológicas *positivas*. Las pruebas serológicas que se realizan en la maternidad son:

**HAI:** prueba de hemaglutinación indirecta para la detección de anticuerpos contra el *T. cruzi* (HAI CHAGAS POLYCHACO, Argentina).

**ELISA:** ensayo inmunoenzimático de 3<sup>o</sup> generación para la detección de anticuerpos contra el *T. cruzi* (Chagatest, Laboratorios Wiener, Argentina).

- **Antecedentes personales:** se definió como una variable cualitativa nominal, inicialmente dicotómica, pacientes con antecedentes y sin antecedentes de enfermedades que pueden influir en el resultado del embarazo o empeorar por la gestación:

Tuberculosis (activa o pasada)

Diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 o gestacional)

Hipertensión arterial (esencial o gestacional)

Preeclampsia (en algún embarazo)

Eclampsia (en algún embarazo)

Otras (malformaciones congénitas, infecciones, cirugías, etc.)

y luego en el grupo con antecedentes se dividió entre aquellas con antecedentes gineco-obstétricos (preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional) y con otros antecedentes.

- **Antecedentes familiares:** se definió como una variable dicotómica, pacientes con antecedentes y sin antecedentes de enfermedades que pueden tener relación con complicaciones en el embarazo:

Tuberculosis (activa o pasada)

Diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 o gestacional)

Hipertensión arterial (esencial y gestacional)

Preeclampsia (en algún embarazo)

Eclampsia (en algún embarazo)

Otras (abortos de repetición, malformaciones congénitas, infecciones, etc.)

- **Gestas previas:** se definió como una variable cualitativa nominal, inicialmente dicotómica, pacientes sin embarazos previos y con embarazos previos. Las pacientes con embarazos previos se dividieron en dos grupos según el número de gestaciones previas (variables ordinales):

1 = primigestas

2 o más = multigestas

- **Abortos previos:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa en aquellas pacientes que han tenido gestaciones previas.

Se entiende por aborto como la expulsión o extracción uterina de un embrión o feto de 500 g o menos, o con una edad gestacional menor a 22 semanas.

- **Partos vaginales previos:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa en aquellas pacientes que han tenido gestaciones previas.

Se entiende por parto vaginal a aquel parto donde el feto es expulsado por el canal de parto natural (vagina).

- **Cesáreas previas:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa en aquellas pacientes que han tenido gestaciones previas.



Se entiende por cesárea a aquella intervención quirúrgica obstétrica en la que se extrae el feto y la placenta a través de una incisión realizada en la pared abdominal y otra en el útero.

- **Muerte neonatal precoz:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa en aquellas pacientes que han tenido gestaciones previas.

Se entiende como muerte neonatal precoz a todo recién nacido vivo que muere en la primera semana de vida.

- **Muerte neonatal tardía:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa en aquellas pacientes que han tenido gestaciones previas.

Se entiende como muerte neonatal tardía a todo recién nacido vivo que muere después de la primera semana de vida.

- **Edad gestacional:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según las semanas de edad gestacional al momento del parto:

< 37 semanas de gestación = embarazo pretérmino

37-41 semanas de gestación = embarazo de término

> 42 semanas de gestación = embarazo posttérmino

Se entiende por edad gestacional a las semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.

- **Periodo intergenésico:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación según los meses:

< 6 meses

6-23 meses

24-48 meses

> 48 meses

Se entiende por periodo intergenésico al período de tiempo comprendido entre dos nacidos vivos consecutivos.

- **Índice de Masa Corporal (IMC):** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación (Calvo et al., 2009):

< 25 de IMC = Bajo peso

25-32 de IMC = Normal

33-40 de IMC = Sobrepeso

> 40 de IMC = Obesidad

- **Embarazo múltiple:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.  
Se entiende por embarazo múltiple al desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos, aunque la mayoría de las gestaciones múltiples son gemelares.
- **Embarazo planeado:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, en relación a si el embarazo actual se realizó dentro de una planificación familiar.
- **Consumo de alcohol:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, en relación a si hubo consumo de algún tipo de bebida alcohólica durante el embarazo.
- **Método anticonceptivo:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, en relación a si se estaba utilizando algún método anticonceptivo cuando la paciente queda embarazada.
- **Grupo sanguíneo ABO:** se definió como una variable cualitativa nominal con 4 caracteres diferentes según los tipos de sangre (grupo A, grupo B, grupo AB y grupo O).
- **Factor Rh:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, en relación a la presencia o ausencia del factor Rh (rhesus).
- **Hemoglobina > 20 semanas:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación, según el valor de hemoglobina obtenido en el análisis de sangre realizado en el control posterior a la vigésima semana de gestación:
  - < 7 mg/dl = Anemia severa
  - 7-9 mg/dl = Anemia moderada
  - 9-11 mg/dl = Anemia leve
  - > 11 mg/dl = Normal

- **Toxoplasma:** se definió como una variable dicotómica positiva para inmunoglobulina G (IgG) y positiva para inmunoglobulina M (IgM).

Se considera infección materna probable o posible cuando existe seroconversión materna (en cualquier trimestre) o IgG/IgM en analítica (Baquero-Artigao et al., 2013).

- **Sífilis:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, según el resultado para las pruebas serológicas VDRL (por su sigla en inglés, Venereal Disease Research Laboratory) o de reagina plasmática rápida (RPR).
- **Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH):** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, según el resultado de las pruebas de ELISA (por su sigla en inglés Enzyme Linked Immunosorbent Assay) con posterior confirmación por Western blot (electrotransferencia).
- **Tipo de parto:** se definió como una variable dicotómica parto vaginal o cesárea.
- **Rotura prematura de membranas (RPM) < 37 semanas:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, según la presencia de rotura prematura de membranas antes de las 37 semanas de gestación, conocido como RPM pretérmino.

Se considera que se ha producido una rotura prematura de las membranas amnióticas cuando ésta sucede antes del inicio del trabajo de parto, independientemente del momento de la gestación.

- **Rotura prematura de membranas (RPM) general en horas:** se definió como una variable cualitativa nominal, inicialmente dicotómica, pacientes sin RPM y con RPM. Las pacientes con RPM en cualquier momento de la gestación, se dividieron en 3 niveles de agrupación según el tiempo transcurrido desde la rotura de las membranas hasta el parto (variables ordinales):

< 8 horas desde la RPM

8-24 horas desde la RPM

> 24 horas desde la RPM

- **Preeclampsia/eclampsia:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

La preeclampsia se refiere al cuadro de hipertensión arterial que aparece después de la semana 20 de gestación asociada con proteinuria y que desaparece en las 12 semanas siguientes al parto.

La eclampsia es la aparición de convulsiones tónico-clónicas en una gestante con preeclampsia establecida, en ausencia de otras condiciones clínicas que las justifiquen (accidente cerebrovascular, neoplasia cerebral, enfermedades infecciosas, enfermedades metabólicas, etc.).

- **Diabetes gestacional:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por diabetes gestacional cuando la diabetes se detecta por primera vez durante el embarazo, independientemente de la edad de gestación y de la intensidad del trastorno metabólico, de si la diabetes continúa o no después del parto, y de la necesidad de tratamiento con insulina.

- **Episiotomía:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por episiotomía a la incisión que se practica en el periné de la mujer, partiendo de la comisura posterior de la vulva hacia el ano, con el fin de evitar un desgarro de los tejidos durante el parto y facilitar la expulsión del feto.

- **Desgarro perineal:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por desgarro perineal a aquellas lesiones de la piel, mucosas y los músculos que se encuentran sobre el orificio vaginal, vulva o periné, que se producen durante el periodo expulsivo del parto.

- **Alteraciones placentarias:** se definió como una variable dicotómica placenta completa o placenta retenida.

Se entiende por placenta completa a la salida total de los componentes placentarios durante el alumbramiento, denominándose placenta retenida cuando se presenta dificultades para la salida de estos componentes.

#### 4.2.3. Variables clínicas del recién nacido

- **Infección congénita por *T. cruzi* (Chagas +/-):** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa, según la presencia o no de infección en el recién nacido.

Se define como infección congénita cuando el recién nacido presenta al menos una prueba parasitológica directa *positiva*. La prueba que se realizan en la maternidad es el microhematocrito.

- **Mes de nacimiento:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 4 niveles de agrupación según los meses al nacimiento agrupados en las estaciones del año:

Octubre a diciembre = Primavera

Enero a marzo = Verano

Abril a junio = Otoño

Julio a septiembre = Invierno

- **Sexo:** se definió como una variable cualitativa nominal con 3 caracteres diferentes: masculino, femenino y no definido (malformaciones congénitas que impiden diferenciar el sexo al nacimiento).

- **Peso:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según el peso del recién nacido medido en gramos:

< 2500 g = bajo peso al nacer

2500-3999 g = peso adecuado al nacer

>= 4000 g = peso alto al nacer

- **Longitud:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según la longitud del recién nacido medido en centímetros:

< 47 cm = baja longitud al nacer

47-52 cm = adecuada longitud al nacer

> 52 cm = elevada longitud al nacer

- **APGAR al 1º minuto:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según el puntaje obtenido del test de APGAR al 1º minuto de vida:

7 a 10 puntos = Normal

4 a 6 puntos = Depresión moderada

< 4 puntos = Depresión severa

El test de APGAR se utiliza para evaluar a los recién nacidos al minuto y a los 5 minutos de vida mediante cinco parámetros sencillos definidos por la anestesista Virginia Apgar en 1953. A cada una de las variables se le adjudica una puntuación entre 0 y 2, y se obtiene la suma total (González-Merlo et al., 2013).

**Tabla 4.1.** Escala de puntuación del test de APGAR.

	<b>0 puntos</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Latido ausente	<100 lpm	>100 lpm
<b>Esfuerzo respiratorio</b>	Apnea	Débil o irregular	Normal o llanto
<b>Tono muscular</b>	Atonía	Hipotonía	Normal
<b>Color</b>	Cianosis central o palidez	Cianosis acra	Completamente rosado
<b>Respuesta al estímulo</b>	Sin respuesta	Muecas	Estornudos, tos
lpm = latidos por minuto			

El test de APGAR es una herramienta útil para proporcionar una descripción semicuantitativa y sistemática del estado clínico del niño en el momento del nacimiento, es de fácil adquisición y no interfiere con las maniobras necesarias para el cuidado o tratamiento del recién nacido. Al minuto de vida, la puntuación refleja el ambiente intrauterino del niño y su tolerancia al proceso del nacimiento; a los 5 minutos refleja el éxito de la transición a la vida extrauterina.

- **APGAR al 5º minuto:** se definió como una variable cualitativa ordinal con 3 niveles de agrupación según el puntaje obtenido del test de APGAR al quinto minuto de vida:

7 a 10 puntos = Normal

4 a 6 puntos = Depresión moderada

< 4 puntos = Depresión severa

- **Malformaciones congénitas:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

- **Distocias:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por distocia a toda anomalía en el mecanismo del parto que interfiere con la evolución fisiológica del mismo. El parto con evolución anormal, a nivel de contracciones uterinas, dificultad de descenso de la presentación o no progreso de la dilatación constituyen las causas más frecuentes de distocia, y aproximadamente se presentan en un 20% de los partos. Las distocias son la principal causa que obliga a realizar una cesárea en el transcurso del parto.

El canal del parto está constituido por elementos osteoarticulares (huesos y articulaciones de la pelvis) y estructuras musculoaponeuróticas que lo continúan hasta el perineo. Ambos componentes (canal óseo y canal blando) pueden ser causa de distocia.

- **Alteraciones del líquido amniótico:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

El líquido amniótico es el medio físico en el que van a desarrollarse el embrión y el feto, con la particularidad de que este último contribuye principalmente a su formación y composición, aunque en las primeras semanas de la gestación, hasta la transición, el líquido amniótico es de origen fundamentalmente materno.

Las principales alteraciones del líquido amniótico son alteraciones de volumen. La escasez del líquido amniótico se conoce como oligoamnios u oligohidramnios, y su exceso como hidramnios o polihidramnios.

- **Infección materna periparto:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por infección materna periparto a toda aquella infección presente en la madre durante el proceso del parto, como por ejemplo, vulvovaginitis, infecciones del tracto urinario, VIH, etc.

- **Amenaza de parto pretérmino:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se denomina amenaza de parto pretérmino (APP) al inicio de contracciones uterinas regulares, dilatación y borramiento del cérvix entre las semanas 23 y 36

de gestación. La importancia de esta entidad es que entre el 27 y el 51,3% de las APP finalizarán en un parto pretérmino. Un parto se considera pretérmino, según estableció la Organización Mundial de la Salud en el año 1972, cuando ocurre antes de la semana 37 de gestación. La diferenciación entre parto a término (igual o superior a 37 semanas de gestación) y pretérmino está justificada por el incremento en la morbilidad y la mortalidad neonatal que supone el parto pretérmino. En diversas revisiones se ha podido observar que los partos pretérmino dan lugar a entre el 69 y el 85% de las muertes neonatales tempranas no causadas por malformaciones letales (González-Merlo et al., 2013).

- **Sufrimiento fetal agudo:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

El Sufrimiento Fetal Agudo (SFA) es una perturbación metabólica compleja debida a una disminución de los intercambios feto-maternos, de evolución relativamente rápida, que lleva a una alteración de la homeostasis fetal y que puede conducir a alteraciones tisulares irreparables o a la muerte fetal.

Dentro de las causas que pueden provocar sufrimiento fetal agudo, tenemos aquellas que determinan una disminución del aporte de sangre al útero en cantidad y calidad, alteraciones en la circulación de sangre en el útero como ser las contracciones excesivas durante el trabajo de parto o en partos prolongados, y las alteraciones de la circulación del feto que producen disminución del riego sanguíneo como las circulares del cordón al cuello del feto, nudos verdaderos del cordón umbilical, anemia fetal y hemorragias placentarias.

El diagnóstico se realiza a través de los métodos de monitoreo anteparto para evaluar la vitalidad fetal, tales como la auscultación con el estetoscopio de Pinard, el detector Doppler, la cardiotocografía basal y estimulada.

- **Hemorragia del 3º trimestre:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se denomina hemorragias del tercer trimestre a todas aquellas anomalías en la placentación que se manifiestan con sangrado genital, y que son una de las principales causas de morbilidad durante el embarazo y el parto. En cualquiera de sus presentaciones se puede asociar a hipertensión inducida por el embarazo, retraso del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, hemorragia posparto, etc.



El diagnóstico se realiza a través de la evaluación de la placenta y el cordón umbilical durante el embarazo mediante pruebas de imagen, preferentemente ecografía, es de realización obligatoria. Deben evaluarse su morfología, anatomía, localización, implantación, tamaño y vascularización.

- **Ingreso en neonatología:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por “ingreso en neonatología”, a todo recién nacido que tras el parto requiere ingreso hospitalario en la Unidad de Neonatología de la maternidad, donde se brinda la asistencia al recién nacido hospitalizado en cuidados intermedios, especiales o sala de observación. Ingresan recién nacidos que requieren estos cuidados debido a que presentan patologías que requieren tratamiento y vigilancia, tales como prematuridad, infecciones, ictericias, enfermedades respiratorias.

- **Ingreso en Unidad de Terapia Intensiva (UTI):** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por “ingreso en UTI”, a todo recién nacido que tras el parto requiere ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva neonatal de la maternidad, donde se brinda la asistencia al recién nacido hospitalizado en cuidados intensivos, por su situación crítica. Ingresan recién nacidos que requieren estos cuidados debido a que presentan patologías graves que requieren tratamiento y vigilancia intensiva, tales como gran prematuridad, infecciones severas, enfermedades respiratorias severas.

- **Sepsis neonatal:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos, parásitos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

- **Hipoglicemia neonatal:** se definió como una variable dicotómica positiva o negativa.

A la vista de datos de seguimiento neurológico, metabólico y estadístico, se toma como criterio de hipoglicemia neonatal el punto de corte de  $< 45$  mg/dl (2,5 mmol/l) de glicemia en sangre, tanto para recién nacidos pretérmino como a término, y a cualquier rango de edad extrauterina, con los cuales ya se asocian

respuestas adrenérgicas y aumento de flujo sanguíneo cerebral, aunque en estos neonatos no haya sintomatología de hipoglicemia (Kalhan and Peter-Wohl, 2000).

- **Alimento al alta:** se definió como una variable dicotómica:

Lactancia exclusiva = Leche materna como alimento exclusivo

No lactancia exclusiva = Leche materna parcial o totalmente sustituida

Se entiende como “alimento al alta” a aquella alimentación recibida por el recién nacido posterior al parto, cuando es dado de alta del hospital.

### 4.3. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las características basales se llevó a cabo expresando los resultados como la media ( $\pm$  SD desviaciones estándar) o porcentajes de las variables cualitativas medidas en las madres y los recién nacidos. El test de Studentt, ANOVA y pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis se utilizaron para comparar medias o medianas.

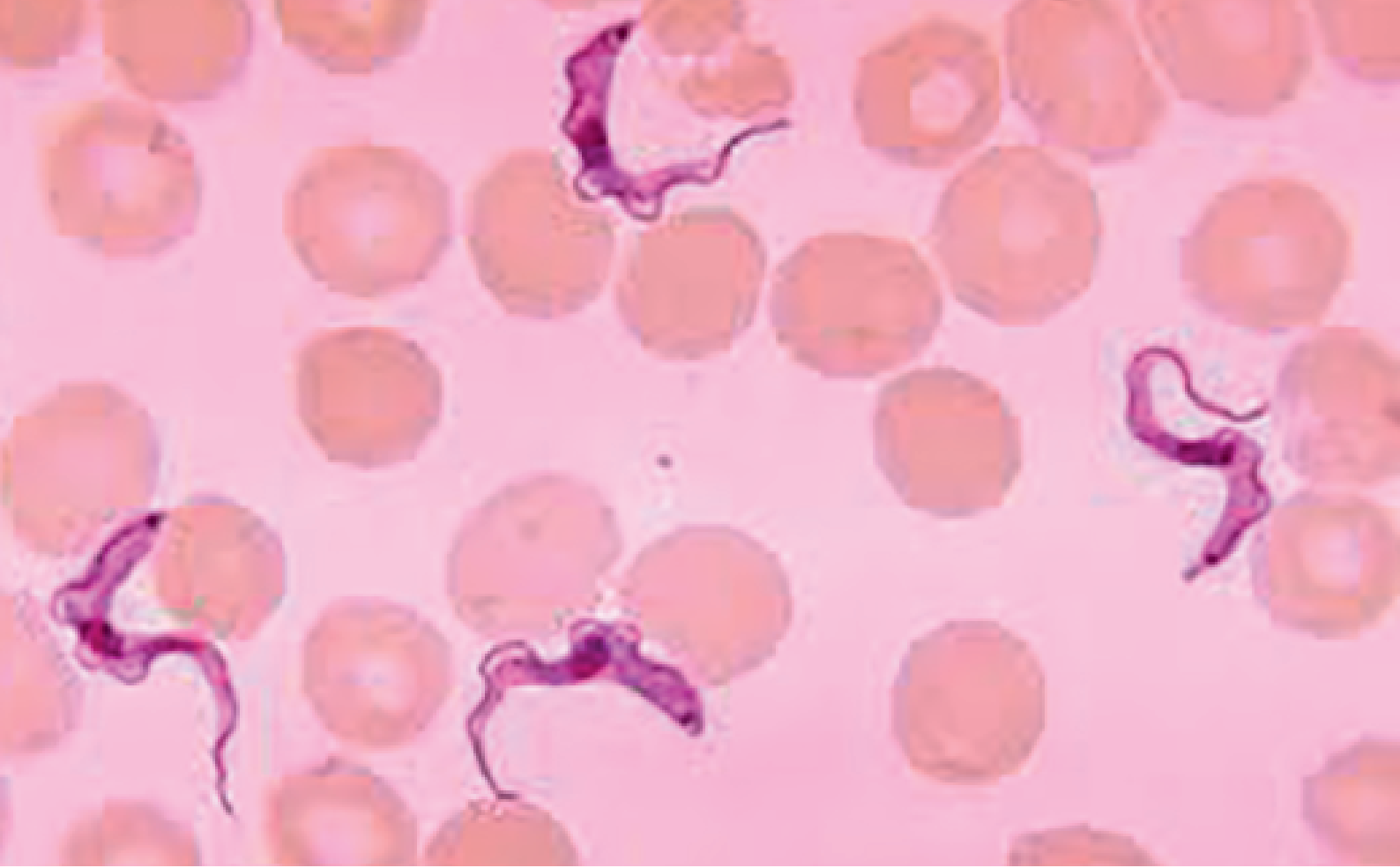
Se calcularon las razones de proporciones u *Odds Ratio* (OR) crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para expresar la magnitud de la asociación de cada variable entre los grupos de estudio. Para las variables sociodemográficas, las relacionadas con los antecedentes epidemiológicos, con los antecedentes obstétricos y las relacionadas con características gestacionales actuales de la mujer embarazada, se calculó la asociación entre el grupo de madres con infección por *T. cruzi* y el grupo de madres sin infección por *T. cruzi*. Para las variables relacionadas con características del recién nacido se realizó el cálculo de asociación entre el grupo de recién nacidos con infección congénita por *T. cruzi* (provenientes de madres con infección por *T. cruzi*) y el grupo de recién nacidos sin infección (provenientes de madres con infección), y el cálculo de asociación entre el grupo de recién nacidos sin infección provenientes de madres con infección y el grupo de recién nacidos sin infección provenientes de madres sin infección.

Se realizó inicialmente un análisis univariante para identificar posibles factores de riesgo de la enfermedad de Chagas asociado a las madres serológicamente positivas, y otro análisis para identificar posibles factores de riesgo asociados a la transmisión congénita de la infección. Por último, todas las variables con  $p < 0,20$  se introdujeron en una regresión logística múltiple para determinar los factores asociados a la infección materna por Chagas o a su transmisión congénita. Se realizó un análisis estratificado por separado

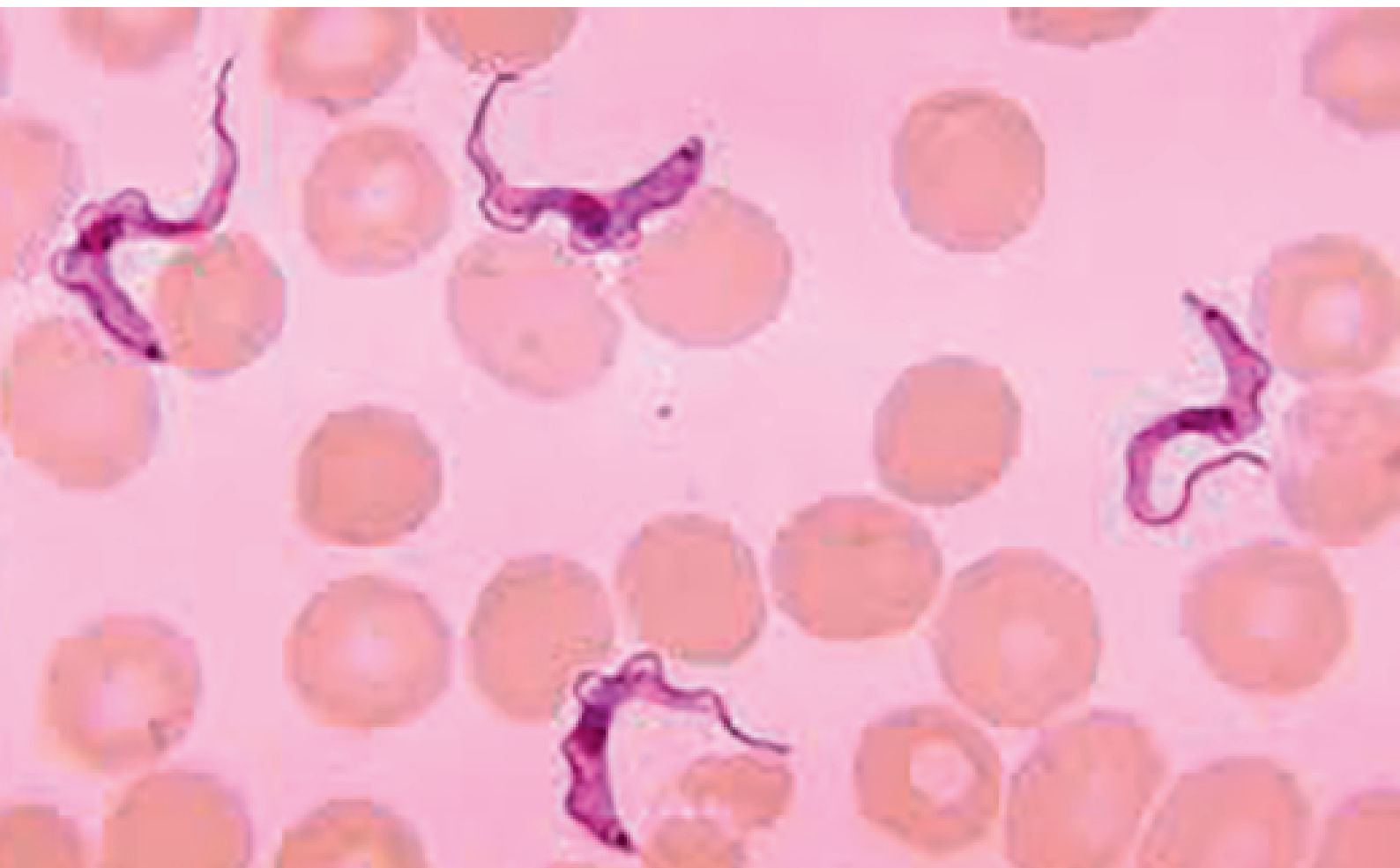
para identificar las diferencias en las madres serológicamente positivas y las que no, y en los recién nacidos.

#### **4.4. Consideraciones éticas**

Se solicitó la autorización correspondiente a la dirección del Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez” para acceder a la información de las historias clínicas y datos de laboratorio de todas las parejas madre-hijo durante el periodo de marzo del 2009 a febrero del 2012, asegurando que toda la información recopilada sea estrictamente de uso científico y de su total confidencialidad. Además, se obtiene la aprobación del Comité Ético de Investigación Científica (CEIC) de la Universidad de Valencia, con número de registro H1488796803273.



## 5. RESULTADOS





## **5.1. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

### **5.1.1. Prevalencia en mujeres embarazadas**

El total de mujeres atendidas en la maternidad del Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez” durante el periodo de estudio (2009-2012) fue de 29360, de las cuales 5731 fueron seropositivas para la infección Chagásica, lo que determina una prevalencia de periodo de 19,5% y una prevalencia anual de 6,5 casos de Chagas por cada 100 mujeres atendidas.

### **5.1.2. Prevalencia de infecciones congénitas**

El total de recién nacidos atendidos en la maternidad durante el periodo de estudio fueron 30534, de los cuales 5960 provenían de madres con infección Chagásica, de estos, 83 presentaron infección congénita por *T. cruzi*, lo que determina una prevalencia de periodo de 1,4% y una prevalencia anual de 0,5 casos por cada 100 recién nacidos de madres infectadas, con una prevalencia total de Chagas neonatal (de base poblacional) de 0,3 casos por cada 100 recién nacidos en general.

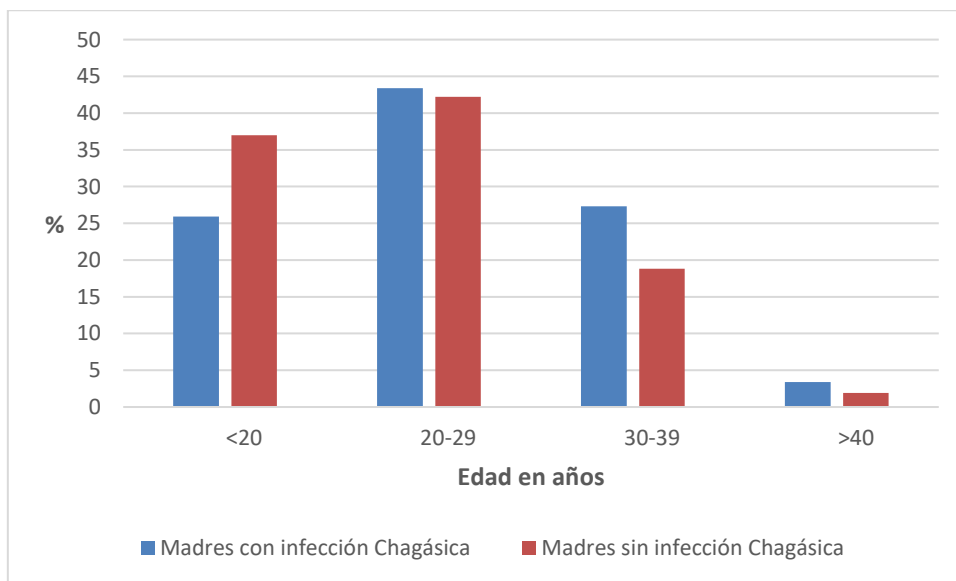
## **5.2. Perfil sociodemográfico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

De un total de 359 mujeres embarazadas incluidas en nuestro estudio, 205 madres tienen infección Chagásica y 154 madres son serológicamente negativas. La edad media fue de 25,44 años para las madres con infección Chagásica y 23,04 para las madres sin infección, 53 (25,9%) y 57 (37%) madres con infección y sin infección respectivamente en el grupo de menos de 20 años, 89 (43,4%) y 65 (42,2%) en el grupo de 20 a 29 años, 56 (27,3%) y 29 (18,8%) en el grupo de 30 a 39 años, 7 (3,4%) y 3 (1,9%) en el grupo de mayores de 40 años. En la figura 14 se puede observar que son en general de mayor edad las madres con enfermedad de Chagas, presentando mayor número en los grupos etarios de 20 años en adelante.

**Tabla 5.1.** Análisis univariante de los grupos etarios de las mujeres embarazadas.

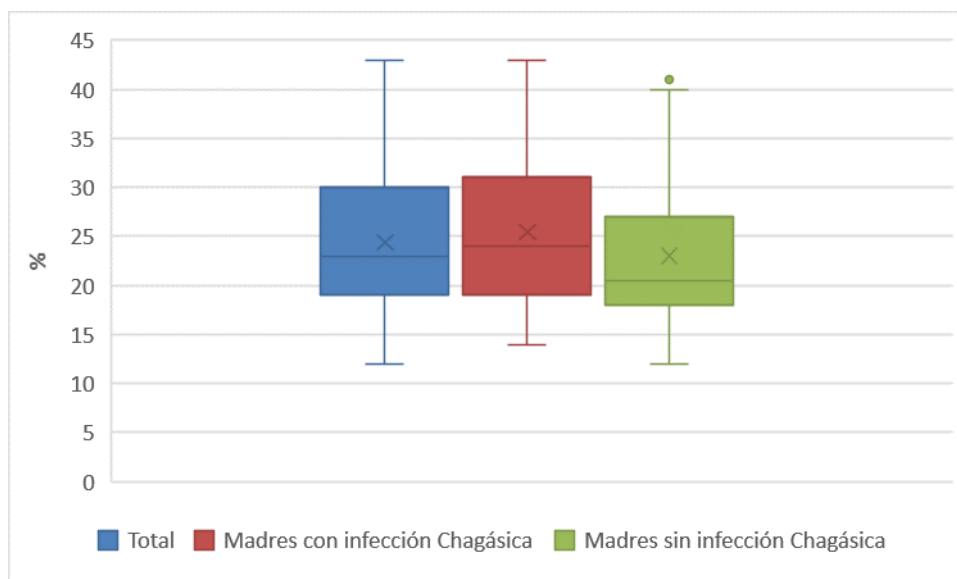
Característica	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	Media o %	IC 95%	n	Media o %	IC 95%			
<b>Edad</b>	205	25,44		154	23,04		0,002		
<20	53	25,9	20,2-32,2	57	37	29,7-44,8	0,073	1 (Ref)	
20-29	89	43,4	36,7-50,3	65	42,2	34,6-50,1		0,4	0,1-1,6
30-39	56	27,3	21,6-33,7	29	18,8	13,2-25,6		0,6	1,1-2,3
>40	7	3,4	1,5-6,6	3	1,9	0,5-5,2		0,8	0,2-3,4

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; ORc: *Odds Ratio* crudo



**Figura 5.1.** Distribución de la edad de las mujeres embarazadas en grupos etarios.

En el análisis univariante de esta variable resultó estadísticamente significativa la diferencia de edad entre las madres serológicamente positivas y negativas, con una  $p=0,002$ .



**Figura 5.2.** Diagrama de cajas para la edad de las mujeres embarazadas.

En la figura 5.2 podemos tener una visión general de la simetría de la distribución de la edad en total y en los dos grupos estudiados.

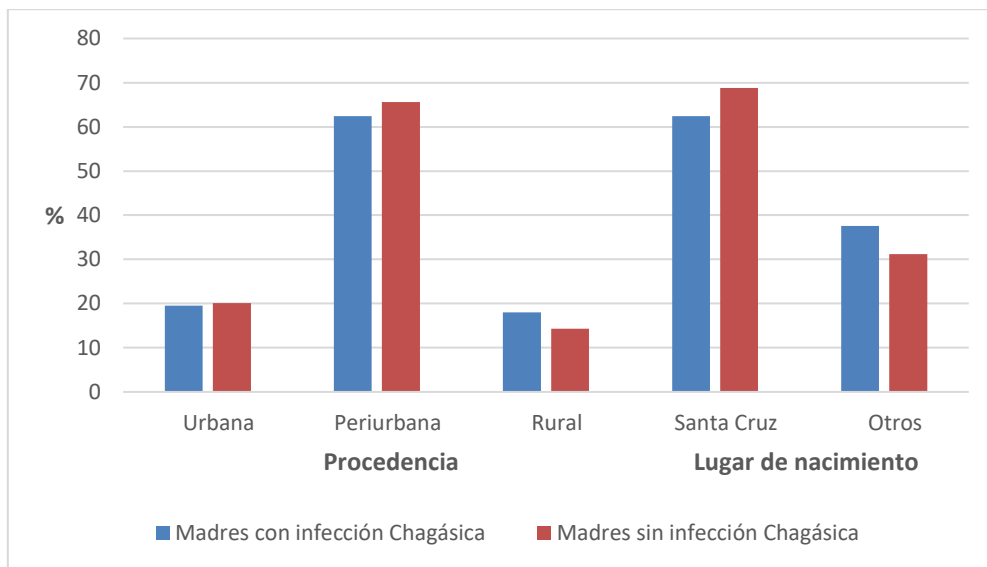
**Tabla 5.2.** Características sociodemográficas de la mujer embarazada.

Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Procedencia</b>									
Urbana	40	19,5	14,5-25,4	31	20,1	14,4-27,0	0,634	1 (Ref)	
Periurbana	128	62,4	55,7-68,9	101	65,6	57,8-72,8		1	0,6-1,7
Rural	37	18	13,2-23,5	22	14,3	9,4-20,5		1,3	0,7-2,6
<b>Lugar de nacimiento</b>									
Santa Cruz	128	62,4	55,7-68,9	106	68,8	60,2-75,8	0,208	1 (Ref)	
Otros	77	37,6	31,1-44,3	48	31,2	24,2-38,8		1,32	0,85-2,07
<b>Educación</b>									
Primer nivel	87	42,4	35,8-49,3	56	36,4	29,1-44,2	0,67	1 (Ref)	
Segundo nivel	99	48,3	41,5-55,1	80	51,9	44,1-59,8		0,79	0,50-1,24
Universitaria	17	8,3	5,1-12,7	16	10,4	6,3-16,0		0,68	0,31-1,48
Ninguno	2	1	0,2-3,2	2	1,3	0,2-4,2		0,69	0,06-6,34
<b>Estado civil</b>									
Casada/Unión estable	170	82,9	77,3-87,6	123	79,9	73,0-85,6	0,459	1 (Ref)	
Soltera/otros	35	17,1	12,3-22,7	31	20,1	14,4-27,0		0,81	0,47-1,40

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo



En relación a la procedencia de las madres (lugar donde residen en el momento del estudio), se ha podido observar que es mayor el de la zona periurbana para ambos grupos, con 128 (62,4%) y 101 (65,6%) madres con infección y sin infección Chagásica respectivamente, siendo para la zona urbana 40 (19,5%) y 31 (20,1%) respectivamente, correspondiendo el menor número para la zona rural, 37 (18%) y 22 (14,3%) respectivamente, no siendo estadísticamente significativa la diferencia entre los dos grupos.



**Figura 5.3.** Distribución de la procedencia y lugar de nacimiento de las mujeres embarazadas.

En el lugar de nacimiento u origen de las madres, se observó que 128 (62,4%) de las madres con infección Chagásica eran del departamento de Santa Cruz y 77 (37,6%) de otros departamentos del país u otros países, siendo 106 (68,8%) las mujeres sin infección Chagásica del departamento de Santa Cruz y 48 (31,2%) de otro origen. Las madres con origen al nacimiento de otros países fueron solo 3 del total, y todas ellas con enfermedad de Chagas, como se puede observar en la tabla 5.3. Los departamentos con mayor número de pacientes después de Santa Cruz son Chuquisaca y Cochabamba, teniendo como origen el departamento de Chuquisaca 42 madres con infección Chagásica de las 50 presentes en el estudio.

**Tabla 5.3.** Distribución del lugar de nacimiento de las madres.

	Número total	Madres Chagas +		Madres Chagas -	
		n	%	n	%
<b>Departamentos</b>					
Santa Cruz	234	128	62,44	106	68,83
Chuquisaca	50	42	20,49	8	5,19
Cochabamba	27	13	6,34	14	9,09
Potosí	16	13	6,34	3	1,95
Beni	15	2	0,98	13	8,44
La Paz	11	4	1,95	7	4,55
Tarija	2	0	0,00	2	1,30
Oruro	1	0	0,00	1	0,65
<b>Otros países</b>					
Chile	1	1	0,49	0	0,00
Ecuador	1	1	0,49	0	0,00
Brasil	1	1	0,49	0	0,00
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>205</b>		<b>154</b>	
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica					

El nivel de educación de las madres se encuentra en su mayor parte en el segundo nivel para ambos grupos, 99 (48,3%) las madres con infección por *T. cruzi* y 80 (51,9%) las madres sin infección, seguido de educación hasta el primer nivel en 87 (42,4%) y 56 (36,4%) madres con y sin infección respectivamente, pudiéndose observar que en el grupo de madres con infección por *T. cruzi* hay un mayor porcentaje de educación de primer nivel, aunque no llega a ser esta diferencia estadísticamente significativa. La educación universitaria se presenta en 17 (8,3%) y 16 (10,4%) madres con y sin infección

respectivamente, y la ausencia de algún tipo de nivel educativo solo se presenta en alrededor del 1% en ambos grupos.

No se encuentra diferencias en el estado civil de ambos grupos, predomina la situación de casada o en unión estable con 170 (82,9%) madres con infección y 123 (79,9%) madres sin infección, siendo las solteras u otro tipo de situación civil, 35 (17,1%) y 31 (20,1%) respectivamente.

### 5.3. Perfil clínico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas

#### 5.3.1. Perfil clínico en mujeres embarazadas

La presencia de antecedentes familiares de tuberculosis, diabetes mellitus, preeclampsia, eclampsia e hipertensión arterial son similares en ambos grupos, siendo 32 (15,6%) las madres con infección y 31 (20,1%) las madres sin infección, que presentan como antecedente estas patologías.

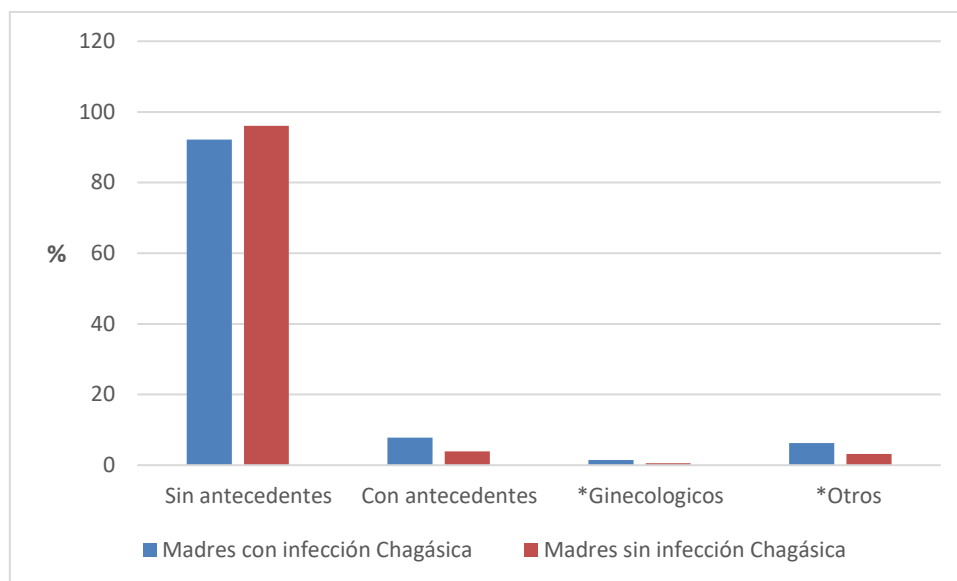
**Tabla 5. 4.** Antecedentes epidemiológicos de la mujer embarazada.

Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Antecedentes familiares</b>									
Sin antecedentes	173	84,4	78,9-88,9	123	79,9	73,0-85,6	0,265	1 (Ref)	
Con antecedentes	32	15,6	11,1-21,1	31	20,1	14,4-27,0		0,73	0,42-1,27
<b>Antecedentes personales</b>									
Sin antecedentes	189	92,2	87,9-95,3	148	96,1	92,1-98,4	0,126	1 (Ref)	
Con antecedentes	16	7,8	4,7-12,1	6	3,9	1,6-7,9		2,05	0,81-5,93
*Ginecológicos	3	1,5	0,4-3,9	1	0,6	IC exacto	0,309	1 (Ref)	
*Otros	13	6,3	3,6-10,3	5	3,2	1,2-7,0		6,56	0,60-219,02

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo

La mayoría de las madres en ambos grupos no tienen antecedentes médicos personales de interés (tuberculosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, eclampsia/pre-

eclampsia), pero aquellas que si lo tienen son más frecuentes en el grupo de madres con infección Chagásica, 16 (7,8%), en comparación con las madres serológicamente negativas, 6 (3,9%). En este grupo de madres se observa que, dentro de los antecedentes personales, los relacionados con gestaciones previas son la minoría, 3 de 16 (1,5% de 7,8%) en las madres con infección y 1 de 6 (0,6 % de 3,9%) en las madres sin infección.



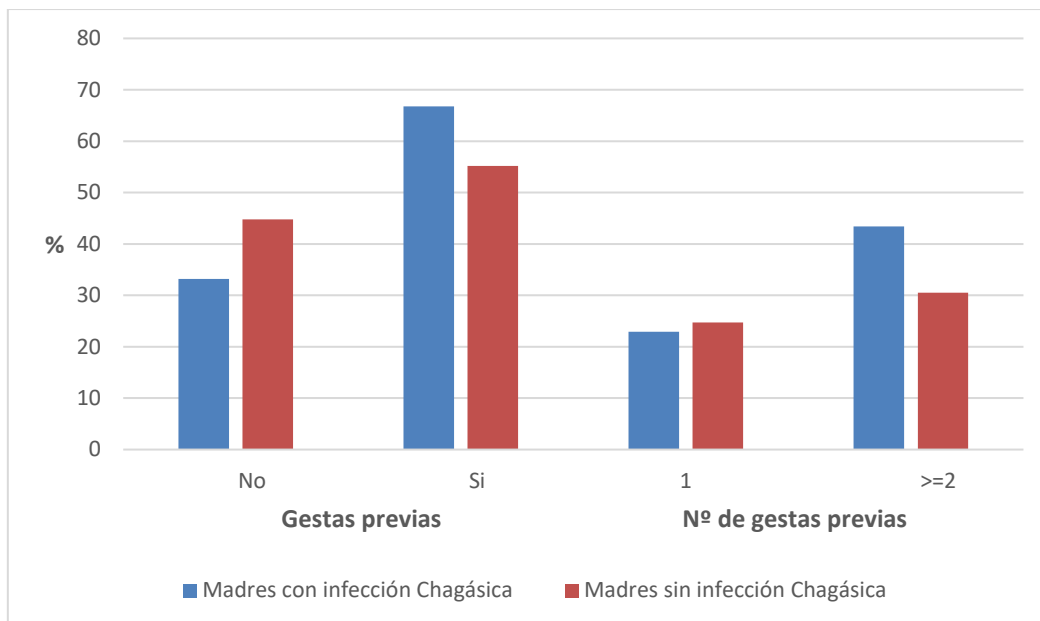
**Figura 5. 4.** Distribución de los antecedentes personales de las mujeres embarazadas.

Hemos observado que la mayoría de las madres en ambos grupos presentan gestas previas, siendo mayor el número de multigestas en las madres con infección Chagásica que las serológicamente negativas, diferencias que resultan estadísticamente significativas en el primer análisis. 137 (66,8%) embarazadas con infección presentan el antecedente de una o más gestaciones previas y 68 (33,2%) no han tenido ninguna gestación previa. De las embarazadas sin infección, 85 (55,2 %) han tenido una o más gestaciones previas y 69 (44,8%) no han tenido este antecedente, tal como se puede ver en la figura 5.5. Dentro del subgrupo de las multigestas, se puede observar también que es más frecuente el antecedente de dos o más gestas previas que el de uno solo, tanto en las madres con infección como en las serológicamente negativas, encontrándose 89 (43,4%) en el grupo de embarazadas con infección y 47 (30,5%) en las embarazadas sin infección.

**Tabla 5.5.** Antecedentes obstétricos de la mujer embarazada

Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Gestas previas</b>									
No	68	33,2	27,0-39,8	69	44,8	37,1-52,7	0,025	1 Ref	
Si	137	66,8	60,2-73,0	85	55,2	47,3-62,9	0,033	1,63	1,06-2,51
1	47	22,9	17,6-29,1	38	24,7	18,4-31,9		1,26	0,73-2,16
>=2	89	43,4	36,7-50,3	47	30,5	23,6-38,1		1,92	1,18-3,13
<b>Partos vaginales previos</b>									
No	113	55,1	48,3-61,8	102	66,2	58,5-73,4	0,034	1 Ref	
Si	92	44,9	38,2-51,7	52	33,8	26,6-41,5		1,59	1,03-1,63
<b>Cesáreas previas</b>									
No	159	77,6	71,5-82,9	119	77,3	70,2-83,4	0,948	1 Ref	
Si	46	22,4	17,1-28,5	35	22,7	16,6-29,8		0,98	0,59-1,63
<b>Abortos previos</b>									
No	156	76,1	69,9-81,6	127	82,5	75,9-87,9	0,144	1 Ref	
Si	49	23,9	18,4-30,1	27	17,5	12,1-24,1		1,47	0,87-2,52
<b>Muerte neonatal precoz</b>									
No	200	97,6	94,7-99,1	151	98,1	94,8-99,5	0,755	1 Ref	
Si	5	2,4	0,9-5,3	3	1,9	0,5-5,2		1,23	0,28-6,47
<b>Muerte neonatal tardía</b>									
No	201	98	95,08-99,5	153	99,4	96,43-99,9	0,298	1 Ref	
Si	4	2	0,53-4,9	1	0,6	0,016-3,6		1,42	0,11-45,18

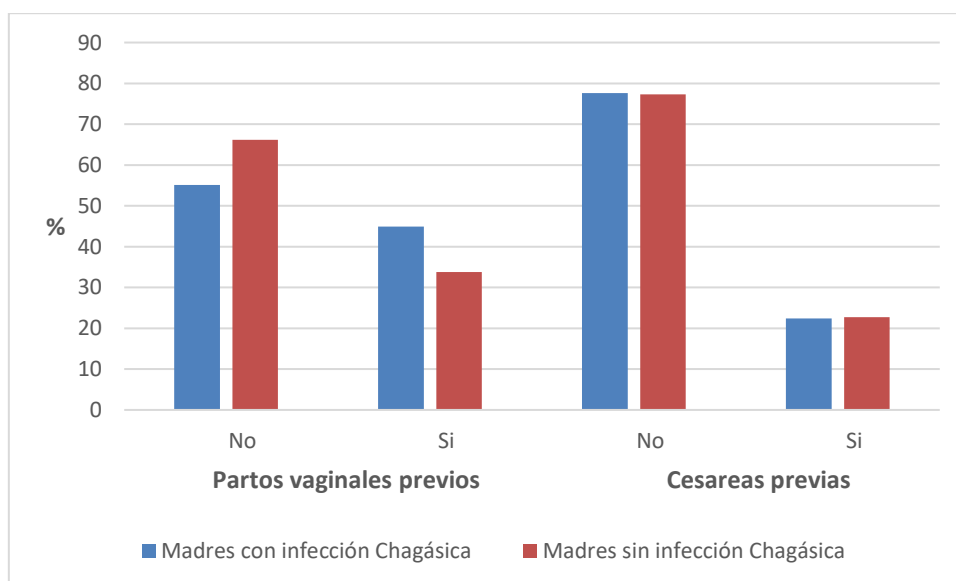
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo



**Figura 5.5.** Distribución de las gestas previas en las mujeres embarazadas.

Se encontró una mayor frecuencia de partos vaginales previos en las madres con enfermedad de Chagas, 92 (44,9%) en comparación con las madres sin infección que fueron 52 (33,8%), presentando diferencia estadística significativa ( $p=0,034$ ).

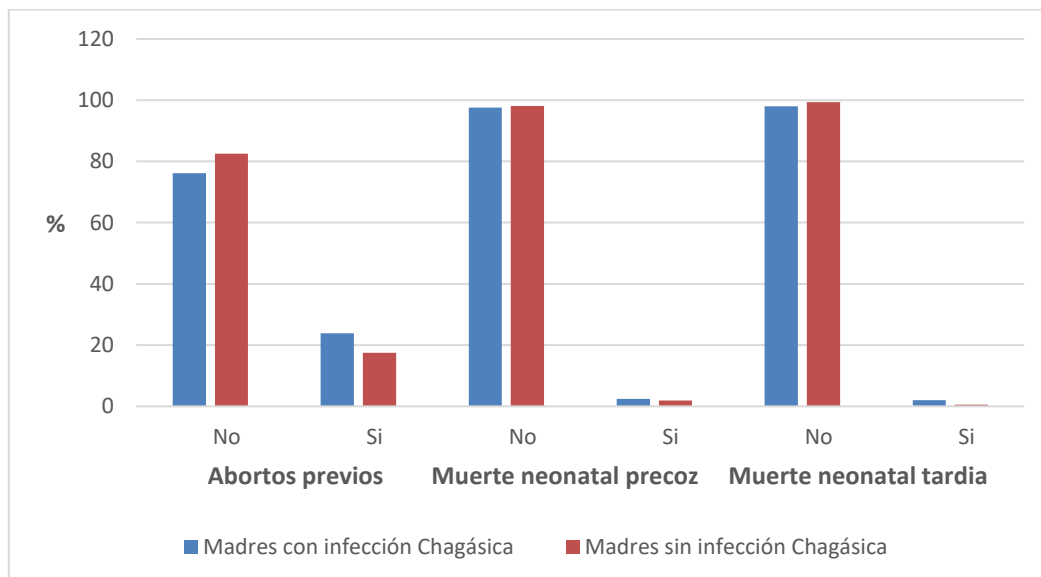
En relación al antecedente de cesáreas previas, tal como se puede observar en la tabla 5.5, existe una similitud tanto en el grupo de las madres con enfermedad de Chagas, 46 (22,4%), como en las madres sin infección, 35 (22,7%).



**Figura 5.6.** Antecedente de partos vaginales y cesáreas previas.

También se puede ver en la tabla 5.5, que existe un mayor número de abortos previos en los antecedentes de las madres con infección, 49 (23,9%), en relación con las madres en el grupo control, 27 (17,5%), no llegando a ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,144$ ).

Existe un mayor número de antecedente de muertes neonatales, tanto en la primera semana como a posterior, en el grupo de madres con infección, teniendo 5 (2,4%) de mortalidad neonatal precoz y 4 (2%) de mortalidad neonatal tardía, frente a 3 (1,9%) y 1 (0,6%) respectivamente en el grupo control, aunque estas diferencias no han llegado a ser estadísticamente significativas.



**Figura 5.7.** Antecedente de abortos y muerte neonatal.

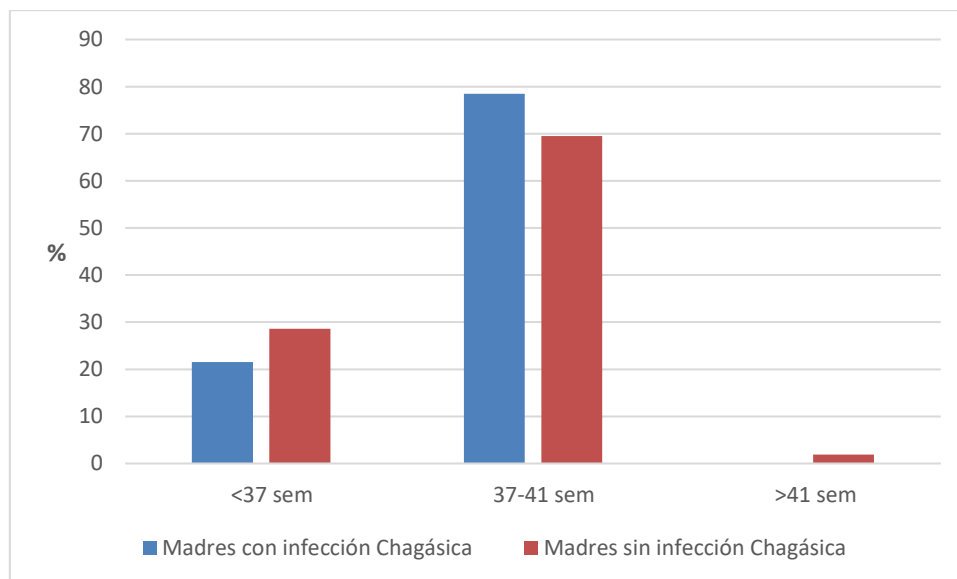
El análisis univariante de las características gestacionales del embarazo actual se realizó con todas las madres separadas en dos grupos, las madres con infección Chagásica (casos) y las madres con serología negativa (controles).

**Tabla 5.6.** Distribución de la edad gestacional de las mujeres embarazadas.

Característica	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Edad gestacional</b>									
<37 sem	44	21,5	16,2-27,5	44	28,6	21,9-36,1	0,034	1 Ref	
37-41 sem	161	78,5	72,5-83,8	107	69,5	61,9-76,4		1,49	0,92-2,42
>41 sem	0	0	0,0-1,5	3	1,9	0,5-5,2		0,27	0,01-2,10

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: *Odds Ratio* crudo

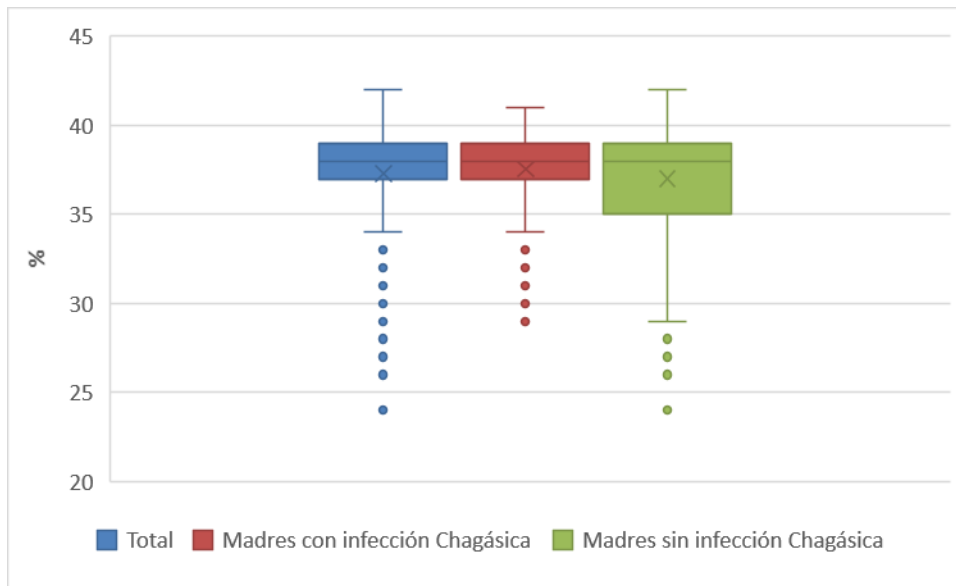
En la edad gestacional podemos observar un menor número de embarazos pretérminos, 44 (21,5%) en el grupo de madres con infección Chagásica que, en el grupo sin infección, 44 (28,6%). Ocurre lo contrario para los embarazos de término, donde las madres con infección presentan mayor número, 161 (78,5%), a diferencia de las madres sin infección que son 107 (69,5%). En relación al embarazo postérmino, no se encontró ninguna paciente con esta característica en el grupo de madres con infección, y en el grupo control solo 3 (1,9%).



**Figura 5.8.** Distribución de la edad gestacional en las mujeres embarazadas.

En la figura 5.9 podemos tener una visión general de la simetría de la distribución de la edad gestacional en el total de las madres y en los dos grupos estudiados según la presencia de infección.





**Figura 5.9.** Diagrama de cajas para la edad gestacional de las mujeres embarazadas.

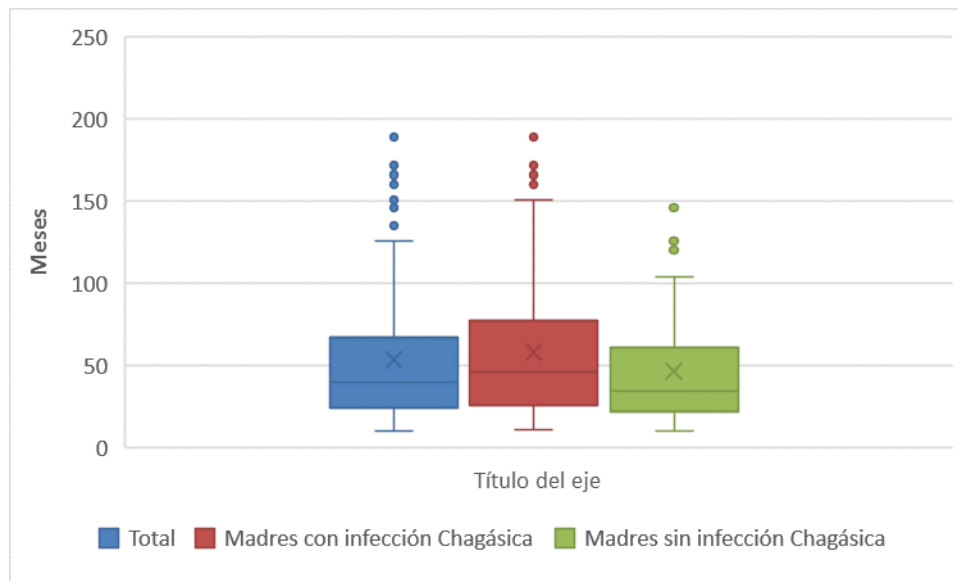
Se observa periodos intergenésicos más largos en las madres con infección Chagásica, siendo más frecuentes a partir de los 24 meses, 27 (28,7%) de 24-48 semanas de gestación y 35 (37,2%) mayores de 48 semanas, a diferencia del grupo control donde se observa mayor frecuencia de periodos intergenésicos de menos de 24 meses, 12 (20%) de 24-48 semanas de gestación y 18 (30%) mayores de 48 semanas, aunque estas diferencias no obtienen significancia estadística en el análisis univariante.

**Tabla 5.7.** Distribución del periodo intergenésico y el índice de masa corporal de las mujeres embarazadas.

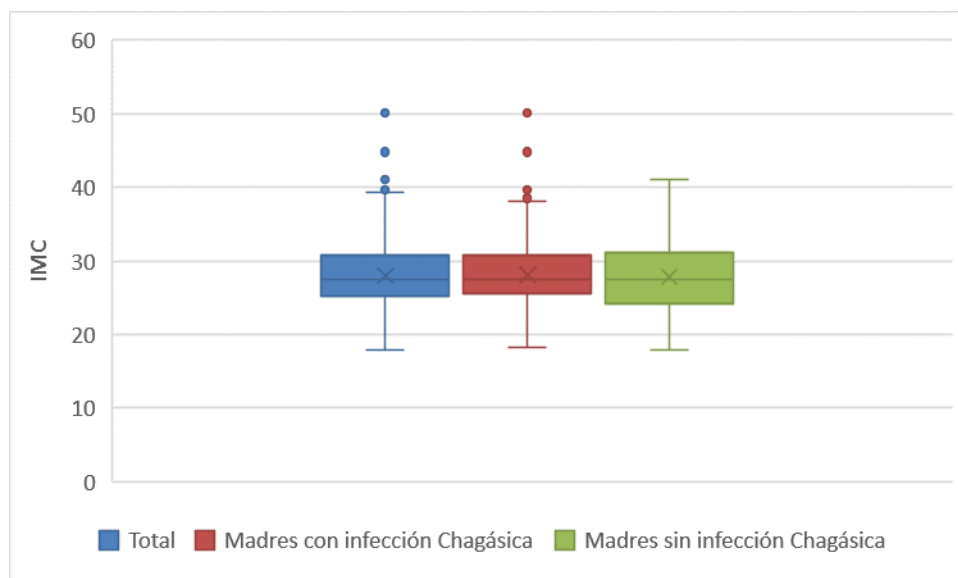
Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Periodo intergenésico</b>									
<6 meses	8	8,5	4,01-16,55	8	13,3	6,3-25,1	0,262	1 Ref	
6-23 meses	24	25,5	17,3-35,75	22	36,7	24,8-50,1		0,92	0,30-2,81
24-48 meses	27	28,7	20,0-39,1	12	20	11,1-32,7		0,44	0,13-1,47
>48 meses	35	37,2	27,6-47,8	18	30	19,2-43,3		0,51	
<b>IMC</b>									
<25	46	22,4	17,1-28,5	51	33,1	26,0-40,8	0,159	1 Ref	
25-32	126	61,5	54,7-67,9	83	53,9	46,0-61,7		1,67	1,03-2,73
33-40	31	15,1	10,7-20,5	19	12,3	7,8-18,3		1,79	0,89-3,66
>40	2	1	0.2-3,2	1	0,3	IC exacto		2,07	0,16-66,60

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo

En el índice de masa corporal no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, aunque existe un número considerable de bajo peso, un poco menor en el grupo con infección Chagásica con 46 (22,4%) que tienen un IMC menor a 25, a diferencia de las madres sin infección que son 51 (33,1%). El sobrepeso se presenta en 31 (15,1%) de las madres con infección y 19 (12,3%) de las madres sin infección, y la obesidad solo en 2 (1%) y 1 (0,3%) respectivamente.



**Figura 5. 10.** Diagrama de cajas para el periodo intergenésico.



**Figura 5. 11.** Diagrama de cajas para el índice de masa corporal.

**Tabla 5.8.** Distribución del tipo de embarazo, consumo de alcohol y método anticonceptivo.

Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Embarazo múltiple</b>									
No	194	94,6	90,9-97,1	149	96,8	93,0-98,8	0,336	1 Ref	
Si	11	5,4	2,9-9,1	5	3,2	1,2-7,0		1,69	0,58-5,49
<b>Embarazo planeado</b>									
No	126	61,5	54,7-67,9	104	67,5	59,4-74,6	0,236	1 Ref	
Si	79	38,5	32,1-45,3	50	32,5	25,4-40,2		1,3	0,84-2,02
<b>Consumo de alcohol</b>									
No	203	99	96,8-99,8	154	100	98,1-100	0,219	1 Ref	
Si	2	1	0,2-3,2	0	0	0,0-1,9		1,55	0,17-44,89
<b>Método anticonceptivo</b>									
No	192	93,7	89,7-96,4	145	94,3	89,5-97,1	0,846	1 Ref	
Si	13	6,3	3,6-10,3	9	5,8	2,9-10,5		1,08	0,45-2,76

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: *Odds Ratio* crudo

Se observó pocos embarazos múltiples, 11 (5,4%) en el grupo de madres con infección y 5 (3,2%) en el de madres sin infección.

En relación al antecedente de si el embarazo fue planeado, en ambos grupos se ve una mayoría de embarazos no planeados, 126 (61,5%) en las madres con infección y 104 (67,5%) en las madres sin infección.

El antecedente de consumo de alcohol fue casi inexistente, solo 2 (1%) en el grupo de madres con infección y ninguno en el de madres sin infección.

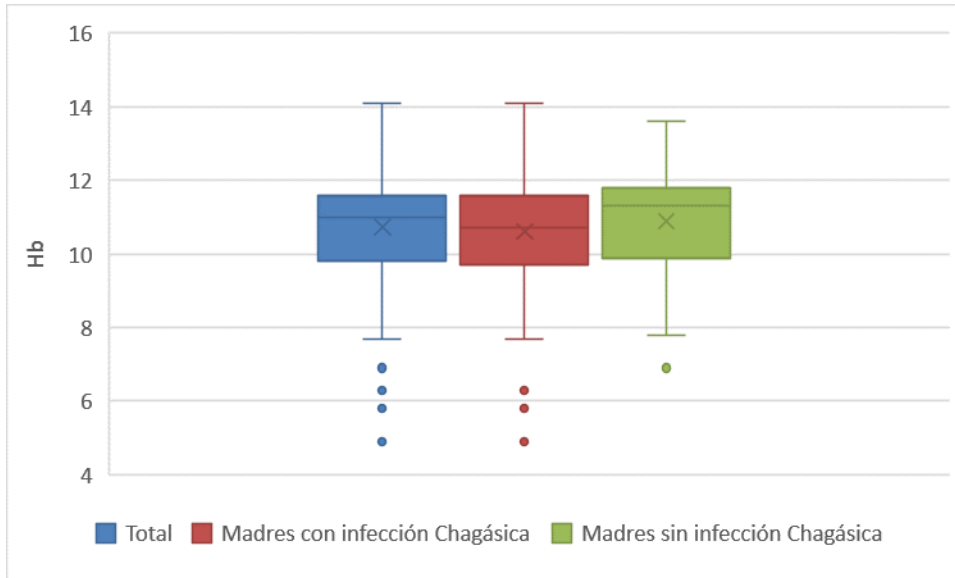
La utilización de algún método anticonceptivo solo se observó en 13 (6,3%) de las madres con infección y 9 (5,8%) de las madres sin infección.

Tabla 5.9. Distribución de resultados de análisis de laboratorio.

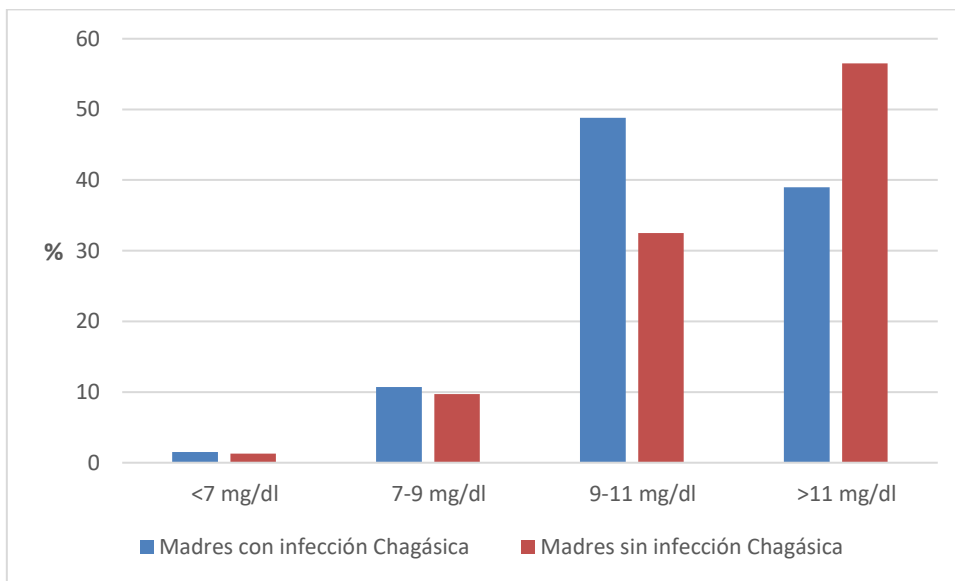
Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
Hb>20sem		11,87			10,9				
<7 mg/dl	3	1,5	0,4-3,9	2	1,3	0,2-4,2	0,009	1 Ref	
7-9 mg/dl	22	10,7	7,0-15,5	15	9,7	5,8-15,2		0,99	0,10-7,32
9-11 mg/dl	100	48,8	42,0-55,6	50	32,5	25,4-40,2		1,36	0,15-9,21
>11 mg/dl	80	39	32,5-45,8	87	56,5	48,6-64,2		0,62	0,07-4,23
<b>Grupo sanguíneo</b>									
A	32	15,6	11,1-21,1	22	14,3	9,4-20,5	0,352	1 Ref	
B	14	6,8	3,9-10,9	6	3,9	1,6-7,9		1,47	0,52-4,46
A-B	2	1	0,2-3,2	0	0	0,0-1,9		1,91	0,2-57,29
O	157	76,6	70,4-82,0	126	81,8	75,1-87,3		0,86	0,44-1,55
<b>Rh</b>									
Positivo	203	99	96,8-99,8	150	97,4	93,9-99,2	0,235	1 Ref	
Negativo	2	1	0,2-3,2	4	2,6	0,8-6,1		0,38	0,04-2,11
<b>Toxoplasma</b>									
IgG +	6	85,7 (2,9)	47,0-99,3 (1,2-6,0)	2	100 (1,3)	22,4-100 (0,2-4,2)	0,571	1 Ref	
IgM +	1	14,3 (0,5)	0,7-53,0 (IC exacto)	0	0	0,0-77,6 (0,0-1,9)		0,96	0,05-38,86
<b>Sifilis VDRL/RPR</b>									
No	203	99	96,8-99,8	150	99,3 (97,4)	93,9-99,2	0,749	1 Ref	
Si	2	1	0,2-3,2	1	0,7	IC exacto		1,38	0,11-42,86
<b>VIH</b>									
No	203	99	96,8-99,8	153	99,4	IC exacto	0,737	1 Ref	
Si	2	1	0,2-3,2	1	0,6	IC exacto		1,41	0,11-44,73

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo

En relación a la anemia en las mujeres embarazadas, se observó que solo 80 (39%) de las madres con infección se encontraban con hemoglobina normal (>11mg/dl) a la vigésima semana de gestación, a diferencia de las madres sin infección, 87 (56,5%), diferencia estadísticamente significativa. En las madres con infección se ve un mayor número de anemia leve, 100 (48,8%) que, en las madres sin infección, 50 (32,5%). En relación a la anemia moderada (hemoglobina de 7-9mg/dl) y anemia severa (hemoglobina <7mg/dl) se encuentran en valores relativos similares, las madres con infección presentan 22 (10,7%) de anemia moderada y 3 (1,5%) de anemia severa, las madres sin infección 15 (9,7%) y 2 (1,3%) respectivamente (Tabla 5.9).



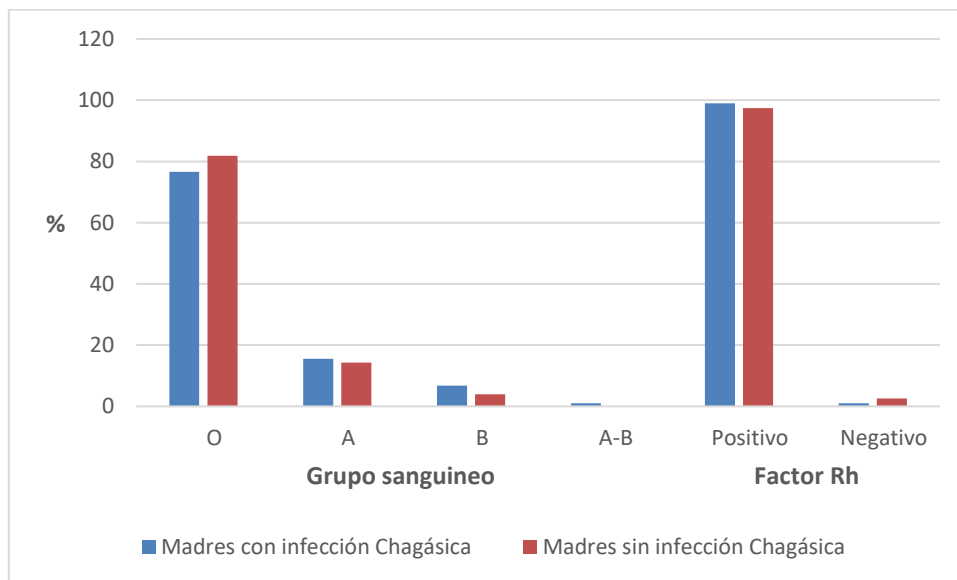
**Figura 5.12.** Diagrama de cajas para la hemoglobina en la vigésima semana de gestación.



**Figura 5.13.** Distribución de la hemoglobina en las mujeres embarazadas.

El grupo sanguíneo de las madres con infección son en su mayoría del grupo O, 157 (76,6%), al igual que las madres sin infección, 126 (81,8%), aunque con mayor valor relativo en este último. En las madres con infección se observa un mayor número de grupos sanguíneos B y A-B, 14 (6,8%) y 2 (1%) respectivamente, en cambio las madres sin infección solo tienen 6 (3,9%) de grupo B y ninguno de grupo A-B.

El factor Rh se presentó positivo en 203 (99%) y negativo en 2 (1%) de las madres con infección, siendo 150 (97,4%) positivo y 4 (2,6%) negativo en las madres sin infección.



**Figura 5.14.** Distribución del grupo sanguíneo y factor Rh de las mujeres embarazadas.

El resultado de la serología para toxoplasma se observó sólo en 7 madres con infección Chagásica, 6 (2,9%) con IgG positiva y solo 1 (0,5%) con IgM positiva. En las madres sin infección Chagásica sólo se encontró 2 (1,3%) con IgG positiva y ninguna con IgM positiva.

Se determinó la presencia de serología positiva para sífilis en 2 (1%) de las madres con infección y 1 (0,7%) de las madres sin infección Chagásica.

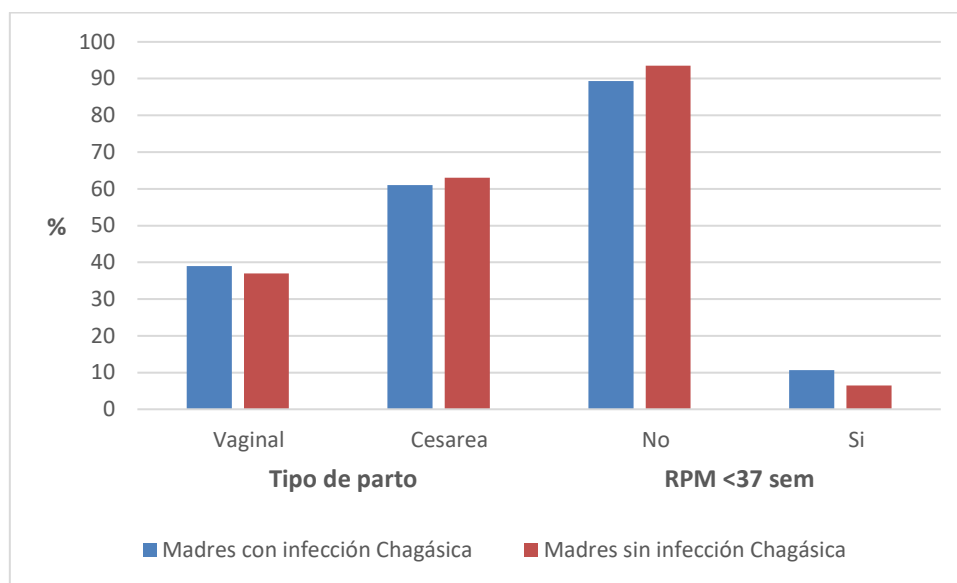
La coinfección con VIH se observó en 2 (1%) de las madres con infección Chagásica y en 1 (0,6%) de las madres sin infección Chagásica.

**Tabla 5.10.** Distribución del tipo de parto y complicaciones asociadas.

Características	Madres Chagas +			Madres Chagas -			p	ORc	IC 95%
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%			
<b>Tipo de parto</b>									
Vaginal	80	39	32,5-45,8	57	37	29,7-44,8	0,698	1 Ref	
Cesárea	125	61	54,2-67,5	97	63	55,2-70,3		0,91	0,59-1,41
<b>RPM &lt;37 sem</b>									
No	183	89,3	84,5-93,0	144	93,5	88,7-96,7	0,163	1 Ref	
Si	22	10,7	7,0-15,5	10	6,5	3,3-11,3		1,71	0,80-3,92
<b>RPM general (horas)</b>									
No	166	80,97	74,7-85,9	144	93,5	88,0-96,6	0,007	1 Ref	
Si	39	19,02	14,0-25,2	10	6,5	3,3-11,9		3,33	1,66-7,33
<8 hr	20	51,28	35,0-67,2	4	40	13,6-72,6		1 Ref	
8-24 hr	7	17,95	8,1-34,1	2	20	3,5-55,7		0,69	0,10-6,56
>24 hr	12	30,77	17,5-47,7	4	40	13,6-72,6		0,6	0,11-3,16
<b>Preeclampsia/ eclampsia</b>									
No	187	91,2	86,7-94,5	141	91,6	86,3-95,2	0,91	1 Ref	
Si	18	8,8	5,5-13,3	13	8,4	4,8-13,7		1,04	0,49-2,25
<b>Diabetes gestacional</b>									
No	205	100	98,5-100	149	96,8	93,0-98,8	0,009	1 Ref	
Si	0	0	0,0-1,5	5	3,2	1,2-7,0		0,13	0,005-0,83
<b>Episiotomía</b>									
No	182	88,8	83,9-92,6	134	87	81,0-91,7	0,61	1 Ref	
Si	23	11,2	7,4-16,1	20	13	8,3-19,0		0,84	0,44-1,62
<b>Desgarro perineal</b>									
No	180	87	82,8-91,8	132	85,7	79,5-90,6	0,561	1 Ref	
Si	25	12,2	8,2-17,2	22	14,3	9,4-20,5		0,83	0,44-1,55
<b>Placenta</b>									
Completa	199	97,1	94,0-98,8	148	96,1	92,1-98,4	0,613	1 Ref	
Retenida	6	2,9	1,2-6,0	6	3,9	1,6-7,9		0,74	0,22-2,48

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica;  
ORc: Odds Ratio crudo

En 80 (39%) de las madres con infección Chagásica el parto fue por vía vaginal, y en 125 (65%) fue por cesárea. En las madres sin infección, 57 (37%) el parto fue por vía vaginal y 97 (63%) por cesárea (Tabla 5.10).

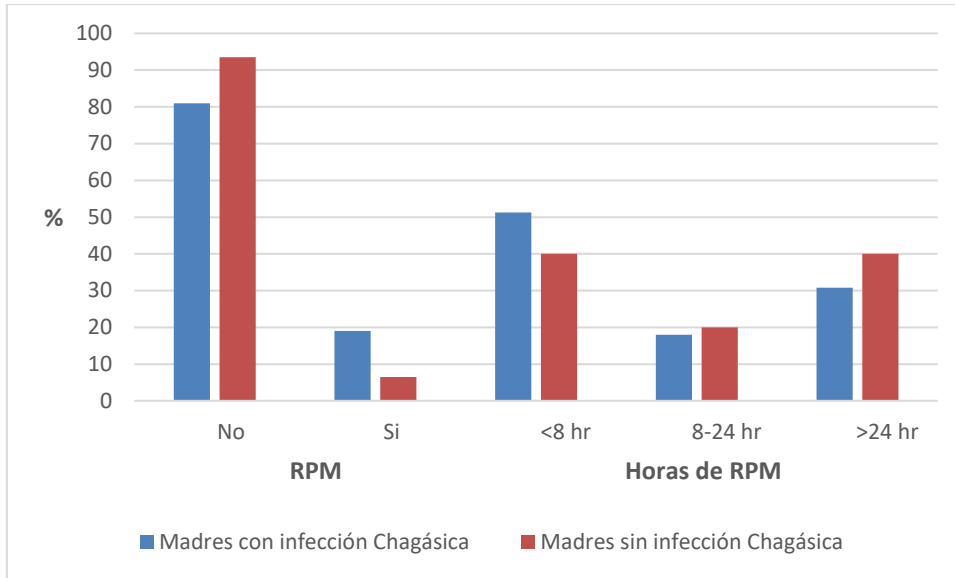


**Figura 5.15.** Distribución del tipo de parto y de RPM pretérmino.

La rotura prematura de membranas en recién nacidos pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) se observó en 22 (10,7%) de las madres con infección y 10 (6,5%) de las madres sin infección, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,163$ ).

A diferencia de la anterior, la rotura prematura de membranas general (sin diferenciar la edad gestacional), obtuvo diferencia significativa en el análisis univariante ( $p=0,007$ ). En las madres con infección se encontró 39 (19,02%) de RPM, siendo en su mayor parte, 20 (51,28%), de menos de 8 horas de duración. En el grupo control se encontró 10 (6,5%) de RPM, siendo 4 (40%) tanto para menos de 8 horas de duración como para más de 24 horas.

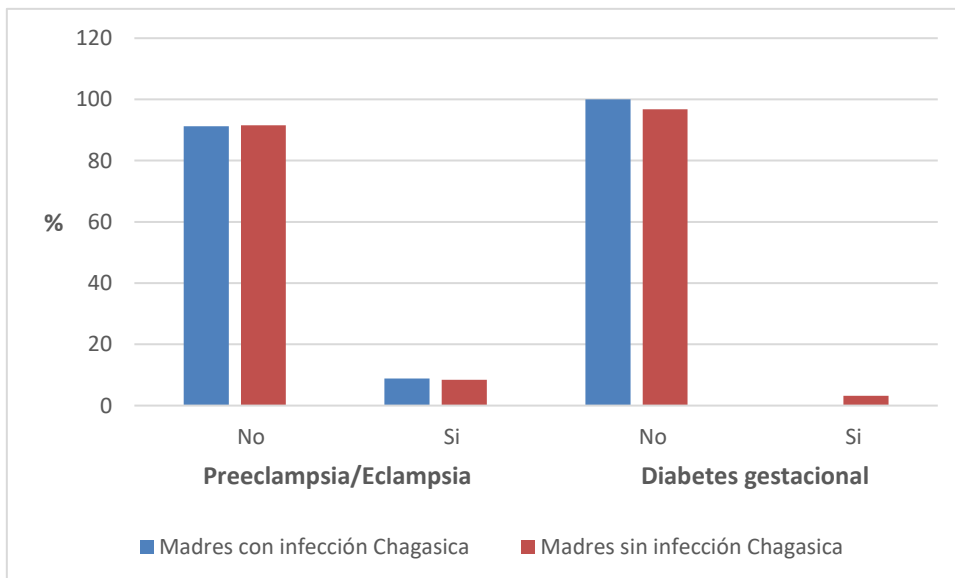




**Figura 5.16.** Distribución de RPM sin diferenciar edad gestacional.

Las madres que desarrollaron preeclampsia y/o eclampsia durante la gestación actual fueron en un número similar en ambos grupos, 18 (8,8%) para las madres con infección y 13 (8,4%) para las madres sin infección.

La diabetes gestacional solo se observó en el grupo de madres sin infección con 5 casos (3,2%), y ningún caso en el grupo de madres con infección, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,009$ ).



**Figura 5.17.** Distribución de enfermedades asociadas al embarazo.

La episiotomía durante el parto se realizó a 23 (11,2%) de las madres con infección y 20 (13%) de las madres del grupo control.

De todas las madres con infección Chagásica, 25 (12,2%) presentaron desgarros perineales y del grupo control 22 (14,3%).

La placenta se obtuvo de forma completa durante el alumbramiento en 199 (97,1%) de las madres con infección y se presentó dificultades en su expulsión en 6 (2,9%). En el grupo de madres sin infección 148 (96,1%) se obtuvo de forma completa y 6 (3,9%) con dificultades.

### **5.3.2. Perfil clínico de las infecciones congénitas**

Primeramente, se realiza una comparación de proporciones de las principales características maternas y gestacionales de las madres estudiadas, repartidas en tres grupos según la positividad del recién nacido a la infección por *T. cruzi*.

El primer grupo está constituido por 145 recién nacidos sin infección que provienen de madres con infección Chagásica, el segundo grupo está constituido por 154 recién nacidos sin infección provenientes de madres sin infección Chagásica (controles), y el tercer grupo está constituido por 60 recién nacidos infectados provenientes de madres infectadas.

Podemos observar en la Tabla 5.11 que las variables edad materna, gestas previas, RPM general y edad gestacional continúan siendo estadísticamente significativas en el análisis, partos vaginales previos se queda al borde de la significación ( $p=0,059$ ).

**Tabla 5.11.** Comparación de proporciones de las variables maternas y gestacionales más relevantes en relación a la positividad del recién nacido

Características	RN Chagas -				RN Chagas +		p
	RN – de Madres Chagas +		RN – de Madres Chagas -		RN + de Madres Chagas +		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Edad materna</b>	145		154		60		
<20	50	34,5	77	50	18	30	0,005
20-39	89	61,4	74	48,1	41	68,3	
>=40	6	4,1	3	1,9	1	1,7	
<b>Procedencia</b>							
Urbana	24	16,6	31	20,1	16	26,7	0,634
Periurbana	95	65,5	101	65,6	33	55	
Rural	26	17,9	22	14,3	11	18,3	
<b>Gestas previas</b>							
No (primipara)	51	35,2	69	44,8	18	30	0,021
Si (multipara)	94	64,8	85	55,2	42	70	
<b>Partos vaginales previos</b>							
No	83	57,2	102	66,2	30	50	0,059
Si	62	42,8	52	33,8	30	50	
<b>RPM general</b>							
No	137	94,5	144	93,5	29	48,3	0,00
Si	8	5,5	10	6,5	31	51,7	
<b>Edad gestacional</b>							
<37 sem	19	13,1	44	28,6	25	41,7	0,001
>=37 sem	126	86,9	110	71,4	35	58,3	

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección

Al realizar el análisis univariante entre los recién nacidos positivos (casos) y los recién nacidos negativos procedentes de madres seronegativas (controles) (Tabla 5.12), observamos que la edad gestacional de las madres de 20-39 años presenta un *Odds Ratio* crudo (ORc) de 2,37 con un intervalo de confianza al 95 % (IC 95%) de 1,25-4,49 siendo esta asociación estadísticamente significativa. El tener el antecedente de gestas previas (ser múltipara) presenta un ORc de 1,89 con un IC al 95% de 1,00-3,58. La presencia de RPM a cualquier edad gestacional determina un ORc de 15,39 con un IC al 95% de 6,80-34,34 siendo claramente significativa. En el análisis de estos subgrupos, el

parto con una edad gestacional menor 37 semanas presenta un ORc de 1,79 con un IC al 95% de 0,96-3,39.

**Tabla 5.12.** Análisis univariante de variables maternas entre los recién nacidos positivos y los recién nacidos negativos procedentes de madres seronegativas.

Características	RN + de Madres Chagas +	RN – de Madres Chagas -	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Edad materna</b>	60	154		
<20	18	77	1	
20-39	41	74	2,37	1,25-4,49
>=40	1	3	1,43	0,14-14,52
<b>Procedencia</b>				
Urbana	16	31	1	
Periurbana	33	101	0,63	0,31-1,0
Rural	11	22	0,97	0,38-2,49
<b>Gestas previas</b>				
No (primípara)	18	69	1	
Si (multípara)	42	85	1,89	1,00-3,58
<b>Partos vaginales previos</b>				
No	30	102	1	0,28-0,93
Si	30	52	0,51	
<b>RPM general</b>				
No	29	144	1	6,80-34,34
Si	31	10	15,39	
<b>Edad gestacional</b>				
<37 sem	25	44	1,79	0,96-3,39
>=37 sem	35	110	1	
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección; ORc: <i>Odds Ratio</i> crudo				

Tras el análisis univariante entre los recién nacidos negativos procedentes de madres seropositivas y los recién nacidos negativos de madres seronegativas (Tabla 5.13), observamos que la edad gestacional de las madres de 20-39 años presenta un ORc de 1,85 (IC 95% de 1,16-2,97) y el de mayores de 40 años un ORc de 3,08 (IC 95% de 0,74-12,88). La procedencia rural tiene un ORc de 1,53 (IC 95% de 0,70-3,33). El tener el antecedente de gestas previas presenta un ORc de 1,5 (IC 95% de 0,94-2,38). La presencia de RPM a

cualquier edad gestacional determina un ORc de 1,19 (IC 95% de 0,46-3,10). El parto con una edad gestacional menor 37 semanas presenta un ORc de 0,38.

**Tabla 5.13.** Análisis univariante de variables maternas entre los recién nacidos negativos procedentes de madres seropositivas y los recién nacidos negativos de madres seronegativas.

Características	RN – de Madres Chagas +	RN – de Madres Chagas -	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Edad materna</b>	145	154		
<20	50	77	1	
20-39	89	74	1,85	1,16-2,97
>=40	6	3	3,08	0,74-12,88
<b>Procedencia</b>				
Urbana	24	31	1	
Periurbana	95	101	1,21	0,67-2,22
Rural	26	22	1,53	0,70-3,33
<b>Gestas previas</b>				
No (primípara)	51	69	1	
Si (multípara)	94	85	1,5	0,94-2,38
<b>Partos vaginales previos</b>				
No	83	102	1	0,43-1,09
Si	62	52	0,68	
<b>RPM general</b>				
No	137	144	1	0,46-3,10
Si	8	10	1,19	
<b>Edad gestacional</b>				
<37 sem	19	44	0,38	0,21-0,68
>=37 sem	126	110	1	
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección; ORc: <i>Odds Ratio</i> crudo				

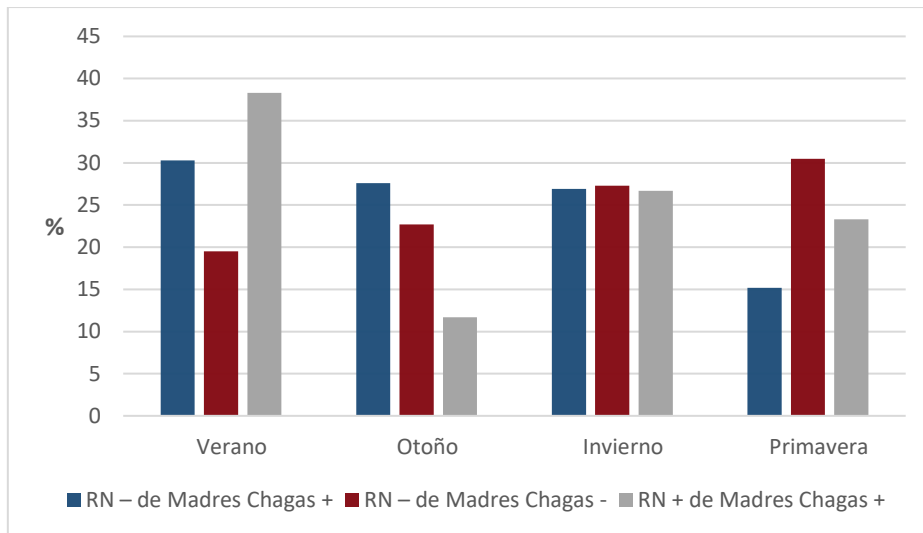
En relación a las características generales de los recién nacidos, podemos observar en el mes de nacimiento que en el primer grupo (recién nacidos negativos de madres seronegativas) los meses con mayor número de nacimientos son los meses de verano (30,3%), al igual que los recién nacidos del tercer grupo (recién nacidos positivos de madres seropositivas), y en estos últimos de forma más marcada (38,3%). Los recién nacidos del segundo grupo, o grupo control (recién nacidos negativos de madres seronegativas), presentan un mayor número de nacimientos en los meses de primavera

(30,5%). No se llega a cumplir los estándares de significación estadística, aunque presentan una gran evidencia de posibles diferencias.

**Tabla 5.14.** Características generales de los recién nacidos al nacimiento.

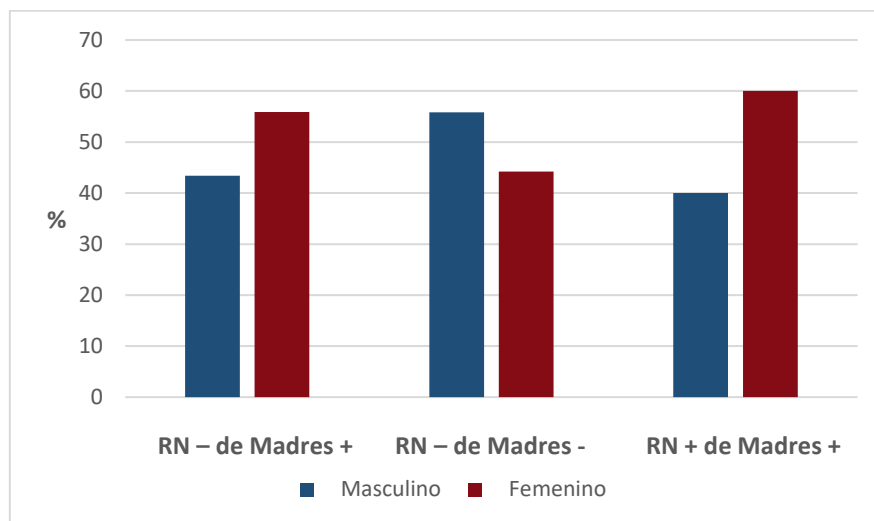
Características	RN Chagas -				RN Chagas +		p
	RN – de Madres Chagas +		RN – de Madres Chagas -		RN + de Madres Chagas +		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Mes de nacimiento</b>							
Verano	44	30,3	30	19,5	23	38,3	0,061
Otoño	40	27,6	35	22,7	7	11,7	
Invierno	39	26,9	42	27,3	16	26,7	
Primavera	22	15,2	47	30,5	14	23,3	
<b>Sexo del RN</b>							
Masculino	63	43,4	86	55,8	24	40	0,032
Femenino	81	55,9	68	44,2	36	60	
No definido	1	0,7	0	0	0	0	
<b>Peso (gr)</b>							
<2500	12	8,3	27	18,1	23	38,3	0,486
2500-3999	105	72,4	106	71,1	34	56,7	
>=4000	28	19,3	16	10,7	3	5	
<b>Longitud (cm)</b>							
<47	11	7,6	29	19,6	21	35,6	0,224
47-52	72	50	81	54,7	30	50,8	
>52	61	42,4	38	25,7	8	13,6	
<b>APGAR al 1º min</b>							
7-10	140	96,6	140	90,9	57	95	0,127
4-6	3	2,1	9	5,8	2	3,3	
<4	2	1,4	5	3,2	1	1,7	
<b>APGAR a los 5 min</b>							
7-10	143	98,6	150	97,4	60	100	0,22
4-6	2	1,4	4	2,6	0	0	
<4	0	0	0	0	0	0	

Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección



**Figura 5.18.** Distribución de los meses de nacimiento.

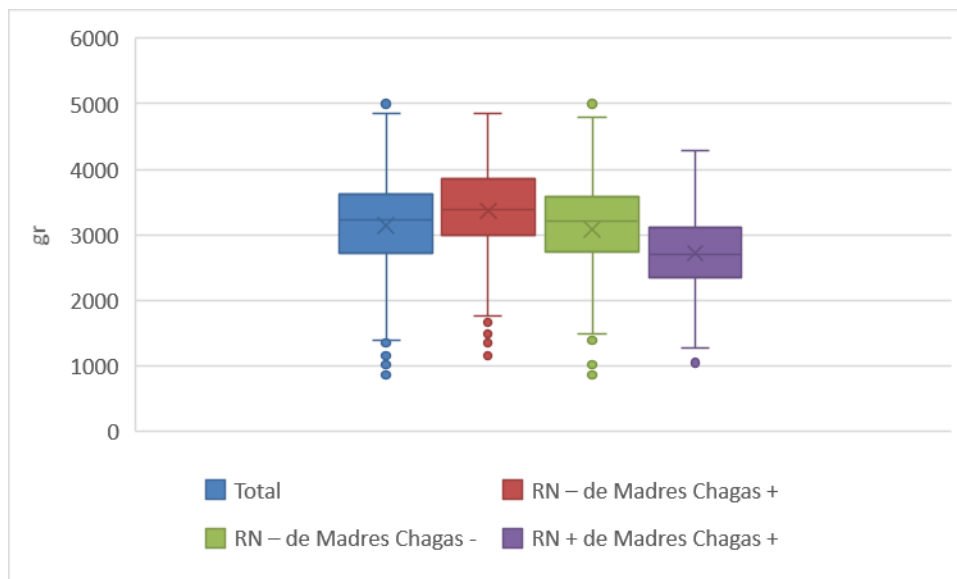
En relación al sexo de los recién nacidos, se encontró un mayor número de sexo femenino tanto en el primer grupo (55,9%) como en el tercer grupo de estudio (60%), en cambio en el grupo control el sexo predominante es el masculino (55,8%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,032$ ). Solo se encontró un caso de sexo no definido en el primer grupo (0,7%).



**Figura 5.19.** Distribución del sexo al nacer por grupos.

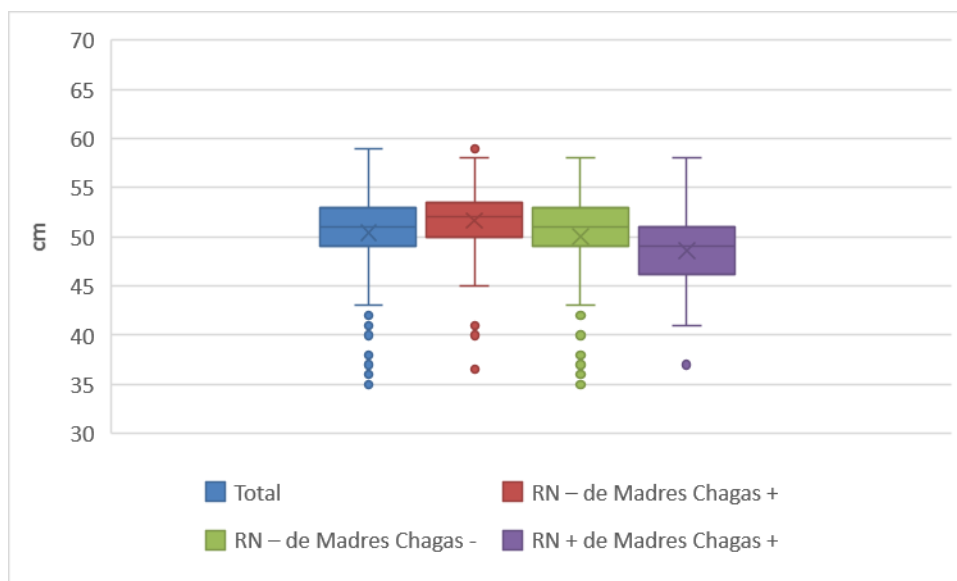
El peso al nacer se encuentra en su mayoría distribuido dentro del peso adecuado (2500-3999 g) en los tres grupos. Se observa un bajo peso al nacer (<2500 g) en el primer grupo

de 8,3%, en el tercer grupo de 38,3% y en el grupo control de 18,1%, sin llegar a la significación estadística estas diferencias.



**Figura 5.20.** Diagrama de cajas para el peso de los recién nacidos.

La longitud al nacer se encuentra en los tres grupos distribuida en su mayor número dentro la longitud adecuada (47-52 cm). Se observa baja longitud al nacimiento en el 7,6% de los recién nacidos del primer grupo, en el 35,6% del tercer grupo y en el 19,6% en el grupo control, no siendo estadísticamente significativas estas diferencias.

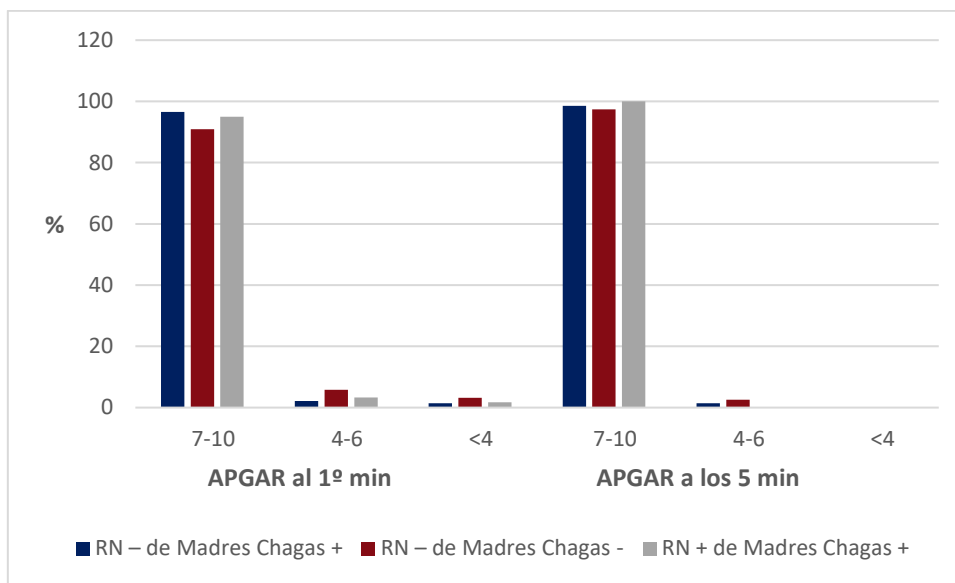


**Figura 5.21.** Diagrama de cajas para la longitud de los recién nacidos.



En la evaluación de la puntuación del test de APGAR al primer minuto de vida, se observa que la gran mayoría de los recién nacidos en los tres grupos, se encuentra dentro de los valores considerados normales (7-10 puntos), siendo el 96,6% para el primer grupo, el 95% para el tercer grupo y el 90,9% para el grupo control, sin llegar estos resultados a la significación estadística.

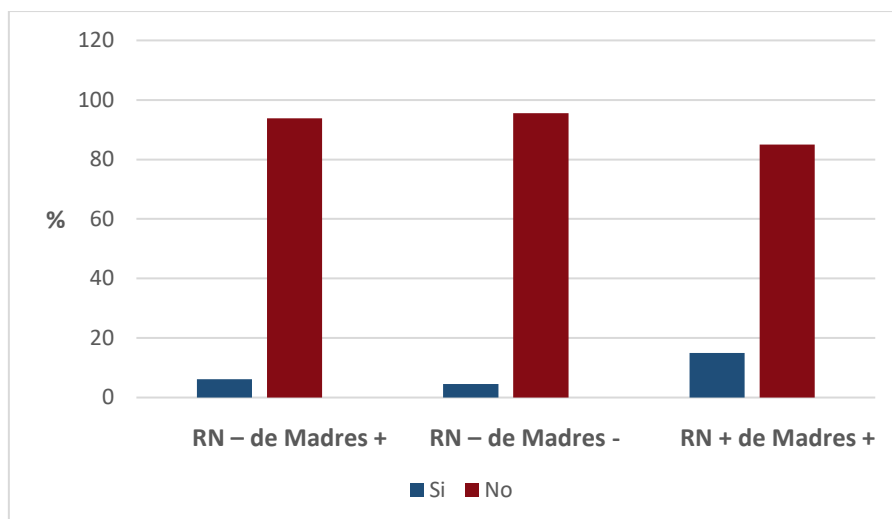
En la puntuación del test de APGAR a los cinco minutos de vida, los valores considerados normales están en el 100% de los recién nacidos del tercer grupo, en el 98,6% del primer grupo y en el 97,4% del grupo control.



**Figura 5.22.** Distribución de la puntuación del test de APGAR en los recién nacidos.

En relación a las complicaciones que pueden presentarse al final del embarazo y durante el parto, la presencia de distocias durante el parto se observó en el 16,6% de los recién nacidos del primer grupo, en el 10% del tercer grupo y en el 14,3% del grupo control, sin llegar estas diferencias a ser estadísticamente significativas ( $p=0,525$ ) (Tabla 5.15).

Las alteraciones del líquido amniótico se observaron en el 6,2% de los recién nacidos del primer grupo, en el 15% de los del tercer grupo y en el 4,5% del grupo control. Con los datos disponibles no se cumplen los estándares de significación, aunque hay evidencia de posibles diferencias ( $p=0,087$ ).



**Figura 5.23.** Distribución de la presencia de alteraciones del líquido amniótico en los recién nacidos.

La infección materna periparto se encontró en el 4,8% de los recién nacidos del primer grupo, en el 11,7% del tercer grupo y en el 9,1% del grupo control.

Amenaza de parto pretérmino se observó en el 5,5% de los partos del primer grupo, en el 20% del tercer grupo y en el 9,7% del grupo control, sin llegar estas diferencias a la significación estadística.

El sufrimiento fetal agudo se observó de forma similar en los tres grupos, 4,8% en el primer grupo, 5% en el tercer grupo y 5,8% en el grupo control.

Hemorragias del tercer trimestre de gestación no se observó ninguna en el primer grupo, solo una en el tercer grupo (1,7%) y 4 (2,6%) en el grupo control.

**Tabla 5.15.** Complicaciones al final del embarazo y parto.

Características	RN Chagas -				RN Chagas +		p
	RN – de Madres Chagas +		RN – de Madres Chagas -		RN + de Madres Chagas +		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Distocias</b>							
Si	24	16,6	22	14,3	6	10	0,525
No	121	83,4	132	85,7	54	90	
<b>Alteraciones del Líquido Amniótico</b>							
Si	9	6,2	7	4,5	9	15	0,087
No	136	93,8	147	95,5	51	85	
<b>Infección materna periparto</b>							
Si	7	4,8	14	9,1	7	11,7	0,275
No	138	95,2	140	90,9	53	88,3	
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>							
Si	8	5,5	15	9,7	12	20	0,572
No	137	94,5	139	90,3	48	80	
<b>Sufrimiento fetal agudo</b>							
Si	7	4,8	9	5,8	3	5	0,43
No	138	95,2	145	94,2	57	95	
<b>Hemorragia del 3º trimestre</b>							
Si	0	0	4	2,6	1	1,7	0,11
No	145	100	150	97,4	59	98,3	

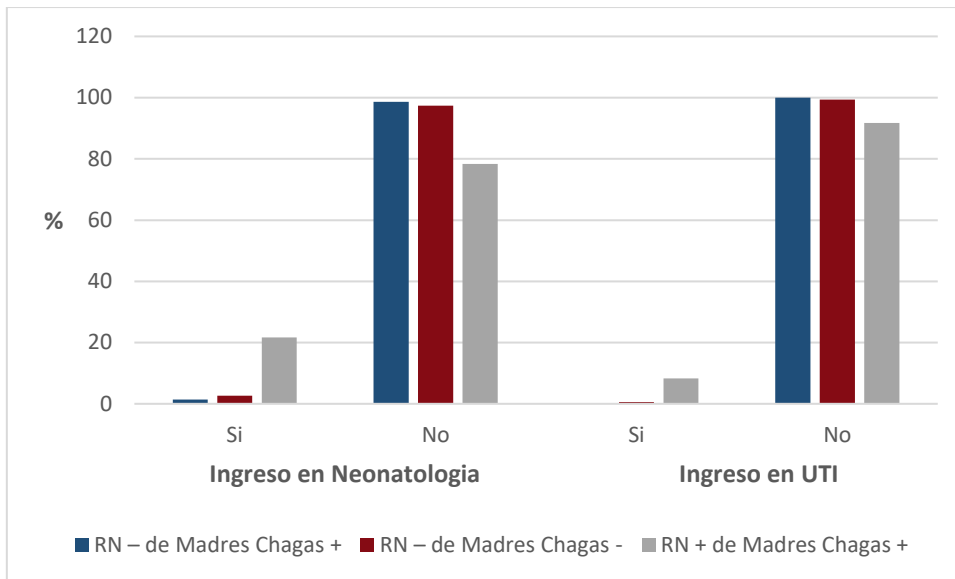
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección

En relación a las complicaciones que pueden presentarse al momento del nacimiento, malformaciones congénitas solo se observaron en 2 (1,4%) de los recién nacidos del primer grupo, solo 1 (1,7%) del tercer grupo y también solo 1 (0,6%) del grupo control (Tabla 5.16).

**Tabla 5.16.** Complicaciones al nacimiento de los recién nacidos y lactancia materna.

Características	RN Chagas -				RN Chagas +		p
	RN – de Madres Chagas +		RN – de Madres Chagas -		RN + de Madres Chagas +		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Malformaciones congénitas</b>							
Si	2	1,4	1	0,6	1	1,7	0,425
No	143	98,6	153	99,4	59	98,3	
<b>Ingreso en Neonatología</b>							
Si	2	1,4	4	2,6	13	21,7	0,038
No	143	98,6	150	97,4	47	78,3	
<b>Ingreso en UTI</b>							
Si	0	0	1	0,6	5	8,3	0,189
No	145	100	153	99,4	55	91,7	
<b>Sepsis</b>							
Si	0	0	2	1,3	7	11,7	0,178
No	145	100	152	98,7	53	88,3	
<b>Hipoglucemias</b>							
Si	0	0	0	0	3	5	0,185
No	145	100	154	100	57	95	
<b>Alimento al alta</b>							
Lactancia exclusiva	137	100	124	95,4	43	91,5	0,455
No lactancia exclusiva	0	0	6	4,6	4	8,5	
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección							

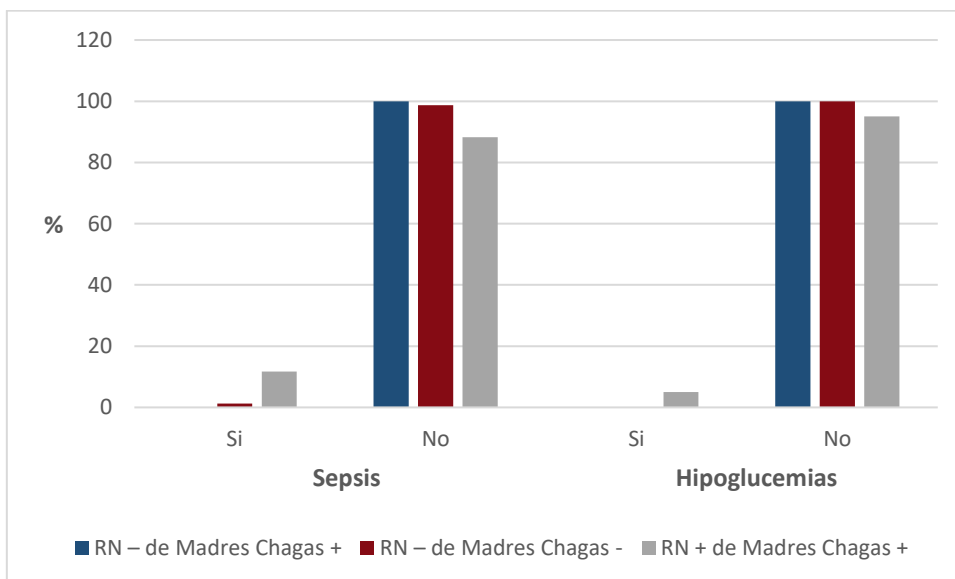
Necesitaron ingreso en la sala de Neonatología, 2 recién nacidos del primer grupo (1,4%), 13 (21,7%) recién nacidos del tercer grupo y 4 (2,6%) del grupo control, presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,038$ ). Sin embargo, en relación a los ingresos en la unidad de Cuidados Intensivos, no se observó diferencias significativas ( $p=0,189$ ), no habiendo ningún recién nacido del primer grupo que requiera ingreso en Cuidados Intensivos, 5 requirieron ingreso del tercer grupo (8,3%), y solo 1 en el grupo control (0,6%).



**Figura 5.24.** Distribución de la necesidad de ingreso en Neonatología y UTI de los recién nacidos.

El primer grupo de recién nacidos no presentó ningún caso de sepsis neonatal, el tercer grupo presentó 7 (11,7%) y el grupo control solo 2 (1,3%), demostrando evidencia de posibles diferencias, pero sin llegar a cumplir los estándares de significación estadística ( $p=0,178$ ).

La presencia de hipoglucemias como complicación al nacimiento, se observó solo en 3 (5%), de los recién nacidos del grupo con infección Chagásica (tercer grupo), sin llegar a ser estadísticamente significativa las diferencias ( $p=0,185$ ).



**Figura 5.25.** Distribución de la presencia de Sepsis o Hipoglucemias en los recién nacidos.

En relación al alimento que los recién nacidos recibieron al alta hospitalaria, 137 (100%) de los recién nacidos del primer grupo de los que poseemos datos, recibieron lactancia exclusiva, 43 (91,5%) de los recién nacidos del tercer grupo y 124 (95,4%) de los recién nacidos del grupo control, sin llegar estas diferencias a ser estadísticamente significativas.

### **5.3.2.1. Análisis univariante de las variables de los recién nacidos provenientes de madres seropositivas**

Primeramente, se realizó el análisis univariante entre los recién nacidos que provienen de madres seropositivas, o sea, entre aquellos recién nacidos que sufrieron la transmisión congénita y los que no (Tabla 5.17).

En relación al mes de nacimiento se observa que el nacer en primavera presenta un ORc de 1,22 con un IC al 95% de 0,53-2,82. El sexo femenino presenta un ORc de 1,17 con un IC al 95% de 0,63-2,15.

El bajo peso al nacer (<2500gr) presenta un ORc de 5,92 con un IC al 95% de 2,67-13,15, y la baja longitud al nacer (<47cm) tiene un ORc de 4,58 con un IC al 95% de 1,97-10,66.

La puntuación de 4-6 en el test de APGAR al primer minuto de vida presenta un ORc de 1,64 con un IC al 95% de 0,27-10,06.

La presencia de malformaciones congénitas al nacer presenta un ORc de 1,21, y las distocias en el parto un ORc de 1,91 con un IC al 95% de 0,34-10,57.

La infección materna periparto presenta un ORc de 2,6 con IC al 95% de 0,87-7,78. La amenaza de parto pretérmino presenta un ORc de 4,28 con un IC al 95% de 1,65-11,10.

El requerir ingreso en la unidad de Neonatología presenta un ORc de 19,78 con IC al 95% de 4,30-90,85. El resto de variables, al no presentar ningún paciente en algún grupo, no ha sido posible realizar el cálculo de la OR.

**Tabla 5.17.** Análisis univariante de los recién nacidos con y sin infección congénita, provenientes de madres seropositivas.

Características	RN + de Madres Chagas +	RN - de Madres Chagas +	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Mes de nacimiento</b>				
Verano	23	44	1	
Otoño	7	40	0,33	0,13-0,86
Invierno	16	39	0,78	0,36-1,70
Primavera	14	22	1,22	0,53-2,82
<b>Sexo del RN</b>				
Masculino	24	63	1	
Femenino	36	81	1,17	0,63-2,15
No definido	0	1		
<b>Peso</b>				
<2500gr	23	12	5,92	2,67-13,15
2500-3999gr	34	105	1	
>=4000	3	28	0,33	0,09-1,16
<b>Longitud (cm)</b>				
<47	21	11	4,58	1,97-10,66
47-52	30	72	1	
>52	8	61	0,31	0,13-0,74
<b>APGAR al 1º min</b>				
7-10	57	140	1	
4-6	2	3	1,64	0,27-10,06
<4	1	2	1,23	0,11-13,81
<b>Malformaciones congénitas</b>				
Si	1	2	1,21	0,11-13,62
No	59	143	1	
<b>Distocia</b>				
Si	6	24	1	
No	54	121	1,91	0,34-10,57
<b>Alteraciones del Líquido Amniótico</b>				
Si	9	9	0,56	0,22-1,45
No	51	136	1	
<b>Infección materna periparto</b>				
Si	7	7	2,6	0,87-7,78
No	53	138	1	

Características	RN + de Madres Chagas +	RN - de Madres Chagas +	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>				
Si	12	8	4,28	1,65-11,10
No	48	137	1	
<b>Sufrimiento fetal agudo</b>				
Si	3	7	1,04	0,26-4,15
No	57	138	1	
<b>Ingreso en Neonatología</b>				
Si	13	2	19,78	4,30-90,85
No	47	143	1	
Chagas +: positivo para infección Chagásica; Chagas -: negativo para infección Chagásica; RN +: recién nacido con infección; RN -: recién nacido sin infección; ORc: <i>Odds Ratio</i> crudo				

### 5.3.2.2. Análisis univariante de las variables de los recién nacidos sin infección congénita

También realizamos el análisis univariante entre los recién nacidos sin infección congénita, los que provienen de madres seropositivas, y los del grupo control que provienen de madres seronegativas (Tabla 5.18).

En relación al mes de nacimiento se observa que el nacer en primavera presenta un ORc de 3,13 con un IC al 95% de 1,58-6,23. El sexo femenino presenta un ORc de 0,61.

El bajo peso al nacer presenta un ORc de 2,23 con un IC al 95% de 1,07-4,63, y la baja longitud al nacer tiene un ORc de 2,34 con un IC al 95% de 1,09-5,03.

La puntuación de 4-6 en el test de APGAR al primer minuto de vida presenta un ORc de 3 con un IC al 95% de 0,80-11,31 y la puntuación <4 un ORc de 2,5. La puntuación de 4-6 en el test de APGAR al quinto minuto de vida presenta un ORc de 1,91 con un IC al 95% de 0,34-10,57.



**Tabla 5.18.** Análisis univariante de los recién nacidos sin infección congénita, provenientes de madres seronegativas y seropositivas.

Características	RN - de Madres Chagas -	RN - de Madres Chagas +	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Mes de nacimiento</b>				
Verano	30	44	1	
Otoño	35	40	1,28	0,67-2,46
Invierno	42	39	1,58	0,84-2,99
Primavera	47	22	3,13	1,58-6,23
<b>Sexo del RN</b>				
Masculino	86	63	1	
Femenino	68	81	0,61	0,39-0,97
No definido	0	1		
<b>Peso</b>				
<2500gr	27	12	2,23	1,07-4,63
2500-3999gr	106	105	1	
>=4000	16	28	0,57	0,29-1,11
<b>Longitud (cm)</b>				
<47	29	11	2,34	1,09-5,03
47-52	81	72	1	
>52	38	61	0,55	0,33-0,93
<b>APGAR al 1º min</b>				
7-10	140	140	1	
4-6	9	3	3	0,80-11,31
<4	5	2	2,5	0,48-13,10
<b>APGAR a los 5 min</b>				
7-10	150	143	1	
4-6	4	2	1,91	0,34-10,57
<4	0	0		
<b>Malformaciones congénitas</b>				
Si	1	2	1	
No	153	143	0,47	0,04-5,21
<b>Distocia</b>				
Si	22	24	0,84	0,45-1,58
No	132	121	1	
<b>Alteraciones del Líquido Amniótico</b>				
Si	7	9	0,72	0,26-1,99
No	147	136	1	

Características	RN - de Madres Chagas -	RN - de Madres Chagas +	ORc	IC 95%
	n	n		
<b>Infección materna periparto</b>				
Si	14	7	1,97	0,77-5,03
No	140	138		
<b>Amenaza de parto pretérmino</b>				
Si	15	8	1,85	0,76-4,50
No	139	137	1	
<b>Sufrimiento fetal agudo</b>				
Si	9	7	1,22	0,44-3,38
No	145	138	1	

La infección materna periparto presenta un ORc de 1,97 con IC al 95% de 0,77-5,03. La amenaza de parto pretérmino presenta un ORc de 1,85 con un IC al 95% de 0,76-4,50.

El sufrimiento fetal agudo presenta un ORc de 1,22. El resto de variables presentan ORc menores a 1. Al no presentar ningún paciente en algún grupo, no ha sido posible realizar el cálculo de la OR en algunas variables.

#### 5.4. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas

##### 5.4.1. Factores de riesgo en mujeres embarazadas

Finalmente, todas las variables con  $p < 0,20$  fueron introducidas en una regresión logística múltiple para determinar los factores asociados con la infección por *T. cruzi* en las mujeres embarazadas.

Se observó dos factores que continúan teniendo asociación significativa (Tabla 5.19), la edad de las pacientes (mayor edad de las madres con infección Chagásica) fue significativamente diferente en los dos grupos (con una ORa de 1,06 con IC al 95% de 1,01-1,10), además de la edad gestacional (mayor número de embarazos de término en las madres con infección) con una ORa de 1,09 con IC al 95% de 1,01-1,18. Los antecedentes médicos personales quedan cerca de la asociación significativa con una  $p = 0,063$ . Sin

embargo, en el análisis multivariante no hubo diferencias significativas en aquellos factores que sí lo fueron en el análisis univariante, como la anemia posterior a la vigésima semana de gestación, gestas y partos vaginales previos, la rotura prematura de membranas y la no presencia de diabetes gestacional.

**Tabla 5.19.** Modelo de regresión logística de los factores asociados a infección materna por *T. cruzi*.

Variable	ORa	p	IC 95%
Edad	1,06	0,010	1,01-1,10
Antecedentes personales	1,27	0,063	1,00-1,62
Gestas previas	0,94	0,484	0,78-1,12
Abortos previos	1,05	0,821	0,66-1,67
Partos vaginales previos	0,94	0,706	0,67-1,30
IMC	0,99	0,867	0,98-1,01
Hb >20sem	1,11	0,911	0,17-7,20
RPM <37sem	0,62	0,241	0,28-1,37
RPM general	1,00	0,234	0,99-1,02
Edad gestacional	1,09	0,027	1,01-1,18
Diabetes	0,96	0,808	0,94-0,99

#### 5.4.2. Factores de riesgo en las infecciones congénitas

Finalmente, todas las variables del recién nacido con  $p < 0,20$  fueron introducidas en una regresión logística múltiple para determinar los factores de riesgo asociados con la transmisión congénita del *T. cruzi* (Tabla 5.20).

Se observó que la edad materna  $\leq 40$  años presenta una ORa de 1,29 con un IC al 95% de 0,68-2,46, sin llegar a ser significativo al igual que las gestas previas y los partos vaginales previos. La RPM a cualquier edad gestacional presenta una ORa de 17,48 con un IC al 95% de 7,88-38,75. Las alteraciones del líquido amniótico presentan una ORa de 2,46 con un IC al 95% de 0,99-6,08. El requerir ingreso en la unidad de Neonatología presentó una ORa de 25,23 con un IC al 95% de 2,74-232,39. El desarrollo de sepsis neonatal presenta una ORa de 14,81 con un IC al 95% de 2,90-75-77.

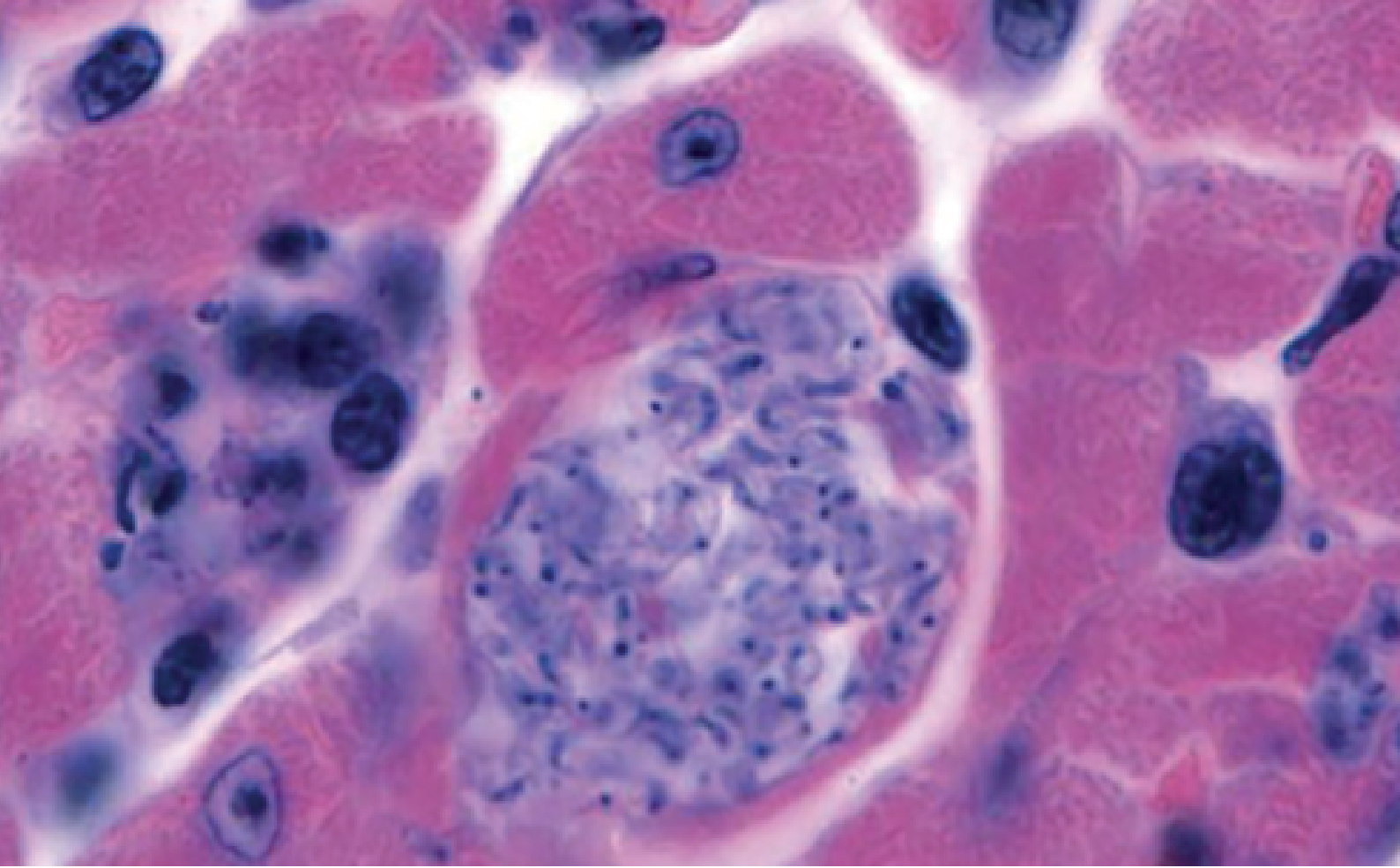
**Tabla 5.20.** Regresión logística de las variables de los recién nacidos con  $p < 0,20$ .

Variable	ORa	IC al 95%
<b>Edad materna</b>		
<20	0,71	0,36-1,4
20-39	0,39	0,05-3,26
$\geq 40$	1,29	0,68-2,46
<b>Gestas previas</b>		
No (primipara)	1,00	
Si (multipara)	1,15	0,52-2,56
<b>Partos vaginales previos</b>		
No	1,00	
Si	1,29	0,68-2,46
<b>RPM general</b>		
No	1,00	
Si	17,48	7,88-38-75
<b>Edad gestacional</b>		
<37 sem	1,00	
$\geq 37$ sem	0,40	0,22-0,72
<b>Mes de nacimiento</b>		
Verano	1,00	
Otoño	0,34	0,14-0,85
Invierno	0,65	0,31-1,35
Primavera	0,61	0,29-1,30
<b>Sexo del RN</b>		
Masculino	1,00	
Femenino	0,68	0,38-1,21
<b>Alteraciones del Líquido Amniótico</b>		
Si	2,46	0,99-6,08
No	1,00	
<b>APGAR al 1º min</b>		
7-10	1,00	
4-6	0,58	0,12-2,81
<4	0,39	0,05-3,41
<b>Ingreso en Neonatología</b>		
Si	25,23	2,74-232,39
No	1,00	
<b>Sepsis</b>		
Si	14,81	2,90-75-77
No	1,00	

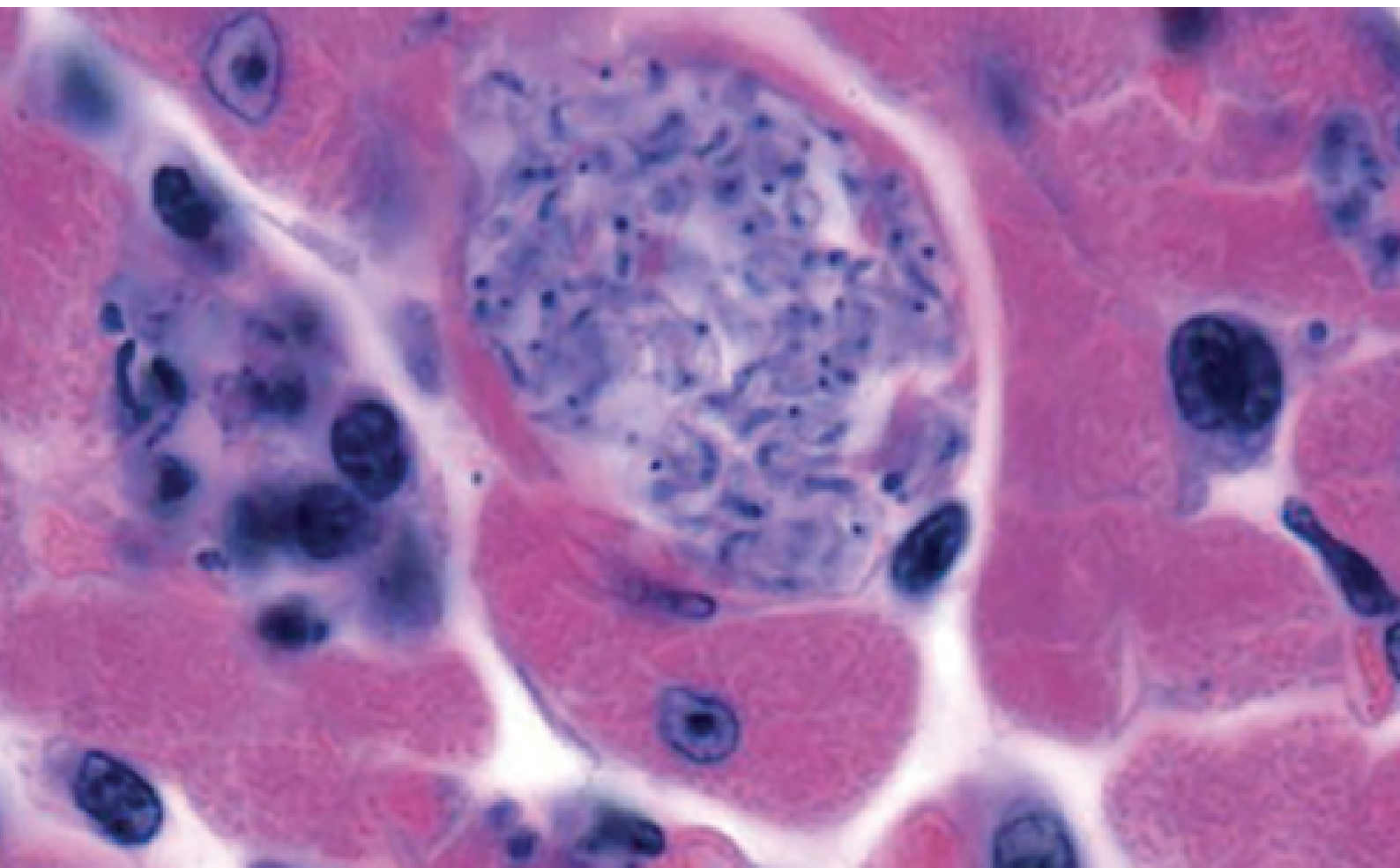
Se realiza nuevos análisis multivariantes de la variable RPM a cualquier edad gestacional, con diferentes variables, obteniendo las ORa con sus respectivos IC al 95% que se pueden ver en la Tabla 5.21.

**Tabla 5.22.** Análisis multivariante de la variable RPM general con diversas variables.

Variable RPM general	ORa	IC al 95%
Ajustado con las variables Edad gestacional y Parto vaginal.	17,48	7,88-38-75
Ajustado con las variables Edad gestacional, Parto vaginal, Edad materna, Gestas previas, APGAR al 1º min y Mes de nacimiento.	19,45	8,41-44,96
Ajustado con las variables Edad gestacional, Parto vaginal, Edad materna, Gestas previas, APGAR al 1º min, Mes de nacimiento, Sexo del RN y Alteraciones del líquido amniótico.	22,78	9,22-56,26



## 6. DISCUSIÓN





## **6.1. La enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

### **6.1.1. Consideraciones epidemiológicas de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

Un grupo de aproximadamente 1.809.000 mujeres actualmente infectadas en edad fértil se consideran en riesgo de transmisión congénita, y 14.400 recién nacidos infectados por año, la mayoría de ellos se encuentran en Argentina, Bolivia, y Brasil (OPS/OMS, 2006).

Dos hallazgos están apareciendo a partir de la exploración a lo largo del tiempo de los datos epidemiológicos sobre la infección congénita por *T. cruzi*: una tendencia a la disminución de la incidencia en los países endémicos de América Latina, y su emergencia en áreas no endémicas fuera de América Latina.

Aunque las comparaciones de los datos epidemiológicos descritos sobre la infección congénita con *T. cruzi* no son fáciles, ya que los métodos de diagnóstico utilizados son muy diferentes, los estudios realizados por los mismos equipos en diferentes períodos de tiempo en Argentina (Freilij and Altcheh, 1995; Altcheh et al., 2005) y Bolivia (Torrico et al., 2004, 2007) indican una disminución en la incidencia de casos diagnosticados.

En la situación actual, es necesario considerar que la forma de transmisión transplacentaria (desde la madre infectada al recién nacido), adquiere progresiva relevancia, quedando como una fuente continua de transmisión que no puede ser prevenida actualmente (no debe medicarse a las gestantes por el riesgo de teratogenicidad) (Rodríguez et al., 2016), cuando la transmisión vectorial y transfusional están siendo crecientemente controladas; por otro lado, el tratamiento precoz del niño infectado aumenta la probabilidad de curación parasitológica y serológica, evitando posteriores secuelas (Carlier et al., 2015; Carlier and Truyens, 2017).

### **6.1.2. Genotipos parasitarios e infecciones congénitas**

El parásito *T. cruzi* es un complejo heterogéneo de linajes genéticos. Tales diferencias filogenéticas podrían tener consecuencias relevantes sobre la transmisión congénita y la patología fetal/neonatal. La nomenclatura intraespecífica del *T. cruzi* ha sido recientemente revisado para incluir seis genotipos principales. Genotipos TcI, TcII, TcIII, TcV, y TcVI se han identificado en la infección congénita humana. El genotipo TcV predomina en Bolivia, Argentina, Chile, Paraguay, y el estado brasileño de Rio Grande do Sul, que corresponden al 80-100% de los casos congénitos descritos. Los genotipos TcII y



TcVI han sido reportados en recién nacidos de Argentina, Bolivia, y el estado brasileño de Bahía, mientras que el TcIII se ha identificado en Paraguay. El genotipo TcI se ha identificado en algunos neonatos de Colombia y Chile. La coinfección con diferentes genotipos de *T. cruzi* y el VIH se han observado en un paciente adulto con infección congénita por *T. cruzi*. La distribución en los casos congénitos detectados es similar a la observada en la población infectada local (Virreira et al., 2006). Por lo tanto, en este momento, no hay una clara evidencia de una relación entre genotipos de *T. cruzi* y la infección congénita en los seres humanos (Carlier and Truyens, 2017).

### **6.1.3. Carga parasitaria materna e infecciones congénitas**

La parasitemia en las mujeres embarazadas parece ser un factor importante que contribuye a la transmisión congénita del *T. cruzi*.

Se ha demostrado que la parasitemia aumenta durante el embarazo (2º y 3º trimestre) y altas parasitemias maternas se han asociado con la transmisión congénita (Hermann et al., 2004; Virreira et al., 2007; Brutus et al., 2010; Bua et al., 2012). De hecho, la transmisión se produce en casi el 100% de las mujeres embarazadas con infecciones reactivadas, como por ejemplo, en caso de coinfección con el VIH (Scapellato et al., 2009), en el 53% de las infecciones agudas durante el embarazo (ocurrió en 8 de los 15 casos descritos de mujeres embarazadas con infección aguda por *T. cruzi*) (Brabin, 1992; Moretti et al., 2005), y en aproximadamente el 5% de las infecciones crónicas en países endémicos, presentando en cada uno de estos grupos: parasitemias muy altas (en la coinfección por VIH), altas (en las infecciones agudas) y apenas detectables (en las infecciones crónicas).

Esto indica un mayor riesgo de transmisión en las mujeres embarazadas que presentan alta parasitemia en comparación con las mujeres con infección crónica en la que los parásitos sanguíneos son difícilmente detectables (Carlier and Truyens, 2017).

### **6.1.4. Inmunidad materna y fetal/neonatal**

La inmunidad materna podría ser un factor limitante para la transmisión y desarrollo de infecciones en el feto/neonato. Los anticuerpos maternos IgG específicos contra el *T. cruzi* desempeñan un papel protector en las madres y en los fetos cuando los anticuerpos se transfieren a través de la placenta, contribuyendo a una reducción de la parasitemia. En la placenta probablemente mejoran la captación de parásitos opsonizados por los

fagocitos placentarios. La activación de las defensas inmunitarias innatas en las mujeres embarazadas puede contribuir a limitar la aparición y gravedad de la infección congénita (Carlier and Truyens, 2017).

La transmisión materno-fetal de parásitos también puede asociarse con cierto grado de inmunodeficiencia materna, así durante el embarazo se produce una menor respuesta inmune innata con reducción de la liberación leucocitaria del TNF- $\alpha$  y una menor respuesta inmune de tipo 1 específica mediada por células T con una reducción de la producción de interferón (IFN- $\gamma$ ), que probablemente contribuyen al aumento de la parasitemia materna (Hermann et al., 2004; García et al., 2008).

La presencia de parásitos en la sangre del espacio intervilloso de la placenta, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, así como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que son susceptibles de matar parásitos (Díaz-Luján et al., 2012). Sin embargo, estudios in vitro muestran que *T. cruzi* puede infectar y multiplicarse dentro de las células de las vellosidades trofoblásticas humanas (Shippey et al., 2005; Castillo et al., 2013).

La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad de Chagas congénita se asocian con la presencia de altas parasitemias, es decir, se basan en la capacidad del parásito transmitido para multiplicarse en el feto/neonato (virulencia). Los casos congénitos asintomáticos generalmente tienen al nacer menos de 100 parásitos/ml en la sangre, mientras que en los casos sintomáticos pueden encontrarse 100-1.000 parásitos/ml y las raras formas clínicas letales pueden alcanzar hasta 125.000 parásitos/ml (Torrico et al., 2005b; Virreira et al., 2007; Bua et al., 2012).

Se puede plantear la cuestión de la capacidad de los fetos y neonatos para controlar la infección a pesar de su inmadurez inmunológica. Se han observado respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas en fetos y neonatos. Las respuestas inflamatorias son inducidas en neonatos no infectados nacidos de madres infectadas por *T. cruzi* (Vekemans et al., 2000; García et al., 2008; Cuna et al., 2009), y las células dendríticas neonatales (Rodríguez et al., 2012), células *natural killer* (Guilmot et al., 2014) y monocitos (Guilmot et al., 2013) pueden ser activados por *T. cruzi*. La capacidad de los monocitos activados para eliminar los parásitos opsonizados por anticuerpos maternos transferidos, podría proteger a los descendientes de madres infectadas contra el desarrollo de una infección congénita (Carlier and Truyens, 2017). Además, los fetos/neonatos infectados muestran activación de células T CD8 citotóxicas que producen IFN- $\gamma$  en respuesta a parásitos (Hermann et al., 2002). Esta capacidad específica para producir IFN- $\gamma$  se reduce

drásticamente en recién nacidos que presentan altas parasitemias, es decir, en formas graves y letales de enfermedad de Chagas congénito (Torrico et al., 2005b), lo que indica que las defensas inmunitarias son insuficientes o iniciadas demasiado tarde en neonatos infectados y por lo tanto, son incapaces de controlar la multiplicación de parásitos transferidos de la madre.

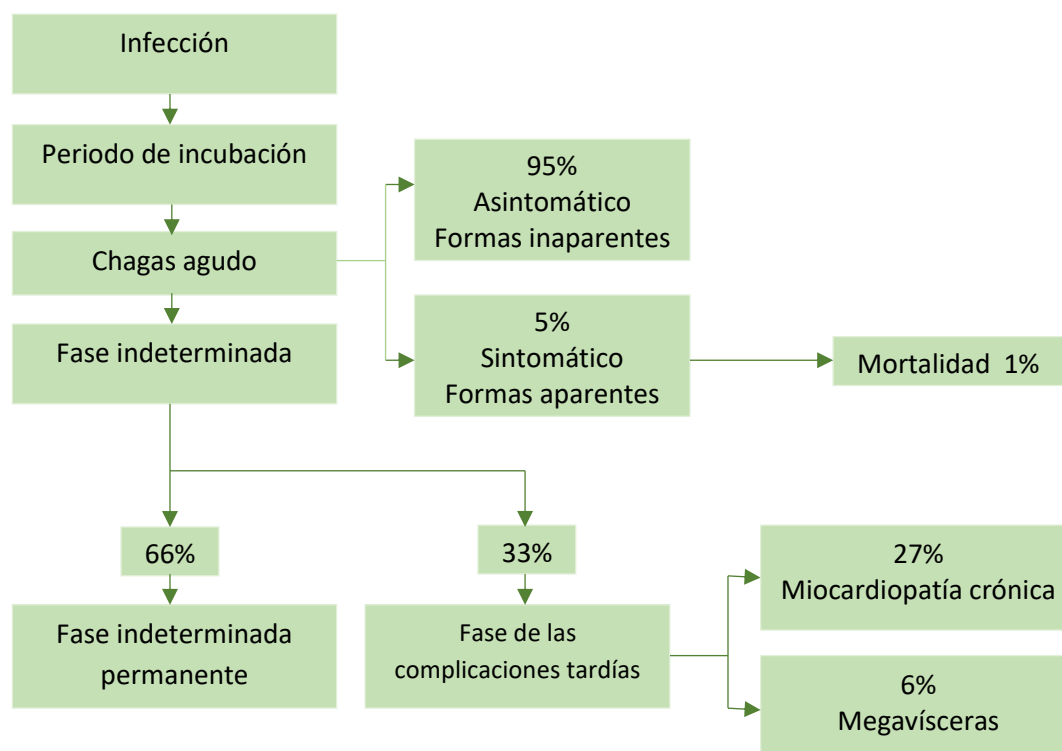
#### **6.1.5. Lactancia materna e infecciones congénitas**

La transmisión postnatal de los parásitos a través de la leche materna en periodo de lactancia es probablemente de importancia epidemiológica limitada. Se menciona una posible contaminación de un recién nacido durante la lactancia (Medina-Lopes, 1988). También se ha indicado la presencia de parásitos en la leche durante la infección materna, pero su detección podría haber estado relacionada con una contaminación de la leche recogida con sangre materna. Otros estudios no observan parásitos en la leche de las mujeres con infección crónica. Por otra parte, los tripomastigotes sanguíneos, a diferencia de los tripomastigotes metacíclicos, no pueden sobrevivir en el medio gástrico, lo que debería impedir su transmisión a los recién nacidos en los casos en que los parásitos pueden estar presentes en la leche materna (Carlier and Truyens, 2017).

El riesgo de transmisión de la infección a través de la lactancia materna claramente no ha sido establecido. Aunque los datos de estudios en animales y en humanos son escasos, no se recomienda que las madres con enfermedad de Chagas interrumpan la lactancia, a menos que estén experimentando la fase aguda de la enfermedad, una reactivación de la enfermedad resultante de inmunosupresión, o presenten sangrado de los pezones (Norman and López-Vélez, 2013).

#### **6.1.6. Cuadro clínico en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

La infección por *T. cruzi* produce una infección crónica cuyo curso clínico puede dividirse en tres etapas claramente diferenciadas: enfermedad de Chagas aguda, fase inaparente y fase de complicaciones tardías. No todos los infectados seguirán necesariamente este curso clínico hasta la aparición de complicaciones, la mayoría de las personas infectadas presentan una baja probabilidad de llegar a la fase de complicaciones tardías, que afectarán solo al 30% de los infectados (Figura 6.1).



**Figura 6.1.** Historia natural y evolución de la enfermedad de Chagas (Montero, 2013).

#### 6.1.6.1. Fase aguda

Esta fase de la enfermedad de Chagas pasa inadvertida en la gran mayoría de las veces. En algunos casos, su sintomatología resulta inespecífica, y puede presentar fiebre, adenopatías, hepatosplenomegalia, edemas y exantema.

A pesar de este inicio sutil, entre el 3% y el 10% de los niños menores de 2 años que contraen la infección mueren en las primeras semanas a causa de complicaciones como miocarditis o meningoencefalitis aguda, mortalidad que parece relacionarse con el grado de desnutrición de los niños (Montero, 2013).

En otras ocasiones, la enfermedad de Chagas aguda presenta lesiones cutáneas a nivel del lugar de inoculación, que se denominan chagomas de inoculación. Aparecen al cabo de 10 días de incubación, y se deben a la inflamación local causada por la replicación *in situ* del parásito. La magnitud de esta inflamación parece depender del sitio de inoculación. En un caso en particular, cuando la inoculación se produce al nivel de la mucosa ocular, la lesión inicial delata la enfermedad al constituir un signo patognomónico de la enfermedad de Chagas aguda denominado signo de Romaña (Montero, 2013).

En otras ocasiones, la infección aguda parece no presentar ninguna lesión local evidente a nivel del lugar de inoculación. Esta disparidad de formas clínicas ha llevado a los autores clásicos a ordenar la enfermedad de Chagas aguda clasificándola en formas aparentes e inaparentes (Montero, 2013).

Entre las formas aparentes tenemos:

- **Complejo oftalmoganglionar (signo de Romaña):** cuando el triatomino deposita sus heces infectadas con tripomastigotes metacíclicos en la conjuntiva ocular o en su proximidad, es posible observar un edema unilateral que afecta a ambos párpados (superior e inferior), poco doloroso y de tonalidad rojiza que se acompaña de dacriocistitis y adenopatías satélites (preauriculares) (Montero, 2013).

- **Chagoma de inoculación:** en los casos en que el parásito penetra a través de la piel, la lesión inicial puede configurar un complejo cutáneo-ganglionar (lesión cutánea acompañada de adenopatía satélite). Este complejo se conoce como chagoma, y puede adoptar diversos aspectos (Montero, 2013).

- **Síntomas acompañantes:** además de la lesión de inoculación, la enfermedad de Chagas aguda puede presentar una importante cantidad de síntomas que atestiguan la afectación multivisceral de la parasitosis. Estos síntomas, muy variables en número e intensidad, confieren un carácter muchas veces proteiforme al período agudo de la tripanosomiasis, de modo que el diagnóstico diferencial resulta arduo, especialmente en las formas inaparentes (Montero, 2013).

- **Síntomas generales:** la fiebre es constante, y esta puede asociarse con la intensidad de la parasitemia. Aunque en la mayoría de los casos no es muy elevada, puede alcanzar los 40 °C en niños pequeños.

- **Manifestaciones cardíacas:** el 30% de los casos desarrollan una miocarditis chagásica aguda (especialmente si son niños o adolescentes), que puede estar probablemente causada por la replicación del parásito en las fibras miocárdicas, aunque es probable la existencia adicional de mecanismos de autoinmunidad.

- **Adenopatías:** la enfermedad de Chagas aguda cursa con adenopatías generalizadas que pueden aparecer bajo la forma de un síndrome mononucleosiforme; por este motivo, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las poliadenopatías febriles y también de los síndromes mononucleosiformes.

- **Hepatosplenomegalia:** el aumento de tamaño de estas vísceras abdominales es especialmente notable en niños, en quienes el hígado puede aumentar tanto de tamaño, que puede llegar a ocupar todo el hemiabdomen superior. La esplenomegalia, en cambio, no suele ser masiva y a veces es complicado detectarla mediante la palpación abdominal. En adultos, estas visceromegalias pueden estar ausentes.

- **Manifestaciones digestivas:** se ha descrito un cuadro disenteriforme o coleriforme durante la enfermedad de Chagas aguda que afecta a niños menores de 2 años. Como en la mayor parte de las manifestaciones agudas, la gravedad del cuadro suele ser mayor cuanto más pequeño sea el niño.

- **Manifestaciones cutáneas:** además de las lesiones de puerta de entrada, la enfermedad de Chagas aguda puede presentar diferentes lesiones cutáneas exantematosas que pueden ser morbiliformes, urticarianas, ulcerosas, polimorfas o petequiales.

- **Manifestaciones neurológicas:** una meningoencefalitis parasitaria puede aparecer en los niños dentro de los 2 meses que siguen a la infección. Estas meningoencefalitis Chagásicas agudas se conocen desde 1916, cuando el mismo Chagas describió 29 casos en menores de 1 año de edad. La mortalidad alcanza el 40% y resulta mayor en los niños menores de 6 meses. El cuadro es característico de una meningitis aguda, con fontanelas protruyentes y a veces rigidez de nuca. Ocasionalmente, el parásito puede aislarse del líquido cefalorraquídeo. El líquido suele mostrar pleocitosis linfocitaria, una reacción de Pandy positiva y una discreta hiperproteíorraquia (Montero, 2013).

#### **6.1.6.2. Infección congénita**

La gravedad de la infección varía enormemente desde los casos asintomáticos a la infección fatal y está claramente relacionada con el nivel de parasitemia al nacer. La prevalencia reportada de infección congénita asintomática varía de 40% a 100% (Freilij and Altcheh, 1995; Torrico et al., 2004). Las manifestaciones clínicas pueden estar presentes al nacimiento o aparecer dentro de días o semanas después. Si no se tratan, los niños entran en la fase indeterminada de la enfermedad con algunos de ellos desarrollando una enfermedad crónica con manifestaciones gastrointestinales y cardíacas típicas. Ocasionalmente, estos síntomas tardíos son la primera indicación de la enfermedad (Cevallos and Hernández, 2014).

Muchos de los signos y síntomas observados en los recién nacidos con infección congénita no son específicos y pueden ocurrir en otras infecciones congénitas como toxoplasma o

citomegalovirus (síndrome TORCH). Se tiene en la literatura que los recién nacidos infectados por el *T. cruzi*, pueden presentar fiebre, con frecuencia pueden ser prematuros (<37 sem de gestación), tener bajo peso al nacer para su edad gestacional, presentar retraso en el crecimiento, y sus puntuaciones APGAR son más bajas que los niños no infectados. El síndrome de dificultad respiratoria con frecuencia está presente y puede estar relacionado con la inmadurez de la función pulmonar en los recién nacidos prematuros y/o neumonitis asociada con la parasitación de la pared alveolar (Bittencourt et al., 1981). Hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia son también comunes (Torricon et al., 2004).

En casos graves, uno o más órganos pueden ser afectados, más comúnmente el cerebro (meningoencefalitis que puede estar asociada con microencefalía) y/o corazón (miocarditis aguda con cardiomegalia y arritmias). También puede ocurrir púrpura y edema (anasarca/hidrops fetal en casos graves). Las alteraciones hematológicas más frecuentes son anemia y trombocitopenia. En los niños nacidos de madres infectadas con VIH y *T. cruzi*, se ha observado que las infecciones fueron más graves y con frecuencia fatales (Carlier and Truyens, 2017).

En raras ocasiones, el tracto digestivo y los ojos pueden estar involucrados. Megaesófago y megacolon puede ocurrir temprano en la infección congénita y estar presente en el nacimiento. Cuando está involucrado el tracto gastrointestinal, la enfermedad es grave y tiene una alta tasa de mortalidad. La afectación ocular, con coriorretinitis y opacificación del cuerpo vítreo, también se ha descrito (Cevallos and Hernández, 2014).

Se han publicado tasas de mortalidad de aproximadamente el 5%, principalmente debido a miocarditis y meningoencefalitis. Torricon y colaboradores describieron tasas de mortalidad de hasta un 13% en una cohorte de niños infectados estudiados entre 1992 y 1994, mientras que la tasa de mortalidad descendió al 2%, 6 años después, probablemente como resultado de la mejora del entorno socioeconómico en Bolivia. Esta tasa es mayor en los niños infectados nacidos prematuramente con manifestaciones clínicas graves (Torricon et al., 2004).

### **6.1.6.3. Fase indeterminada**

En la mayor parte de los casos, al finalizar la fase aguda, comienza un período asintomático, que se llama fase indeterminada, que puede prolongarse desde algunos meses hasta muchas decenas de años, y frecuentemente dura toda la vida.

Durante esta fase, el paciente permanece completamente asintomático, lo que no siempre significa que no existan alteraciones en la histología. Es esencialmente durante esta fase cuando el infectado desempeña el papel de reservorio de la enfermedad, y puede transmitir la infección por vía congénita o mediante la donación de sangre o de órganos.

#### **6.1.6.4. Enfermedad de Chagas crónica o fase de complicaciones tardías**

El 30% de los infectados desarrollan graves complicaciones tardías, principalmente cardíacas y digestivas, al cabo de un intervalo que puede oscilar entre algunos meses y varias décadas. Sin embargo, las complicaciones neurológicas crónicas de la enfermedad de Chagas suelen ser infrecuentes, excepto en caso de inmunosupresión.

Ni la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad de Chagas crónica ni la latencia desde la fase aguda guardan ninguna relación con la intensidad o la duración de los síntomas agudos de la enfermedad de Chagas (Montero, 2013).

- **Miocarditis Chagásica crónica (MCC):** casi el 30% de los infectados desarrollarán una MCC como fase final de la evolución de la enfermedad. Esta forma de miocarditis tiene una incidencia de entre el 3% y el 4% anual entre los pacientes en fase indeterminada. Los signos que presentan las MCC son escasos, y habitualmente se diagnostican a partir de hallazgos electrocardiográficos (el bloqueo de rama derecha, aunque no es patognomónico, se considera muy sugestivo de MCC). Las extrasístoles constituyen el signo más frecuente y de aparición más precoz. En su pleno desarrollo, las MCC muestran una miocardiopatía dilatada con áreas de discinesia o acinesia, que si son lo suficientemente extensas pueden conllevar la aparición de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo que se considera patognomónico. Este cuadro se asocia casi siempre con variados trastornos del ritmo cardíaco y/o trastornos de la conducción auriculoventricular, como bloqueo de rama derecha, hemibloqueo de rama anterior izquierda, o cualquier combinación de ellas, e incluso se puede llegar hasta el bloqueo auriculoventricular completo (Montero, 2013). Las causas de muerte más frecuentes son la insuficiencia cardíaca progresiva, fibrilación ventricular, embolias o rotura de aneurisma.

- **Complicaciones digestivas (megaesófago y megacolon):** la destrucción de las células ganglionares de los plexos submucosos de Meissner y mientéricos de Auerbach puede producir un fenómeno de acalasia debido a la ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior ante la llegada de alimentos junto con una atonía progresiva de la musculatura



esofágica. Estos trastornos se evidencian clínicamente por la aparición de una disfagia progresiva. Cuando la enfermedad alcanza etapas avanzadas, el esófago dilatado en extremo y aperistáltico toma el aspecto de un saco que se estrecha a medida que se aproxima al cardias. Un fenómeno similar puede afectar al colon sigmoideo y al recto, causando una dilatación intestinal con un estreñimiento pertinaz que puede llegar a complicarse con un vólvulo (Montero, 2013). El megacolon es una complicación frecuente en Chile, Argentina, Bolivia, Paraguay y Ecuador, pero el megaesófago es una complicación rara en esos países. Sin embargo, en Brasil, megacolon y megaesófago aparecen con igual frecuencia, mucho mayor que la observada en Argentina, donde la manifestación más frecuente de la enfermedad de Chagas crónica es la MCC. Por el contrario, megacolon y megaesófago prácticamente no se ven en Venezuela, México, Colombia ni en otros países de Centroamérica (Montero, 2013). A pesar de esta diferente distribución geográfica de las complicaciones tardías de la enfermedad de Chagas, las manifestaciones cardíacas y digestivas pueden coexistir en un mismo paciente.

#### **6.1.7. Diagnóstico en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

La reducción del valor del hematocrito puede ser un hallazgo constante en aquellos casos de enfermedad de Chagas aguda que cursan con parasitemia importante. En lactantes y niños pequeños, este descenso puede convertirse en anemia de variada intensidad.

Desde hace mucho tiempo se conoce la frecuente aparición de leucocitosis con linfomonocitosis durante la fase aguda de la infección. Los eosinófilos disminuyen su número durante la fase aguda, y pueden también llegar a desaparecer del hemograma en el período de mayor parasitemia, para reaparecer cuando se produce la defervescencia clínica de la fase aguda, habitualmente al segundo o tercer mes.

La velocidad de eritrosedimentación no tiene alteraciones significativas, y habitualmente oscila entre 15 y 30 mm en la primera hora (Montero, 2013).

El diagnóstico de certeza de la enfermedad de Chagas requiere definitivamente la identificación del parásito o la detección de anticuerpos específicos, llamados métodos directos e indirectos, respectivamente.

##### **6.1.7.1. Métodos directos**

Búsqueda del parásito en sangre circulante mediante examen en fresco de frotis grueso (se realiza colocando una gota de sangre entre el portaobjeto y el cubreobjeto).

- **Gota gruesa coloreada:** debido a que en este método se utiliza menor cantidad de material que en el anterior, se considera esta técnica como menos sensible y da resultados solo durante las primeras semanas de la infección.

- **Método de Strout:** constituye la técnica de elección. Se realiza en sangre obtenida sin anticoagulante. Una vez retraído el coágulo, se centrifuga a bajas revoluciones y, tras haber separado el suero, se vuelve a centrifugar el sedimento a mayor velocidad (hematíes y leucocitos no retenidos por el coágulo y resto del suero). Luego, se observa el sedimento al microscopio a 40x, observando no menos de 300 campos. Su sensibilidad supera el 95% durante la fase aguda (Montero, 2013).

- **Microhematocrito:** es muy útil para la infección congénita, debido a que sólo necesita 100 µL de sangre para cada prueba. Idealmente se recoge de la región plantar del pie del recién nacido, cuatro capilares de vidrio (heparinizado, para evitar coágulos). Se centrifuga como para el hematocrito en una centrífuga adecuada y se mira la interfaz al microscopio. El hematocrito tendrá una capa superior de plasma, la interfaz donde están los leucocitos y el *T. cruzi*, y una capa inferior de glóbulos rojos. No es necesario romper el tubo capilar, pero si lo fuese se podría hacer. En este caso, tener cuidado estricto para evitar la contaminación accidental, como se ha descrito antes (Feilij et al., 1983).

- **Separación por gradiente de densidad:** la utilización de un gradiente de densidad 1075 permite separar de forma selectiva el parásito del resto de la sangre.

- **Hemocultivos:** deben realizarse en medios específicos, como el medio BHI (infusión corazón-cerebelo). Brevemente, se siembra sangre heparinizada, recogida en condiciones de estricta asepsia en medio monofásico (infusión cerebro corazón) y bifásico (pico de flauta de agar sangre). A continuación, se incuba el cultivo a 28 °C. Deben examinarse periódicamente, a los 7, 14 y 30 días, y realizarse subcultivos periódicos, desde los 7 días y hasta un máximo de 60 días (Montero, 2013). Esta técnica consume tiempo, es difícil de realizar y también requiere un gran número de repiques sucesivos. Ofrece resultados comparables o ligeramente superiores a los del xenodiagnóstico.

- **Xenodiagnóstico:** podría definirse como un cultivo in vivo. Consiste en alimentar al Triatoma con la sangre a estudiar, ya sea de modo natural (se le permite picar al paciente para alimentarse), o en una variante llamada “artificial” (el insecto se alimenta de sangre a través de una membrana que cierra una cámara donde la sangre que se va a estudiar es mantenida a 37 °C). El método “artificial” evita las reacciones alérgicas locales o sistémicas que pueden ocurrir como consecuencia de la picadura (Montero, 2013). El método “natural” se realiza mediante la aplicación de cuatro cajas de cartón que

contienen 20 ninfas de *T. infestans* casi alcanzando su estado de madurez, que se han mantenido durante no menos de 20 días de ayuno, cubiertas con una gasa y sujetadas con una banda elástica. El preparado se sujeta al antebrazo durante 15 o 20 minutos, y después de haberlo retirado, se deja a 28 °C y al 70% de humedad durante 30 o 60 días. La recogida de material se realiza comprimiendo la región abdominal del insecto entre dos pinzas sobre un portaobjetos, y diluyendo el material obtenido con solución fisiológica estéril. Después, se agrega un cubreobjeto y se observa con objetivo de 40x, recorriendo aproximadamente 300 campos. Con el xenodiagnóstico se consiguen resultados positivos entre el 35 y el 55% de los casos en fase indeterminada o crónica.

- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** las técnicas de PCR se basan en la amplificación de una secuencia específica del genoma correspondiente a *T. cruzi*, que puede corresponder al ADN que codifica el kinetoplasto o a una secuencia que codifica la proteína flagelar. Esta técnica permite buscar el parásito en sangre o tejidos humanos o animales, o en las deyecciones o el contenido intestinal de los triatomas. Su especificidad es total, pero aunque es teóricamente capaz de detectar la presencia de un solo parásito en 20 ml de sangre, su sensibilidad depende en la práctica del volumen de sangre utilizado (habitualmente 5 ml). De este modo se explica que, a veces, el xenodiagnóstico resulte positivo y la PCR negativa si ningún parásito estaba presente en la muestra estudiada. En los hechos, la PCR proporciona resultados reactivos en el 60% de los casos estudiados cuando se utilizan 5 ml de sangre (Montero, 2013).

- **Inoculación a animales:** se inoculan ratones o hámsteres con la sangre a estudiar por vía intraperitoneal, intravenosa, conjuntival o también intracerebral. Los resultados positivos se obtienen al cabo de una semana.

#### 6.1.7.2. Métodos indirectos

- **Inmunodiagnóstico:** Está basado en diversas reacciones que pueden emplearse al cabo de 2 semanas de la infección. Las más apropiadas en la etapa aguda son:

- **Inmunofluorescencia indirecta (IFI):** es la reacción que proporciona resultados reactivos más temprano, puesto que se positiviza al cabo de 10 días tras la infección. Es también la prueba de referencia y su sensibilidad alcanza el 98%.
- **Hemaglutinación indirecta (HAI):** es menos sensible (el 92,5% a una dilución 1:8 y el 85% a 1:32). Especificidad alta (98-99%) (Lorca et al., 1992). Requiere mayor tiempo para positivizarse tras la infección (aproximadamente 4 semanas).

- **Fijación de complemento (FDC-Machado Guerreiro):** es aún menos sensible y se positiviza tardíamente, no antes de 4 semanas después de la infección. Por este motivo su uso ha sido reservado para el diagnóstico de la fase crónica.
- **Inmunoensayo enzimático (ELISA):** provista de un lisado de epimastigotes como antígeno-reactivo, tiene una sensibilidad cercana a la de la IFI. La incorporación de antígeno de tripomastigotes podría proveer un aumento notable de la sensibilidad y la especificidad. Un estudio realizado con diferentes marcas comerciales utilizadas en Brasil mostró que la sensibilidad para todas era alta (97-100%), pero la especificidad era baja (60-98%) (*Resultado da avaliacao dos kits para diagnostico da doenca de Chagas, 2006; Luquetti and Schmuñis, 2017*).

Las pruebas de aglutinación directa antes y después de usar 2-mercapto-etanol para distinguir entre IgG e IgM (el 2-mercapto-etanol rompe los enlaces de la IgM) y también la prueba de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas son de un empleo menos corriente (Vattuone and Yanovsky, 1971).

La identificación directa del agente (diagnóstico etiológico) es relativamente fácil durante la fase aguda de la enfermedad debido a que se tiene una elevada parasitemia (frotis o gota gruesa, centrifugación en tubo capilar). En esta etapa, *T. cruzi* es frecuentemente detectado en el líquido cefalorraquídeo, independientemente de la presencia o ausencia de signos neurológicos.

Una vez pasada la fase aguda, la parasitemia se torna indetectable por medio de las técnicas de identificación directa antes expuestas. En esta etapa pueden usarse tres de estas técnicas: xenodiagnóstico, cultivo de sangre en medios adaptados o amplificación del genoma por métodos moleculares (PCR).

Como criterio general para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, las pruebas de diagnóstico parasitológico (identificación del parásito o su genoma) permiten diagnosticar la fase aguda de la enfermedad, mientras que la utilización de las pruebas serológicas (métodos inmunológicos) son especialmente útiles para el diagnóstico de la fase crónica de la infección (Luquetti and Schmuñis, 2017).

Todas las pruebas deben confirmarse por al menos otro método antes de dar por diagnosticada la infección por *T. cruzi*. Idealmente, al menos una de las pruebas realizadas debería corresponder al grupo de mayor sensibilidad. En la etapa crónica de la enfermedad, la combinación de dos pruebas diagnósticas puede detectar la infección en el 95% de los casos.

El diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas plantea dos problemas mayores. El primero se refiere a la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas descritas y a la oportunidad de su utilización. El segundo problema radica en la dificultad de poder afirmar la curación parasitológica de los pacientes tratados a pesar de la serorreversión de las pruebas diagnósticas (Montero, 2013).

El primero de estos problemas está ligado a la calidad de los antígenos utilizados y a su estandarización, pero también a la posibilidad de que ocurran reacciones cruzadas falsas positivas que pueden ser frecuentes durante la sífilis, algunas colagenopatías, enfermedades autoinmunes, el paludismo, la leishmaniasis y la infección asintomática por *Trypanosoma rangeli*.

*T. rangeli* es considerado un parásito no patógeno que se transmite mediante la picadura de ciertos triatomas, especialmente aquellos pertenecientes al género *Rhodnius*. La infección que es causada por este agente puede reaccionar en forma cruzada con todas las pruebas diagnósticas para *T. cruzi*, incluyendo la prueba de ELISA que se creía capaz de diferenciar entre ambas infecciones brindando resultados falsos positivos para *T. cruzi*.

En lo que respecta a demostrar la curación parasitológica en los pacientes tratados, se han puesto a punto algunas técnicas basadas en la purificación de diversos antígenos, con la esperanza de obtener resultados más fiables y un mayor poder de discriminación diagnóstica. Lastimosamente, la mayor parte de los resultados han sido decepcionantes.

- **Péptido 13:** El péptido R13 comprende los 13 residuos terminales de una proteína ribosomal de *T. cruzi*. Este péptido es reconocido por el sistema inmunitario de todos los enfermos Chagásicos portadores de cardiopatía, pero no por aquellos afectados solamente de visceromegalias digestivas.

El grado de respuesta a este antígeno se correlacionaría con la magnitud de la afectación inflamatoria del miocardio, y la detección de anticuerpos contra el péptido R13 en infectados sin cardiopatía poseería un valor predictivo del futuro desarrollo de esta complicación (Montero, 2013).

- **Anticuerpos líticos (LA):** Los anticuerpos líticos son anticuerpos que su aparición parece estar ligada a la presencia de parásitos vivos en el organismo (Krettli and Brener, 1982). Se acepta que la desaparición de estos anticuerpos después del tratamiento puede confirmar la curación parasitológica de la infección, estos anticuerpos desaparecerían antes que los detectados por las pruebas convencionales (Galvao et al., 1993).

### **6.1.7.3. Pruebas parasitológicas y serológicas para la confirmación de la transmisión congénita**

Para el diagnóstico, no hay un marcador clínico específico de la infección congénita, excepto la búsqueda de parásitos (tripomastigotes) en la sangre de un recién nacido que proviene de una madre infectada. La mayoría de los casos deben ser considerados como una infección aguda por *T. cruzi*. Como tal, el diagnóstico puede realizarse mediante la búsqueda de parásitos por microscopía directa en una gota de sangre (por ejemplo, del cordón umbilical). Si es negativo, se debe utilizar un método de enriquecimiento para la identificación de parásitos en sangre del cordón umbilical, por el método de concentración de microhematocrito o una variación del método Strout (el micro Strout). Ambos son más sensibles que la microscopía directa y un frotis en fresco, pero la manipulación de tripomastigotes en vivo requiere un entrenamiento especial para evitar infectarse. El uso del método Strout no sería recomendable, debido a la cantidad de sangre requerida.

Otro método para la detección de una posible infección congénita es el estudio patológico de la placenta. Se ha observado que las infectadas son más grandes y más pesadas que las no infectadas. Microscópicamente pueden verse infiltrados de linfocitos e histiocitos, edema, focos de necrosis, alteraciones vasculares tipo trombosis y vasculitis, y también proliferación de células de Hofbauer. El hallazgo de amastigotes confirma el diagnóstico. Sin embargo, no es posible siempre correlacionar la presencia de amastigotes en la placenta con un recién nacido infectado y no todos los recién nacidos infectados tiene amastigotes en la placenta (Bittencourt, 1976; Fernandez-Aguilar et al., 2005; Bisio et al., 2011).

El hallazgo de anticuerpos IgG específicos por ELISA o cualquier otra prueba convencional (IFI o HAI) en el recién nacido durante el parto no tiene ninguna utilidad debido a que los anticuerpos pueden haber sido transmitidos de la madre. Sin embargo, el seguimiento de los recién nacidos no infectados de madres infectadas ha demostrado que los anticuerpos IgG de la madre por lo general no se quedan en circulación más de 5 meses después del parto. La conclusión obvia sería que, si los anticuerpos IgG contra *T. cruzi* están presentes después de 5 meses del nacimiento, pertenecen al recién nacido. Por lo tanto, la serología convencional como un ELISA permite el diagnóstico de la infección congénita después de la desaparición de los anticuerpos maternos transmitidos al feto. Existe un consenso de que los anticuerpos transmitidos pasivamente de la madre deberían haber desaparecido en todos los niños de 6 a 9 meses después del parto, por lo tanto, una serología positiva en ese momento con cualquier combinación de dos pruebas diagnósticas aceptadas

confirmaría un caso de Chagas congénito que requiere tratamiento inmediato (Carlier and Truyens, 2017).

Otra posibilidad es la de confirmar la presencia de parásitos con PCR. Las pruebas moleculares son capaces de detectar pequeñas cantidades de ADN del *T. cruzi* en muestras de sangre de los recién nacidos de madres infectadas (Russomando et al., 1998; Schijman et al., 2003; Mora et al., 2005). Los procedimientos de la PCR para *T. cruzi* se han comparado recientemente con la intención de normalizarlos. A pesar de su alta sensibilidad, la PCR no detecta el 100% de los casos congénitos, y una PCR negativa no excluye completamente una posible infección congénita (Schijman et al., 2011; Carlier and Truyens, 2017).

#### **6.1.8. Tratamiento, prevención y control en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

La enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre en el período agudo, así como en los periodos crónicos iniciales, medios, e indeterminados. Las únicas excepciones para el tratamiento etiológico son aquellos pacientes con infección crónica con *Core Bovis* e insuficiencia cardíaca terminal. La indicación de aplicar un tratamiento específico en los casos crónicos es la demostración de los parásitos por PCR cuando no son detectados por microscopía óptica. En estos casos, la terapia es eficaz. Hoy en día se acepta que un tratamiento precoz es capaz de modificar la evolución natural de la enfermedad. Esto es por qué, debido al número de pacientes en los países donde la infección es frecuente, su tratamiento es un problema de salud pública (Apt, 2017).

El tratamiento de la enfermedad de Chagas debe abarcar dos aspectos por completo diferentes pero complementarios (Montero, 2013):

- Tratamiento tripanocida o etiológico.
- Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.

##### **6.1.8.1. Tratamiento etiológico**

Se basa en el empleo de fármacos con actividad tripanocida, dos de ellos actualmente disponibles en el mercado: el nifurtimox (Lampit<sup>®</sup>) y el benznidazol (Radanil<sup>®</sup>), cuyo uso ha sido asociado con efectos indeseables, a veces graves. Los niños parecen tolerar mejor estas sustancias que los adultos (Russomando et al., 1998; Blanco et al., 2000; Schijman

et al., 2003; Torrico et al., 2004; Luquetti et al., 2005; Carlier et al., 2011; Altcheh et al., 2014).

Los principales efectos indeseables son neuritis periférica y convulsiones para el nifurtimox, y neuritis periféricas, agranulocitosis y púrpura febril para el benznidazol. Además, la administración de estos dos fármacos a embarazadas está formalmente contraindicada durante el primer trimestre de la gestación.

Las acciones terapéuticas del nifurtimox y del benznidazol presentan diferencias notables debido a la existencia de cepas de *T. cruzi* con distinta susceptibilidad.

Resulta difícil evaluar la efectividad de los fármacos antichagásicos. En la mayoría de los estudios realizados antes de 1994 se tomaba como criterio de curación la negativización del xenodiagnóstico. Sin embargo, el estudio de la parasitemia no es un buen parámetro para evaluar la eficacia terapéutica por cuanto la misma evolución natural de la infección tiende a eliminar *T. cruzi* del torrente circulatorio.

La negativización de las pruebas serológicas también ha sido tomada como criterio para estimar la eficacia terapéutica por algunos autores. Sin embargo, algunos estudios más recientes que utilizan técnicas de PCR han demostrado la persistencia de amastigotes en la sangre circulante. En consecuencia, toda evaluación de la respuesta anti-*T. cruzi* debe basarse en una combinación de métodos clínicos, inmunoserológicos y parasitológicos, y debe tener en cuenta la aparición de nuevas herramientas diagnósticas, como la PCR, o la utilización de antígenos recombinantes o antígenos de tripomastigotes.

A los fines prácticos, es preferible combinar estos métodos y evaluar la eficacia del tratamiento tomando en consideración la desaparición del parásito de la circulación en asociación con una disminución significativa de la concentración de anticuerpos o la negativización de la serología específica. Al emplear estos métodos siempre debe tenerse en cuenta lo limitados que resultan los estudios parasitológicos (Strout, xenodiagnóstico) para evaluar el tratamiento de las fases indeterminada y crónica de la enfermedad de Chagas.

En 1983 se recomendó tratar exclusivamente la enfermedad de Chagas en fase aguda. Con esta recomendación se interrumpieron las investigaciones a pesar de que otros autores señalaban la efectividad del tratamiento tripanocida en la fase indeterminada de la enfermedad.

En 1994, Viotti y colaboradores describieron los resultados de un seguimiento a largo plazo de 131 pacientes tratados con benznidazol y 70 pacientes control que no recibieron



tratamiento. La evaluación durante el seguimiento incluyó un examen clínico, serología específica y electrocardiografía durante un período de 8 años. A lo largo del estudio, el 30% de los controles mostraron una evolución electrocardiográfica desfavorable, contra solo el 4,2% de los pacientes tratados con benznidazol. Se observó una evolución clínica desfavorable en el 17% y el 2,1% de los controles y los tratados, respectivamente, y se documentó la negativización de la serología específica en el 19,1% de los pacientes tratados y en el 6% de los controles (Viotti et al., 1994).

Los pacientes que negativizaron la serología no mostraron alteraciones electrocardiográficas, pero aquellos que continuaron presentando serología reactiva desarrollaron alteraciones electrocardiográficas en el 29% del grupo control y el 2% del grupo que recibió benznidazol.

Asimismo, durante el tratamiento es necesario realizar controles clínicos y de laboratorio periódicos para realizar un seguimiento de la evolución del paciente. Y siempre debe ponerse un especial énfasis en detectar la población infantil infectada por *T. cruzi*, puesto que el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en las primeras décadas de la vida permiten curar la infección y prevenir las complicaciones tardías de la enfermedad (Montero, 2013).

Al ser los fármacos tripanocidas actualmente disponibles, claramente teratogénicos, se ha estudiado el beneficio del tratamiento etiológico en las mujeres embarazadas. Un estudio realizado con el objetivo de detectar la infección por *T. cruzi* en 32 niños de Salta (Argentina), nacidos de 16 mujeres jóvenes con infección crónica y tratadas previamente con benznidazol, realizándose pruebas para evaluar la eficacia del tratamiento después de 14 años, se observó al final del seguimiento que el 62,5% de las mujeres no eran reactivas según dos o tres pruebas serológicas, y no se detectaron niños infectados entre los recién nacidos de madres tratadas antes de su embarazo (Sosa-Estani et al., 2009a).

Un estudio multicéntrico más reciente, que evaluó la eficacia de la terapia tripanocida para prevenir la enfermedad de Chagas congénita, encontró que entre los 222 niños nacidos de las mujeres no tratadas, se detectaron 34 infectados con *T. cruzi* (15,3%), en cambio, entre los 132 niños de mujeres previamente tratadas no se encontró infección por *T. cruzi* (0,0%), demostrando que el tratamiento tripanocida de las mujeres con infección Chagásica crónica fue efectivo en la prevención de la transmisión congénita del *T. cruzi* a sus hijos, y además también tuvo un efecto protector en la evolución clínica de estas mujeres (Fabbro et al., 2014).

El más reciente estudio realizado en población inmigrante en Murcia (España), donde se siguió a 36 mujeres que fueron diagnosticadas y tratadas antes de quedar embarazadas, se observó que ninguna de las madres tratadas transmitió la infección a sus hijos (Murcia et al., 2017).

#### **6.1.8.2. Tratamiento de la infección congénita**

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se realiza el diagnóstico, cuando la sospecha clínica se confirma por la observación del parásito en muestras frescas de frotis de sangre, microstrout, microhematocrito, etc. (Carlier et al., 2011; Apt, 2017). A veces el diagnóstico se confirma cuando el niño está en el período crónico (8 o más meses) por persistencia de la serología positiva después de este período.

Se obtienen mejores resultados terapéuticos cuando el diagnóstico es más precoz. Por esto, es importante realizar un seguimiento clínico, serológico y parasitológico del recién nacido tratado (Apt, 2017).

Todos los casos congénitos deben ser tratados, ya que hasta un 98% de estos tratamientos puede producir serología y parasitemia negativa; cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor será la respuesta obtenida. Nifurtimox debe ser administrado en dosis de 8-10 mg/kg/día durante 60 días, tomado cada 8 o 12 horas, o benznidazol 5-7 mg/kg/día durante 60 días. Para evitar los efectos secundarios (convulsiones), se recomienda asociar fenobarbital en dosis terapéuticas durante los primeros 15 días de tratamiento. En caso de reacciones dermatológicas secundarias, se sugiere añadir antihistamínicos. Las reacciones adversas en los recién nacidos son menores que en los adultos (Chippaux et al., 2013; Apt, 2017).

#### **6.1.8.3. Otros tratamientos**

Existen varios fármacos que actúan *in vitro* contra *T. cruzi*, en cultivos de epimastigotes y tripomastigotes, cultivos de tejidos de formas amastigotes e *in vivo* en diferentes especies de animales infectados con diversas cepas (subpoblaciones) del parásito. Es importante señalar que los fármacos utilizados en la terapia de la enfermedad de Chagas deben tener un efecto sobre las formas amastigotes intracelulares, que son las formas reproductivas en el hospedador vertebrado. Las formas epimastigotes y tripomastigotes de estos hospedadores derivan a partir de los amastigotes, y por esta razón su respuesta a diferentes fármacos tiene menos importancia (Apt, 2017).

- **Medicamentos que inhiben la síntesis de proteínas o purinas:** Uno de estos fármacos es el alopurinol. *T. cruzi* no es capaz de sintetizar purinas *de novo* como lo hacen los humanos. Alopurinol inhibe las formas epimastigotes en cultivo (Avila et al., 1983). En ratones infectados con *T. cruzi* y tratados con alopurinol, se obtiene una importante reducción de la parasitemia, aunque algunas cepas de parásitos son resistentes a la droga.
- **Inhibidores de Ergosterol:** *T. cruzi* tiene ergosterol, el antimicótico evita su síntesis sin afectar al hospedador humano, que tiene colesterol. Varios de estos productos azólicos se han estudiado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: miconazol, econazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol y posaconazol. Con estos fármacos se ha obtenido una cura parasitológica en ratones con enfermedad de Chagas aguda y crónica (Urbina, 2002). El itraconazol se ha aplicado en el tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica indeterminada y cardiopatía Chagásica, éste fármaco impide la cardiopatía, en comparación con los controles sin tratamiento, y mejora el 50% de las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con cardiopatía Chagásica.
- **Ofloxacino:** Es un inhibidor de la topoisomerasa II, una enzima esencial para las bacterias. Este fármaco inhibe la diferenciación de amastigotes en cultivos de tejidos.
- **Inhibidores de fosfolípidos:** Alquil-lisofosfolípidos son análogos sintéticos de lisofosfolípidos que han demostrado ser eficaces *in vitro* e *in vivo* contra *T. cruzi*.

En los últimos años se han producido nuevos ensayos clínicos, pero éstos son pocos y carecen de diversidad en términos de mecanismo de acción de drogas, resultando así en un débil descubrimiento de nuevos fármacos.

Los ensayos clínicos recientes con azoles, específicamente posaconazol y el profármaco de ravuconazol E1224, fueron decepcionantes, y el fracaso del tratamiento en pacientes Chagásicos alcanzó el 70% a 90%, en comparación con el 6% a 30% de los pacientes tratados con benznidazol (Gaspar et al., 2015; Chatelain, 2015).

Los resultados recientemente publicados del estudio STOP-CHAGAS realizado en América Latina y España, demuestra una actividad tripanostática del posaconazol durante el tratamiento, pero no es eficaz a largo plazo en los portadores asintomáticos de *T. cruzi*, siendo el benznidazol en monoterapia superior al posaconazol (Morillo et al., 2017).

#### **6.1.8.4. Prevención y control**

La prevención de la infección en las mujeres en edad fértil, viene dada fundamentalmente a través del control de la transmisión vectorial y demás vías de transmisión, incluso la congénita, ya que actualmente la transmisión de segunda y tercera generación es un problema cada vez más importante en las ciudades que no son endémicas para la enfermedad.

Al hablar de la prevención de la transmisión congénita, de la mujer embarazada al recién nacido, al no poder administrarse la medicación durante el embarazo por la potencial toxicidad de los fármacos disponibles, se tendría como objetivo de prevención primaria evitar la infección de las mujeres embarazadas, con la ya demostrada eficacia del tratamiento etiológico de las mujeres en edad fértil (Carlier and Truyens, 2017).

En los últimos años, el conocimiento cada vez mayor de la respuesta inmune asociada a la enfermedad de Chagas ha sido invaluable para el diseño y la prueba de los enfoques de vacunación, aunque aún quedan cuestiones fundamentales. Se necesita definir mejor la respuesta inmune contra *T. cruzi* para mejorar la comprensión de los mecanismos protectores involucrados, con el fin de fortalecerlos, así como identificar las debilidades en la respuesta que permitan la persistencia del parásito en la infección crónica.

A pesar de los buenos resultados de inmunización a corto plazo obtenidos con inmunógenos experimentales no replicantes contra *T. cruzi*, la inoculación y la infección por parásitos atenuados vivos parecen conferir hasta ahora el mejor efecto vacunal, basado en la calidad de la respuesta inmune obtenida y el tiempo de la protección alcanzada. Hasta ahora solo se han demostrado una reducción significativa de la carga parasitaria y de los daños al corazón de animales de experimentación previamente infectados con el parásito (Padilla et al., 2017).

#### **6.2. Prevalencia de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

La seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en la población boliviana es de las más altas de América Latina, se encuentra entre el 32% y el 93% en los adultos, y se asocia generalmente a las condiciones rurales (Azogue, 1993; Noireau, 1999; Chippaux et al., 2008), estas cifras tienden a disminuir gracias a las medidas implementadas para el control del vector.

En el Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez” se realizan las pruebas serológicas para enfermedad de Chagas a todas las mujeres gestantes que llegan a ser atendidas, ya sea para su control obstétrico durante la gestación o para el parto, siendo en la mayoría de los casos el primer lugar de diagnóstico de esta enfermedad para estas pacientes. La parasitemia puede reducirse efectivamente mediante la administración de Benznidazol o Nifurtimox, dos fármacos tripanocidas. Sin embargo, el tratamiento no se puede administrar durante el periodo de gestación por su comprobada toxicidad (Rodriguez et al., 2016), por lo tanto, el tratamiento se limita sobre todo para el recién nacido infectado, donde el fármaco presenta el mayor índice de eficacia y con mejor tolerabilidad (Moya et al., 2005; Carlier et al., 2015; Alarcón et al., 2016). Se ha demostrado la capacidad de los fármacos tripanocidas para prevenir la transmisión congénita cuando las mujeres son tratadas antes del embarazo (Sosa-Estani et al., 2009a; Fabbro et al., 2014; Murcia et al., 2017). Además, el efecto protector del tratamiento sobre la evolución clínica de las mujeres se pudo demostrar en varias mujeres tratadas después de más de 10 años de seguimiento (Fabbro et al., 2014), incluso se ha demostrado una respuesta aparentemente beneficiosa posterior al tratamiento, en relación a cambios en la inmunidad adaptativa, lo que conduce a una disminución general del estado inflamatorio (Vallejo et al., 2016), y reduce la propagación de la infección en la población.

### **6.2.1. Prevalencia en mujeres embarazadas**

La prevalencia de la infección Chagásica en mujeres en edad fértil difiere entre países y depende de muchos factores. En Bolivia varía del 20% al 60%, en cambio en Argentina, Brasil, Chile, Perú y Paraguay varía del 0% al 40% (Blanco et al., 1999; Torrico et al., 2005a; Chippaux et al., 2008; Araújo et al., 2009; Salas Clavijo et al., 2012; Kolliker-Frers et al., 2016). Estudios previos (Azogue et al. 1985) describen una prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas del 51% en la misma maternidad (Hospital Municipal de la Mujer “Dr. Percy Boland Rodriguez”), hace 30 años, época caracterizada por la ausencia de actividades de control de vectores. Actualmente la prevalencia en la misma maternidad fue de 24% según Salas Clavijo et al. (2012). Nuestro estudio demuestra una prevalencia de periodo de 19,5%, algo ligeramente inferior a la comunicada por Salas Clavijo y colaboradores. Aunque todavía existe una alta prevalencia de infección materna descrita sobre todo en las zonas rurales de Bolivia (Brutus et al., 2007), la mayoría de los países endémicos han descrito una disminución en la prevalencia de infección por *T. cruzi* entre las mujeres en edad fértil en la última década (Torrico et al., 2004; Oliveira et al.,

2010), gracias a las medidas de control implementadas para reducir la transmisión vectorial y transfusional.

### **6.2.2. Prevalencia de infecciones congénitas**

El grado de transmisión materno-fetal de la infección por *T. cruzi* en países endémicos muestra importantes diferencias geográficas. Las cifras descritas varían entre 0,13% y 17%, según donde se haya realizado el estudio, en zonas de muy alta o baja endemicidad (Torrico et al., 2004; Hermann et al., 2004; Brutus et al., 2007; Yadon and Schmunis, 2009; Sosa-Estani et al., 2009b; Oliveira et al., 2010). En 2006, la OPS estimó una proporción general de transmisión congénita de *T. cruzi* de 1,33% en América Latina (OPS/OMS, 2006). En Bolivia la transmisión congénita varía entre el 1% y el 11%, siendo la más alta reportada por Azogue et al. (1985) de 11% en la misma maternidad de nuestro estudio.

La transmisión congénita de nuestro estudio fue de 1,4%, inferior a la reportada por Clavijo et al. (2012) de 3,8% en el mismo hospital, pero en este estudio fue realizado el diagnóstico de las madres con el test de Chagas Stat-Pak y el de los recién nacidos con microhematocrito, pero además se realizó seguimiento y tratamiento posterior de los recién nacidos infectados, lo que posibilitó probablemente un mayor número de diagnósticos.

### **6.3. Perfil sociodemográfico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

Se ha observado que las edades de las gestantes presentan diferencias significativas tanto en el análisis univariante como en el multivariante, presentando mayor edad las gestantes con infección Chagásica en relación con las serológicamente negativas, que presentan un mayor porcentaje en el grupo etario de menos de 20 años, probablemente en relación al mayor control de la transmisión vectorial y transfusional, que se traduce en la tendencia al envejecimiento de las mujeres con enfermedad de Chagas crónico, algo ya observado en otros estudios (Salas et al., 2007; Cucunubá et al., 2012; Martins-Melo et al., 2014; Castellanos-Domínguez et al., 2016).

En un estudio transversal realizado en El Salvador, donde se estudiaron 797 mujeres embarazadas, se observó que las mujeres mayores de 35 años tuvieron un mayor riesgo de infección por *T. cruzi* que las menores de 35 años (Sasagawa et al., 2015), en probable

relación a nacimientos posteriores a la guerra civil donde poseían seroprevalencias para la infección Chagásica muy altas. También se observó una mayor prevalencia de infección en mujeres de más edad en dos estudios realizados en Colombia, uno realizado en Casanare, estudio transversal donde se analizó a 982 mujeres embarazadas que fueron atendidas en la consulta prenatal, encontrando mayor prevalencia en las mayores de 29 años, atribuyendo posiblemente estos resultados a una mejora de las condiciones de las viviendas (Cucunubá et al., 2012), y el otro estudio más reciente realizado en Santander, también transversal, que encuentra una mayor prevalencia en mujeres embarazadas mayores de 32 años (Castellanos-Domínguez et al., 2016). En una revisión sistemática de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas de Brasil se observó la misma tendencia en mujeres mayores de 30 años (Martins-Melo et al., 2014). En el sur de Bolivia, un estudio realizado en una ciudad endémica para la enfermedad de Chagas, igualmente encuentran una asociación estadísticamente significativa con una mayor edad de las mujeres embarazadas con infección, observan un aumento de dos veces en la tasa de seroprevalencia entre las mujeres jóvenes (17% antes de los 16 años) y las mayores (35% por encima de los 17 años) (Brutus et al., 2008).

Al realizar el estudio del origen de las madres, se observó que en la actualidad el grupo de pacientes procedentes de otros departamentos es mayor en las madres con infección Chagásica, 37,6% frente a 31,2% de las madres sin infección, algo que ya empezó a observarse en un estudio realizado en Santa Cruz por Azogue (1993), donde se analiza el importante efecto de la migración poblacional desde los valles, zonas endémicas para la enfermedad de Chagas, hacia el departamento de Santa Cruz, por motivos relacionados con la pobreza de las regiones rurales que condicionaron el inicio de la migración a las principales ciudades. Se encontró que los principales departamentos de Bolivia de donde procedían la mayoría de los migrantes eran Cochabamba y Chuquisaca, departamentos endémicos para la enfermedad de Chagas, y que además se demostró en ese estudio que las madres procedentes de estos departamentos tenían mayor riesgo (el 14%, frente al 9,5% total del estudio), de transmitir la enfermedad de Chagas a sus hijos (Azogue, 1993).

En nuestro estudio se observó similar situación, siendo los departamentos de Chuquisaca y Cochabamba los que presentan mayor número de inmigrantes en el grupo de madres con infección (20,5% y 6,9% respectivamente), siendo distinto para el grupo de madres sin infección, donde el porcentaje se encuentra más repartido entre distintos departamentos. Esto nos puede indicar que el efecto migratorio observado ya por Azogue en la década de los 80, todavía sigue vigente y contribuyendo al fenómeno de urbanización de la enfermedad de Chagas, ya que las mujeres participan activamente en

este proceso de migración, siendo generalmente la mayoría de los inmigrantes a la ciudad de Santa Cruz mujeres.

Del total de madres estudiadas, 3 presentaron como origen al nacimiento otros países que también son endémicos para la enfermedad, aunque con distinta prevalencia (Brasil, Chile y Ecuador), y todas ellas demostradas positivas para la infección por *T. cruzi*.

Puede observarse también en nuestro estudio que el mayor porcentaje de la procedencia es periurbana en ambos grupos (62,5% en el grupo de madres con infección y 65,6% en el de las madres sin infección), aunque ligeramente superior la procedencia rural en las madres con infección Chagásica en relación con las madres sin infección.

Esto puede deberse, al ser el hospital un centro de referencia en gineco-obstetricia en el departamento, a que un cierto número de pacientes que requieren atención en un hospital de mayor nivel de complejidad provengan de zonas rurales. La observación de que la mayoría de las pacientes residen en zonas periurbanas de la ciudad de Santa Cruz, que en principio son áreas no endémicas para la enfermedad de Chagas al igual que las zonas urbanas, puede explicarse por el importante fenómeno migratorio que ha sufrido la ciudad en las últimas décadas, migración que fundamentalmente engruesan los cinturones de pobreza de las ciudades (Azogue, 1993; Medrano-Mercado et al., 2008).

Se ha descrito en las zonas periurbanas de algunas ciudades de América Latina que la transmisión vectorial puede existir todavía, en ciertos distritos de la zona periurbana de la ciudad de Cochabamba en Bolivia, se demuestra evidencia cualitativa y cuantitativa de la transmisión activa del *T. cruzi* (Medrano-Mercado et al., 2008). En Corrientes en Argentina y otras ciudades, se ha demostrado presencia de algunos focos aislados del vector, aunque sin confirmar transmisión vectorial en dichas zonas (Albarracin-Veizaga et al., 1999; Gajate et al., 2001; Oscherov et al., 2003; Levy et al., 2006; Provecho et al., 2014).

La migración poblacional en las últimas décadas en Santa Cruz, se ha convertido en un factor importante del crecimiento demográfico de la ciudad, en particular, de las zonas periurbanas, que se relacionó con el proceso general de desarrollo regional en las últimas décadas, convirtiendo actualmente a Santa Cruz en la ciudad más poblada de Bolivia. Esta migración a la ciudad incluye también a la población que se desplaza desde las áreas rurales del departamento (provincias), muchas de ellas zonas endémicas para la enfermedad de Chagas, lo que constituye otro factor que puede incrementar la transmisión congénita de la enfermedad.



En este sentido se puede postular que la persistencia de la enfermedad en el medio urbano puede estar influida también por un ciclo de transmisión de segunda o tercera generación (Freilij and Altcheh, 1995; Schenone et al., 2001; Sánchez Negrette et al., 2005).

La migración de las mujeres en edad fértil a países no endémicos es parcialmente responsable de la propagación de la enfermedad de Chagas en todo el mundo a través de la transmisión congénita (Schmunis and Yadon, 2010), por tanto esta diseminación de la enfermedad incrementa la necesidad de tomar medidas de control y prevención más efectivas, para ello resulta fundamental conocer la realidad de esta vía de transmisión.

Los datos hasta ahora expuestos podrían indicar una urbanización cada vez mayor de la enfermedad, mayor presencia en las mujeres de más edad y considerables variaciones regionales en el mismo departamento del riesgo de transmisión congénita, tal como se ha observado en países vecinos como Brasil (Dias, 2007; Martins-Melo et al., 2014).

En relación al nivel de educación, encontramos de forma general en nuestro estudio, que las madres con infección Chagásica presentan un menor nivel educativo comparadas con el grupo control, ya que tienen mayor representación en el nivel educativo primario y menor en el secundario y terciario (universitario), aunque los resultados no llegan a ser estadísticamente significativos. El problema trasciende los niveles educativos, al ser la enfermedad de Chagas un problema social mas complejo.

Se conoce bien que el nivel de educación es un importante factor de riesgo relacionado con la prevalencia de las enfermedades tropicales desatendidas, ya que las desigualdades sociales y los problemas socioeconómicos impactan en las condiciones de vida de la población, incrementándose el riesgo de contraer la enfermedad de Chagas. La educación está asociada a condiciones ambientales de estilo de vida que pueden influir en una mayor predisposición a contraer la enfermedad. Esta correlación entre un nivel inferior de educación y el mayor riesgo de enfermedad, también ha sido observado en otros estudios y con importante significación estadística, como los grupos de mujeres embarazadas estudiadas en dos poblaciones de Colombia (Cucunubá et al., 2012; Castellanos-Domínguez et al., 2016). En Argentina, se observó que una baja tasa de progresión de cardiopatía Chagásica se asoció con más años de educación (Viotti et al., 2009).

## **6.4. Perfil clínico de la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

### **6.4.1. Perfil clínico en mujeres embarazadas**

Los antecedentes familiares de enfermedades que puedan tener relación con complicaciones durante el embarazo, han sido similares en ambos grupos, aunque con una tendencia mayor en las madres sin infección Chagásica, algo que se invierte en los antecedentes personales, donde se observa que son más frecuentes en el grupo de madres con enfermedad de Chagas (7,8%), en comparación con las madres serológicamente negativas (3,9%), y aunque no llega a cumplir los estándares de significación estadística, hay una fuerte evidencia de posibles diferencias ( $p= 0,126$ ). Esta posible asociación ha sido muy poco valorada en la literatura que existe publicada, no habiendo evidencia de la relación entre enfermedades no transmisibles como la diabetes o la hipertensión arterial, enfermedades obstétricas previas como eclampsia y preeclampsia o infecciosas como la tuberculosis, con la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas. Futuros estudios deben tener en cuenta la necesidad de valorar estos aspectos.

En nuestro estudio el número de multigestas fue mayor en el grupo de mujeres serológicamente positivas que las negativas, diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante. Quizás este factor este asociado al envejecimiento de la población femenina infectada que ya hemos observado en la variable edad. Este es un dato que podría ayudar a corroborar que la capacidad reproductiva en las madres infectadas no se ve alterado por la presencia del parásito, siendo que se ha referido en algunos estudios experimentales la posibilidad de reducción de la fertilidad en relación a la infección (Cevallos and Hernández, 2014), lo que debería traducirse en menor capacidad reproductiva, que no observamos en nuestro estudio. Pero, ante el problema que significa tener mujeres en edad reproductiva con un mayor número de multigestas con enfermedad de Chagas, tal como se ha comentado anteriormente, existe evidencia del beneficio de un tratamiento específico para eliminar o reducir la parasitemia en mujeres infectadas, con el fin de prevenir la transmisión congénita en edades posteriores o futuros embarazos (Sosa-Estani et al., 2009a; Bern, 2015; Carlier et al., 2015), por lo que se podría recomendar como prevención secundaria. Para ello resulta fundamental conocer el perfil de las mujeres que presentan mayor riesgo para un programa de promoción y prevención de la salud más efectivo.

Existe muy poca información acerca de los efectos de la infección Chagásica con la fertilidad humana. En un estudio longitudinal realizado en Chile en la década de los 80, no se identificó ninguna diferencia en la fertilidad entre las mujeres con serologías positivas y las negativas (Schenone et al., 1985). En estudios experimentales se ha observado una disminución de la fertilidad con la infección de determinadas cepas de *T. cruzi*, y precisamente estas cepas producen menos transmisión congénita que aquellas cepas que no afectan la fertilidad (Gonzalez Cappa et al., 1999; Solana et al., 2002, 2009).

Se observa en los antecedentes obstétricos de las madres, mayor frecuencia de partos vaginales en las madres con infección, diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante pero que no se mantiene en el análisis multivariante, que consideramos en probable relación con el mayor número de multigestas y la mayor edad que presentan las mujeres embarazadas con infección Chagásica. Con el antecedente de cesáreas previas no se observan diferencias.

El antecedente de abortos previos en el grupo de infección materna es mayor que en el grupo control, existiendo una fuerte evidencia aunque no llega a cumplir los estándares de significación en el análisis univariante. Se observa también un mayor número de muertes neonatales, tanto precoces como tardías (en la primera semana como a posterior, respectivamente), en las madres con infección Chagásica, pero estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

En la mayoría de los estudios en mujeres con enfermedad de Chagas, el aumento global del riesgo de aborto o nacimiento prematuro no es concluyente, excepto en los casos de infección congénita (Brabin, 1992; Pérez-López and Chedraui, 2010), aunque los estudios presentan tamaños muestrales en los que resulta difícil identificar esta situación. En un estudio realizado en dos espacios temporales en Cochabamba-Bolivia, se encontró que la Infección crónica materna por *T. cruzi* no tuvo efecto sobre el resultado final del embarazo y la salud de los recién nacidos cuando no había ninguna transmisión materno-fetal de parásitos (Torrice et al., 2004). La mortalidad neonatal relacionada con la enfermedad de Chagas congénita también se redujo de 13% a 2% en el intervalo entre ambos estudios, situación que los autores sugieren puede estar relacionada con la disminución de la pobreza que se ha producido en Bolivia entre ambas encuestas (Torrice et al., 2004), además del mejor acceso al sistema sanitario, el diagnóstico más temprano y al control de la infestación vectorial. Otros estudios también sugieren que la infección crónica materna no tiene ningún efecto sobre el resultado del embarazo o en la salud de los recién

nacidos, siempre y cuando no haya transmisión materna de parásitos para el feto (Bittencourt, 1992; Blanco et al., 2000; Sánchez Negrette et al., 2005).

Ciertamente, se ha observado un aumento de muerte neonatal en madres Chagásicas en algunos estudios, sobre todo realizados en la década de los 90 o previos. En Córdoba-Argentina, en un estudio realizado en 604 mujeres embarazadas, para evaluar el resultado del embarazo mediante los abortos y las tasas de mortalidad infantil perinatal, se encontró un aumento del doble en el riesgo de pérdidas del embarazo (proporciones de 1.876 y 1.838) en las pacientes con infección Chagásica (Hernandez-Matheson et al., 1983).

Abortos y muerte neonatal han sido frecuentemente descritos en los casos de infección congénita severa, ocurriendo más frecuentemente en fetos con bajo peso (<2000 mg). Una mayor frecuencia de muerte neonatal también fue observada en las mujeres con antecedentes previos de transmisión congénita (Brabin, 1992).

En relación a los factores relacionados con la gestación actual (al momento del estudio), se ha observado en la edad gestacional, un menor número de embarazos pretérminos en el grupo de madres con infección Chagásica, lo que conlleva a un mayor número de embarazos de término, siendo estas diferencias estadísticamente significativas tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Esto podría hacer pensar que la infección crónica de las madres no tendría efectos sobre la duración de la gestación y por lo tanto no provocaría un aumento de partos pretérminos.

En algunos estudios se ha observado un aumento de la transmisión de la infección de la madre al feto, por debajo de la semana 34 de gestación (Bittencourt and Barbosa, 1972; Bittencourt et al., 1974), y en otro estudio cuando no se incluyeron abortos o mortinatos, la transmisión congénita se produjo predominantemente en los recién nacidos con una edad gestacional de 26 a 37 semanas (Azogue et al., 1985). Un estudio más reciente encuentra que la prevalencia de parasitemia materna fue significativamente mayor durante el tercer trimestre del embarazo que durante los dos primeros trimestres (Brutus et al., 2010). Relacionando todo esto con los resultados de nuestro estudio, parece que, pese al probable aumento de la transmisión en este periodo, no llega a afectar al tiempo de duración total de la gestación.

Se ha observado periodos intergenésicos más largos en las madres con infección Chagásica, que se observa sobre todo a partir de los 24 meses de diferencia entre el anterior parto y el actual, a diferencia de las madres sin infección donde predominan los

periodos intergenésicos más cortos, aunque estos resultados no llegan a la significación estadística. Tenemos que tener en cuenta que el tamaño de muestra puede ser limitado.

Al estudiar el índice de masa corporal de las madres, se observa que existe un número considerable de madres con bajo peso o inadecuada ganancia de peso en ambos grupos, pero que se presenta menos llamativo en el grupo de madres con infección Chagásica, incluso se presenta un mayor número de sobrepeso en las madres con infección, habiendo un predominio, pero sin poder llegar a cumplir estas diferencias los estándares de significación estadística. Esto podría ser lo contrario a lo que se esperaría en relación a madres portadoras de una infección parasitaria, siendo el control del peso un probable indicador de mayor cuidado durante el embarazo, aunque este aspecto no ha sido estudiado en la literatura actual por lo que no disponemos de información para comparar, a diferencia de los recién nacidos con infección donde si se ha observado una clara asociación entre infección y bajo peso en algunos estudios (Torrice et al., 2004; Salas et al., 2007).

Se observó un mayor número de embarazos múltiples en las madres con infección Chagásica, un 5,4% frente a un 3,2% de las madres sin infección (de un total de 16 embarazos múltiples presentes en el estudio), aunque sin llegar a tener significación estadística, posiblemente por el tamaño de muestra estudiada.

En relación a la planificación del embarazo y la utilización de métodos anticonceptivos, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Se puede ver un alto número de embarazos no planificados en ambos grupos, relacionados posiblemente con el poco uso de métodos anticonceptivos (en torno al 6%), que refleja en parte la situación general del país, que posee altas tasas de natalidad.

El consumo de alcohol suele ser anecdótico, solo 2 pacientes (1%) en el grupo de madres con infección y ninguna paciente en las madres sin infección, esto tendría que ver probablemente con el bajo consumo de alcohol que existe en la población femenina en general, siendo en Bolivia el mayor consumo de alcohol por parte de los hombres. Aspecto cultural de la sociedad donde se realizó el estudio.

Se observó una clara asociación entre las madres con infección Chagásica y la mayor frecuencia de anemia después de las 20 semanas de gestación, algo poco estudiado hasta ahora, pero que también fue observado en un estudio reciente realizado en El Salvador, donde encuentran asociación estadísticamente significativa tras el análisis multivariante, de la edad al momento del parto y la presencia de anemia en las mujeres embarazadas

con serología para Chagas positiva, que lo atribuyen probablemente a la situación de pobreza que se asocia con desnutrición crónica, repetidas picaduras de triatomíneos y la alteración de la reacción inmunológica y la capacidad de respuesta al parásito (Sasagawa et al., 2015). Al ser portadoras estas madres de una infección crónica, podrían desarrollar una anemia de trastornos crónicos.

Sobre los resultados del grupo sanguíneo y el factor Rh, no se encontró diferencias significativas. Lo mismo ocurrió con la coinfección con toxoplasma y sífilis, muy pocos casos registrados como para poder tener alguna diferencia significativa, al igual que ha ocurrido en otros estudios donde se estudió el riesgo de coinfección (Torrico et al., 2004).

La prueba de VIH, al igual que la serología para la enfermedad de Chagas, se realiza a toda madre que es atendida en la maternidad, no hemos encontrado relación en la coinfección con la enfermedad de Chagas, ya que el número de coinfectados es muy bajo en nuestro estudio, al igual que en algunos otros realizados (Pérez-Molina et al., 2015), donde solo presentaron coinfección dos gestantes y una infección por VIH en el grupo sin enfermedad de Chagas. Existe evidencia de que la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas es mayor en mujeres coinfectadas (Freilij et al., 1995; Scapellato et al., 2009; Pérez-Molina et al., 2011), en relación al compromiso del estado inmunitario.

El tipo de parto entre ambos grupos fue similar, tanto para partos vaginales como para cesáreas. Existe evidencia que la cesárea en lugar de un parto vaginal impide la transmisión de la flora microbiana vaginal e intestinal materna, reconocida como factor inmunomodulador esencial en los recién nacidos y lactantes (Romano-Keeler and Weitkamp, 2015), en especial la microbiota intestinal, que induce la producción de anticuerpos líticos para el *T. cruzi* (Galili, 2013; Carlier and Truyens, 2017).

La rotura prematura de membranas en los partos pretérminos, aunque se encontró un mayor número en las madres con infección, no se llegó a cumplir los estándares de significación estadística, pero con la RPM a cualquier edad gestacional, se asoció de forma significativa con la enfermedad de Chagas en el análisis univariante. La mayor parte de los estudios que valoran el efecto de la infección crónica en el embarazo, sugieren que no tiene efecto sobre el resultado del embarazo o en la salud de los recién nacidos, siempre y cuando no haya transmisión del parásito al feto (Bittencourt, 1992; Brabin, 1992; Sánchez Negrette et al., 2005), a diferencia de nuestro estudio donde observamos mayor frecuencia de RPM en las madres con enfermedad de Chagas, aunque esta asociación no se mantiene estadísticamente significativa en el análisis multivariante.

Se encontró en nuestro estudio asociación entre no tener diabetes gestacional y enfermedad de Chagas, pese a tener este grupo mayores edades que el control sin enfermedad, un dato curioso, aunque sólo disponemos de 5 casos de diabetes, todos en el grupo control. No se encontró diferencias en relación a complicaciones placentarias durante el parto en ambos grupos, al igual que se ha descrito en otros estudios (Hernandez-Matheson et al., 1983).

Tampoco se encontraron diferencias en la necesidad de episiotomía o desgarros perineales durante el parto.

#### **6.4.2. Perfil clínico de las infecciones congénitas**

Al realizar el análisis de las características maternas estadísticamente significativas, pero divididas en tres grupos según la transmisión de infección al recién nacido, hemos observado mayor edad en el grupo de madres que transmiten la infección a sus hijos, seguida de las madres infectadas que no transmiten la infección.

En la procedencia de las madres, aunque los tres grupos presentan en su mayor parte procedencia periurbana, observamos que el grupo de madres que transmite la infección a sus hijos presenta un mayor número de procedencia urbana, que las madres que no transmiten la infección, algo que no observamos al analizar el perfil de las mujeres embarazadas.

Similar situación observamos en el antecedente de gestas previas, en el grupo de madres que transmiten la infección son más frecuentes las multigestas (70%), seguido de las madres que no transmiten la infección, esto puede estar en relación a que las madres infectadas sin embarazos previos producen menos IFN- $\gamma$  que las madres infectadas con más embarazos previos (Hermann et al., 2004), lo que podría contribuir a aumentar la parasitemia y la transmisión congénita.

Lo mismo ocurre con los antecedentes de partos vaginales. El parto vaginal podría incrementar la probabilidad de transmisión congénita al añadir el factor de los microtraumas durante la salida por el canal del parto, o a través de las rupturas/brechas de la placenta (Carlier and Truyens, 2015). En nuestro estudio se observa más partos vaginales en el grupo de madres que transmiten la infección, aunque se queda en el borde de la significación estadística, la evidencia actual no muestra diferencias significativas

comparando las tasas de transmisión en los partos vaginales y por cesárea (Salas et al., 2007).

En la RPM a cualquier edad gestacional, observamos que las madres con/sin infección que no transmiten la infección a sus hijos, presentan similar número de RPM (en torno al 6%), en cambio las madres que si transmiten la infección presentan un número bastante elevado de RPM (>50%). Como habíamos comentado antes, la mayor parte de los estudios sugieren que la infección materna no tiene efecto sobre el resultado del embarazo o en la salud de los recién nacidos siempre que no haya transmisión al feto, encontrándose mayor frecuencia de RPM cuando el niño nace infectado, tal como se demostró también en un estudio realizado en Cochabamba-Bolivia, donde se encontró que las madres que transmitieron la infección mostraron tres o cuatro veces más RPM que las mujeres no infectadas (Torricono et al., 2004). Esta afectación en la gestante puede estar relacionado con la corioamnionitis presente en la placenta infectada (Bittencourt and Garcia, 2002), y/o con los cambios histopatológicos que provoca la infección en la placenta (Duaso et al., 2010; Apt et al., 2010, 2013).

Cuando realizamos el análisis de la edad gestacional según la transmisión al recién nacido, observamos un detalle que no podría ser visto en el análisis del perfil de la mujer embarazada, detectamos que el grupo de madres que transmiten la infección a sus hijos presentan un mayor número de partos pretérminos (>40%) que las madres seronegativas o las seropositivas que no transmiten la infección.

Todavía es tema de debate si la infección materna por *T. cruzi* se asocia con recién nacidos prematuros o no. Algunos autores han observado una disminución significativa de la edad gestacional entre los recién nacidos de madres seropositivas en comparación con los recién nacidos de madres seronegativas (Azogue et al., 1985; Freilij and Altcheh, 1995; Salas et al., 2007; Brutus et al., 2008), mientras que otros estudios no han encontrado tal diferencia (Blanco et al., 2000; Torricono et al., 2004). Nuestro estudio claramente encuentra diferencias significativas a favor de un mayor número de partos pretérminos en las madres seropositivas, siempre y cuando transmitan la infección a sus hijos, ya que cuando se realiza el análisis sólo entre madres seronegativas y madres seropositivas, el resultado es a favor de un mayor número de partos pretérminos en las madres seronegativas.

Al realizar el análisis de las características de los recién nacidos, se ha observado que los recién nacidos procedentes de madres con infección nacen sobre todo en verano y de forma más marcada para los que nacen infectados, aunque estas diferencias quedan al



borde de la significación estadística, algo también observado en un estudio realizado en el sur de Bolivia (Salas et al., 2007).

Se observa una predisposición al sexo femenino en los recién nacidos de madres infectadas, siendo más notorio en los recién nacidos infectados, con diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante. Algunos estudios que también han analizado el sexo al nacer, no encuentran asociación significativa, uno con tendencia al sexo masculino y otro al femenino (Torrice et al., 2004; Salas et al., 2007).

En relación al peso al nacimiento, los recién nacidos infectados presentan un mayor número de bajo peso al nacer, aunque estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, ocurre algo similar a lo observado en el estudio realizado por Salas et al. (2007) donde también se encuentra un menor peso medio al nacer, pero sin llegar a la significación. En cambio Torrico et al. (2004, 2005) encuentra de forma significativa en dos de sus estudios, mayor frecuencia de bajo peso al nacer. Blanco et al. (2000) no encuentra diferencias de bajo peso al nacer entre los hijos de madres seropositivas y seronegativas. También se puede observar en nuestro estudio que la baja longitud al nacer es más frecuente en los recién nacidos infectados.

Al analizar los resultados del test de APGAR al 1º y al 5º minuto de vida, no se observa diferencias en nuestro estudio entre los recién nacidos con y sin infección, a diferencia de lo observado por Torrico et al. (2004, 2005), donde si encuentra diferencias con el puntaje <7 de APGAR, y otros estudios que lo mencionan como signo diagnóstico de enfermedad de Chagas congénito (Cevallos and Hernández, 2014).

La amenaza de parto prematuro, las hemorragias del tercer trimestre, el sufrimiento fetal agudo, las distocias durante el parto y las malformaciones congénitas, no tuvieron diferencias significativas en presencia de infección o no de los recién nacidos, pero las alteraciones del líquido amniótico, tales como el oligoamnios y el polihidramnios, quedó muy cerca de la significación estadística la mayor presencia en los recién nacidos infectados, quizás relacionado con la corioamnionitis y los cambios histopatológicos de la placenta, tal como fue comentado anteriormente.

Se observan más infecciones maternas periparto en las madres seropositivas que transmiten la infección a sus hijos, aunque estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, quizás tenga relación con el desequilibrio inmunológico que presentan las madres que transmiten la infección a sus hijos, ya que se ha demostrado que los monocitos de estas madres, expresan un fenotipo menos activado y liberan menos TNF- $\alpha$  cuando se comparan con las madres que no transmiten la infección, además de la

menor producción de IFN- $\gamma$  por las células T (Hermann et al., 2004; Alonso-Vega et al., 2005; García et al., 2008; Oliveira et al., 2010; Carlier et al., 2015; Carlier and Truyens, 2017).

La presencia de sepsis neonatal fue más frecuente en los recién nacidos infectados, con fuerte evidencia pero sin llegar a cumplir los estándares de significación estadística. En cambio, la frecuencia de los ingresos en la unidad de Neonatología fue claramente mayor en los recién nacidos infectados. Esto significa que presentaron alteraciones al nacer que requirieron de cuidados intermedios, pero no de cuidados intensivos, ya que la frecuencia de ingresos en la unidad de terapia intensiva aunque fue mayor en los recién nacidos infectados, no llegó a la significación estadística.

El desarrollo de hipoglucemia neonatal sólo fue observado en los recién nacidos infectados, pese a ello las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. Esta complicación puede estar relacionada con la necesidad de cuidados intermedios o con la presencia de infecciones neonatales.

La lactancia materna exclusiva fue mayoritaria tanto en los recién nacidos con y sin infección, pero se observó un menor número en los recién nacidos infectados, sin llegar a ser estas diferencias significativas. Desde que se realizó el aislamiento de *T. cruzi* en leche materna en casos de enfermedad de Chagas aguda (Shikanai-Yasuda et al., 1990), esta vía de transmisión es objeto de discusión, pero la evidencia actual nos indica que esta vía es extremadamente rara, y está generalmente asociada con otros problemas de salud de la madre, por lo tanto, la lactancia materna no debe restringirse en las madres con infección Chagásica crónica. A pesar de que esta práctica puede considerarse segura, algunos autores recomiendan evitar la lactancia cuando las mujeres presentan lesiones o sangrado a nivel del pezón (Bittencourt et al., 1988, 1992; Amato Neto et al., 1992; Norman and López-Vélez, 2013).

## **6.5. Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Chagas en Bolivia en mujeres embarazadas e infecciones congénitas**

### **6.5.1. Factores de riesgo en mujeres embarazadas**

Al realizar el análisis multivariante pudimos observar que la edad materna mayor de 20 años, la presencia de antecedentes personales de enfermedades que pueden afectar la

gestación y la edad gestacional de término son factores de riesgo para la infección materna.

La totalidad de las mujeres embarazadas infectadas en este estudio, se encuentran en la fase crónica de la enfermedad, especialmente en la forma indeterminada. Hay que recordar que existe evidencia que nos indica que la infección crónica puede causar sensibilización en el útero a través de anticuerpos maternos adquiridos de forma pasiva, y por lo tanto facilitar la transmisión congénita de la enfermedad (Brabin, 1992), en una población que tiende a ser más añosa. Esto refuerza la idea de la necesidad de programas que identifiquen la enfermedad en este grupo y permitan tratar correctamente a las pacientes.

Como ya hemos comentado, la evidencia existente sobre el aumento de los partos prematuros en las mujeres con enfermedad de Chagas no es concluyente (Brabin, 1992; (Cevallos and Hernández, 2014), en el análisis del perfil clínico de las mujeres embarazadas en nuestro estudio, se demuestra un mayor número de mujeres con edad gestacional de término en el grupo de gestantes con infección Chagásica, incluso posterior al análisis multivariante, lo que añadiría evidencia a que la infección crónica durante el embarazo no es un factor predisponente para partos prematuros, siempre y cuando no se evalúe la transmisión parasitaria, como también se ha observado en otros estudios (Torrico et al., 2004).

Estos resultados refuerzan la evidencia de que la enfermedad de Chagas en la población femenina en edad fértil, es un importante problema de salud pública en Bolivia, por lo que es necesario crear programas de detección temprana de casos (mujeres no embarazadas), para realizar el tratamiento y seguimiento adecuado de esta población, que si puede ser prevenida, además de reforzar los programas ya existentes de cribado rutinarios en mujeres embarazadas y los recién nacidos en riesgo (González-Tomé et al., 2013; Howard et al., 2014; Carlier et al., 2015).

### **6.5.2. Factores de riesgo en las infecciones congénitas**

Mediante el análisis multivariante, podemos observar que en los recién nacidos infectados la edad materna mayor de 20 años pierde significación y la RPM a cualquier edad gestacional presenta un riesgo de 17,5 veces mayor, con una ORa que permanece alta pese al análisis ajustado a diferentes variables. Esto nos ayuda a demostrar que la

afectación inflamatoria y los cambios histopatológicos de la placenta y sus membranas son un componente fundamental en la transmisión congénita del *T. cruzi* que se manifiesta a través de la RPM.

Las alteraciones del líquido amniótico quedan al borde de la significación en el análisis multivariante, relacionado también con los aspectos anteriormente mencionados sobre la afectación que sufre la placenta de las madres infectadas.

La necesidad de ingreso en la unidad de Neonatología y la presencia de sepsis neonatal, se manifiestan como factores de riesgo importantes tras el análisis multivariante, todo esto en posible relación con las alteraciones del sistema inmune que presentan los recién nacidos infectados (Hermann et al., 2002; Carlier et al., 2015; Carlier and Truyens, 2017). Existe evidencia, que incluso en ausencia de infección congénita, la presencia de *T. cruzi* desencadena dentro del útero materno tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa en los recién nacidos, indicando que los antígenos de los parásitos circulantes han sido transferidos de la madre al feto (Vekemans et al., 2000; Truyens et al., 2005). Además, se ha visto que la capacidad específica para producir IFN- $\gamma$  se reduce drásticamente en los recién nacidos que presentan altas parasitemias y formas graves de la enfermedad congénita (Torricco et al., 2005).

Estos resultados nos obligan a pensar que la inmunodepresión que presentan los recién nacidos infectados (Truyens et al., 2005), que, aunque no aumentan de forma significativa su necesidad de cuidados intensivos, si tienen mayor frecuencia de infecciones y complicaciones que requieren ingreso en unidades de cuidados intermedios, por lo tanto, habrá que valorar la necesidad de mayor vigilancia y de protección de posibles infecciones neonatales.

Podemos postular con estos resultados, que la transmisión congénita es y seguirá siendo un problema de salud pública en Bolivia y en los demás países endémicos de América Latina durante años (y también en los países que reciben migrantes de las zonas endémicas), a pesar de la disminución de la prevalencia de la enfermedad de Chagas en las últimas décadas. Mientras siga habiendo una proporción significativa de mujeres en edad de procrear seropositivas para *T. cruzi*, se producirá la transmisión congénita durante muchos años (Raimundo et al., 2010; Martins-Melo et al., 2014), además que no podemos olvidar la transmisión congénita de segunda o tercera generación (Schenone et al., 2001; Sánchez Negrette et al., 2005).

La migración de las mujeres en edad fértil a países no endémicos, es en parte responsable de la propagación de la enfermedad de Chagas en todo el mundo a través de la transmisión congénita, se puede ver en muchos países de Europa incluido España, principal aceptor de migración latinoamericana en Europa, que presenta la mayor prevalencia de enfermedad en este continente y además, un nuevo desafío en términos de salud pública para un país no endémico de esta enfermedad (Navarro et al., 2012; Muñoz et al., 2009; Barona-Vilar et al., 2012; Merino et al., 2013; Pérez-Molina et al., 2015).

## **6.6. Limitaciones**

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos mencionar:

- Durante la revisión en los archivos, muchas historias clínicas no se encontraban completas, por lo que no podían participar del estudio.
- Al ser el hospital donde se realiza el estudio, solo Gineco-obstétrico, no es posible tener un seguimiento de los recién nacidos posterior al alta hospitalaria.
- No ha sido posible obtener datos analíticos para poder valorar la situación inmunológica o la parasitemia de las madres y los recién nacidos.

## **6.7. Fortalezas**

Creemos que son fortalezas del estudio la homogeneidad de todos los datos, ya que han sido obtenidos de un mismo hospital y con un mismo protocolo de atención a todas las madres y recién nacidos, que pertenecen a la misma área de estudio. Se ha intentado recolectar la mayor cantidad posible de variables tanto maternas como neonatales y realizar el análisis tanto en relación a la presencia o no de infección materna, así como también en relación a la presencia o no de infección en el recién nacido.



## 7. CONCLUSIONES





El análisis de los resultados obtenidos nos permite las siguientes conclusiones:

1. La prevalencia de Enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas durante el periodo de estudio fue de 19,5 casos por cada 100 mujeres, y la prevalencia en recién nacidos fue de 1,4 casos por cada 100 recién nacidos de madres infectadas.
2. En el perfil sociodemográfico de las madres con infección Chagásica, encontramos la tendencia a presentar mayor edad, una procedencia periurbana, una mayor proporción de migración de otros departamentos endémicos para la enfermedad en las madres con infección y un menor nivel educativo.
3. En el perfil clínico de las mujeres embarazadas, encontramos un mayor número de antecedentes personales (de enfermedades que pueden afectar la gestación), multiparidad y partos vaginales previos, dentro de las madres con infección, con abortos previos y mortalidad neonatal más frecuentes, pero sin llegar a la significación estadística. En relación a la gestación actual, las madres con infección presentan más embarazos de término, periodos intergenésicos más largos, mayor frecuencia de anemia y de rotura prematura de membranas tanto en pretérminos como a cualquier edad gestacional, y además se asocian con la ausencia de diabetes gestacional.

No se encuentran diferencias entre ambos grupos en relación a abortos o muerte neonatal, probablemente en relación a la mejora de la asistencia sanitaria.

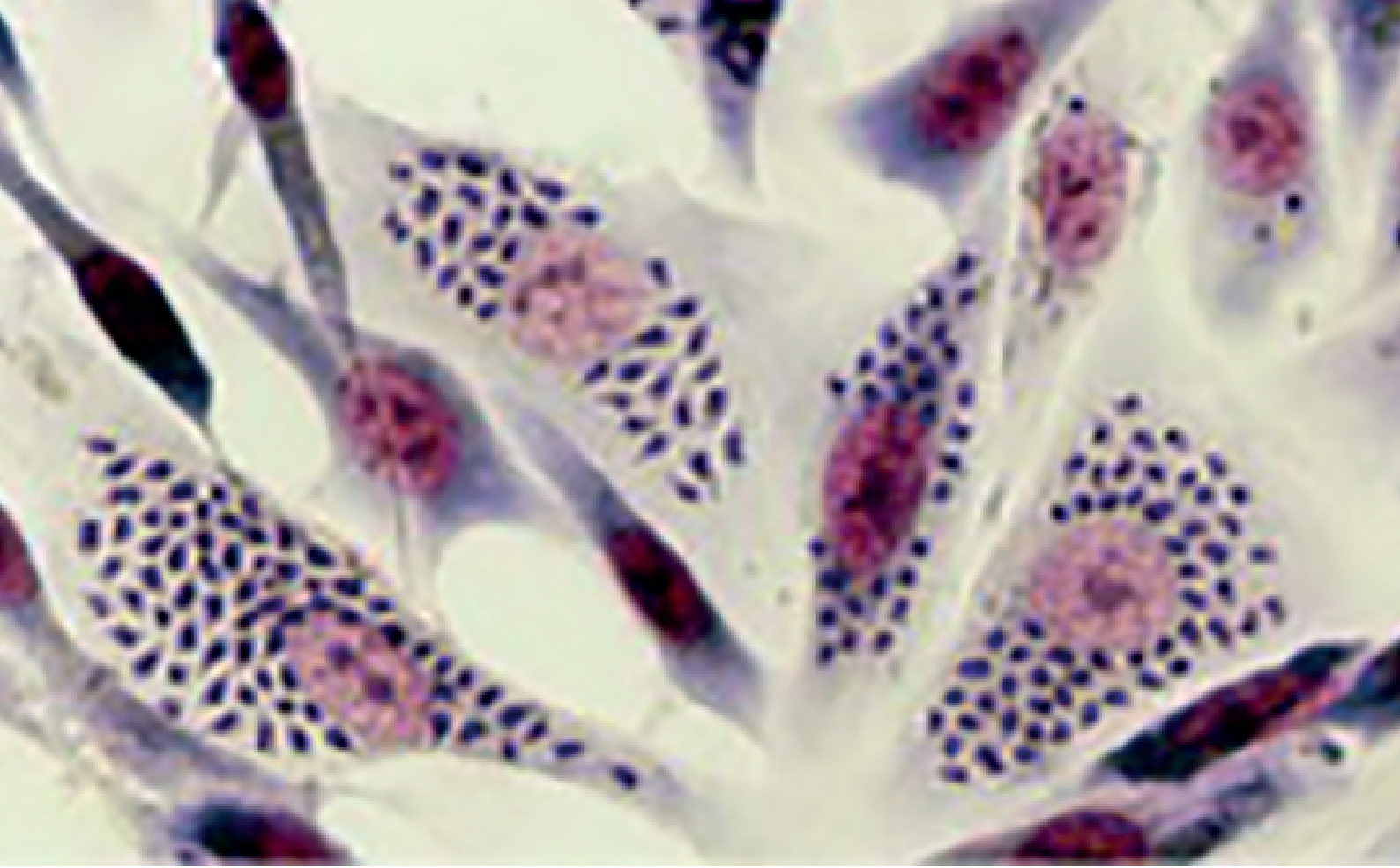
4. En el perfil clínico de las infecciones congénitas, se identificó en las madres que transmiten la infección, mayor edad, mayor procedencia urbana, mayor multiparidad y mayor frecuencia de partos vaginales previos y rotura prematura de membranas. Se determinó también, un mayor número de partos pretérminos en los recién nacidos infectados, aspecto no encontrado al analizar a las madres según la presencia de infección. Se identificó mayor número de nacimientos en verano, más sexo femenino, más alteraciones del líquido amniótico y más ingresos en la unidad de Neonatología.

La lactancia materna fue exclusiva en la mayoría de los recién nacidos, pero con un menor número en los recién nacidos infectados.

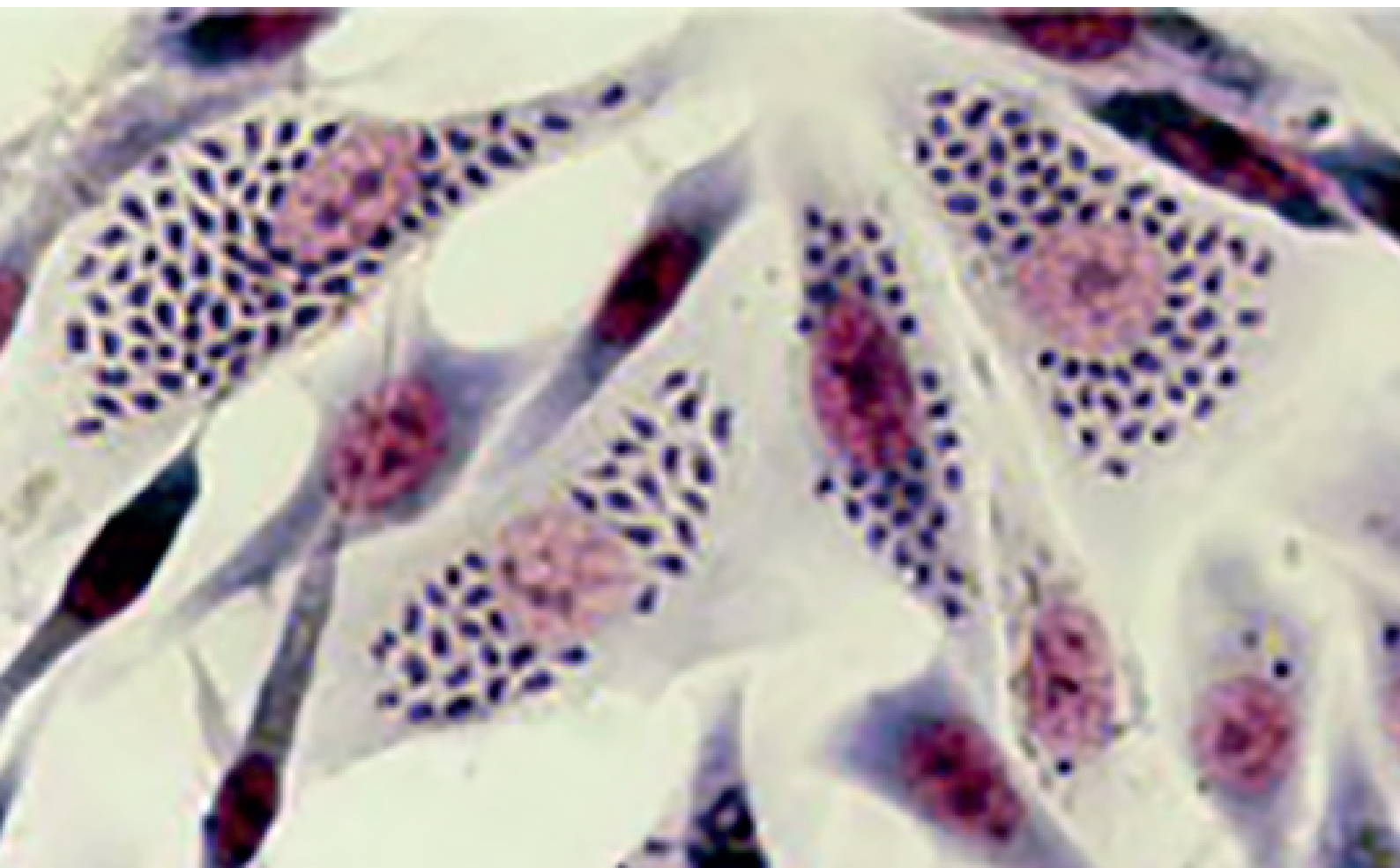
No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la puntuación APGAR, bajo peso y menor longitud al nacer.



5. Posterior al análisis multivariante, se han identificado como factores de riesgo asociados a la infección materna la edad mayor a los 20 años, la presencia de antecedentes personales y la edad gestacional de término.
6. Los factores de riesgo asociados a la infección congénita, obtenidos tras el análisis según la presencia o no de infección en los recién nacidos, muestran una pérdida de significación de la edad materna y un aumento de la importancia de la rotura prematura de membranas. El desarrollo de sepsis neonatal y la necesidad de ingreso en una unidad de Neonatología, se consolidan como importantes factores de riesgo tras el análisis multivariante, posiblemente en relación al compromiso inmunológico presente en los recién nacidos infectados.
7. Nuestros resultados consolidan la importancia de la transmisión congénita como fuente de urbanización de la enfermedad de Chagas y de su propagación a nivel global, reforzando la necesidad de buscar formas de prevenir y controlar esta vía de transmisión.



## 8. BIBLIOGRAFÍA





- Alarcón, A., Morgan, M., Montgomery, S.P., Scavo, L., Wong, E.C.C., Hahn, A., Jantusch, B., 2016. Diagnosis and Treatment of Congenital Chagas Disease in a Premature Infant. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 5, e28-e31.
- Albarracin-Veizaga, H., de Carvalho, M.E., Nascimento, E.M., Rodrigues, V.L., Casanova, C., Barata, J.M., 1999. Chagas disease in an area of recent occupation in Cochabamba, Bolivia. *Rev. Saude Publica* 33, 230–236.
- 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.
- Alonso-Vega, C., Hermann, E., Truyens, C., Rodriguez, P., Torrico, M.C., Torrico, F., Carlier, Y., 2005. [Immunological status of mothers infected with *Trypanosoma cruzi*]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 101–104.
- Altcheh, J., Biancardi, M., Lapeña, A., Ballering, G., Freilij, H., 2005. [Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 41–45.
- Altcheh, J., Moscatelli, G., Mastrantonio, G., Moroni, S., Giglio, N., Marson, M.E., Ballering, G., Bisio, M., Koren, G., García-Bournissen, F., 2014. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, e2907.
- Amato Neto, V., Matsubara, L., Campos, R., Moreira, A.A., Pinto, P.L., Faccioli, R., Zugaib, M., 1992. [*Trypanosoma cruzi* in the milk of women with chronic Chagas disease]. *Rev. Hosp. Clin.* 47, 10–11.
- Andrade, J.P. de, Marin Neto, J.A., Paola, A.A.V. de, Vilas-Boas, F., Oliveira, G.M.M., Bacal, F., Bocchi, E.A., Almeida, D.R., Fragata Filho, A.A., Moreira, M. da C.V., Xavier, S.S., Oliveira Junior, W.A. de, Dias, J.C.P., 2011. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq. Bras. Cardiol.* 96, 434–442.
- Apt, W., 2017. 31 - Treatment of Chagas disease, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)*. Elsevier, London, pp. 751–771.
- Apt, W., Zulantay, I., Arnello, M., Oddó, D., González, S., Rodríguez, J., Kemmerling, U., Truyens, C., Carlier, Y., 2013. Congenital infection by *Trypanosoma cruzi* in an

- endemic area of Chile: a multidisciplinary study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 107, 98–104.
- Apt, W., Zulantay, I., Solari, A., Ortiz, S., Oddo, D., Corral, G., Truyens, C., Carlier, Y., 2010. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* in the Province of Choapa, IV Region, Chile: Preliminary Report (2005-2008). *Biol. Res.* 43, 269–274.
- Araújo, A.B., Castagno, V.D., Gallina, T., Berne, M.E.A., 2009. [Prevalence of Chagas disease among pregnant women in the southern region of Rio Grande do Sul]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 732–733.
- Arteaga Vera, F., Ortega Almendras, V.P., 2010. La Cara Oculta de la Enfermedad de Chagas. *Arch. Boliv. Med.* 14, 47.
- Aufderheide, A.C., Salo, W., Madden, M., Streitz, J., Buikstra, J., Guhl, F., Arriaza, B., Renier, C., Wittmers, L.E., Fornaciari, G., Allison, M., 2004. A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 2034–2039.
- Ault, S.K., 2007. Pan American Health Organization's Regional Strategic Framework for addressing neglected diseases in neglected populations in Latin America and the Caribbean. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 102, 99–107.
- Avila, J.L., Avila, A., Muñoz, E., Monzón, H., 1983. *Trypanosoma cruzi*: 4-aminopyrazolopyrimidine in the treatment of experimental Chagas' disease. *Exp. Parasitol.* 56, 236–240.
- Azogue, E., 1993. Women and congenital Chagas' disease in Santa Cruz, Bolivia: epidemiological and sociocultural aspects. *Soc. Sci. Med.* 1982 37, 503–511.
- Azogue, E., La Fuente, C., Darras, C., 1985. Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79, 176–180.
- Baquero-Artigao, F., del Castillo Martín, F., Fuentes Corripio, I., Goncé Mellgren, A., Fortuny Guasch, C., de la Calle Fernández-Miranda, M., González-Tomé, M.I., Couceiro Gianzo, J.A., Neth, O., Ramos Amador, J.T., 2013. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An. Pediatría* 79, 116.e1-116.e16.
- Bargues, M.D., Klisiowicz, D.R., Panzera, F., Noireau, F., Marcilla, A., Perez, R., Rojas, M.G., O'Connor, J.E., Gonzalez-Candelas, F., Galvão, C., Jurberg, J., Carcavallo, R.U.,

- Dujardin, J.P., Mas-Coma, S., 2006. Origin and phylogeography of the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* based on nuclear rDNA sequences and genome size. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* 6, 46–62.
- Bargues, M.D., Marcilla, A., Ramsey, J.M., Dujardin, J.P., Schofield, C.J., Mas-Coma, S., 2000. Nuclear rDNA-based molecular clock of the evolution of triatominae (Hemiptera: reduviidae), vectors of Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 95, 567–573.
- Barona-Vilar, C., Giménez-Martí, M.J., Fraile, T., González-Steinbauer, C., Parada, C., Gil-Brusola, A., Bravo, D., Gómez, M.D., Navarro, D., Perez-Tamarit, A., Fernandez-Silveira, L., Fullana-Montoro, A., Borrás, R., 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.
- Basile, L., Jansa, J.M., Carlier, Y., Salamanca, D.D., Angheben, A., Bartoloni, A., Seixas, J., Van Gool, T., Canavate, C., Flores-Chavez, M., Jackson, Y., Chiodini, P.L., Albajar-Vinas, P., Working Group on Chagas Disease, 2011. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 16.
- Bern, C., 2015. Chagas' Disease. *N. Engl. J. Med.* 373, 456–466.
- Bernstein, R.E., 1984. Darwin's illness: Chagas' disease resurgens. *J. R. Soc. Med.* 77, 608–609.
- Biggar, R.J., Lee, T.-H., Wen, L., Broadhead, R., Kumwenda, N., Taha, T.E., Busch, M.P., 2008. The role of transplacental microtransfusions of maternal lymphocytes in HIV transmission to newborns. *AIDS Lond. Engl.* 22, 2251–2256.
- Bisio, M., Seidenstein, M.E., Burgos, J.M., Ballering, G., Risso, M., Pontoriero, R., Moreau, M., Altcheh, J., Leguizamón, M.S., Freilij, H., Marceillac, M., Schijman, A.G., 2011. Urbanization of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: prospective polymerase chain reaction study in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 105, 543–549.
- Bittencourt, A.L., 1992. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas' disease. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 34, 403–408.

- Bittencourt, A.L., 1976. Congenital Chagas disease. *Am. J. Dis. Child.* 1960 130, 97–103.
- Bittencourt, A.L., 1975. [Anatomo-pathological aspects of the skin in congenital Chagas' disease]. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 17, 135–139.
- Bittencourt, A.L., Barbosa, H.S., 1972. [Incidence of congenital transmission of Chagas' disease in abortion]. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 14, 257–259.
- Bittencourt, A.L., Barbosa, H.S., Santos, I., Ramos, M.E., 1974. [Incidence of congenital transmission of Chagas' disease in full term deliveries]. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 16, 197–199.
- Bittencourt, A.L., Garcia, A.G.P., 2002. The placenta in hematogenous infections. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 21, 401–432.
- Bittencourt, A.L., Rodrigues de Freitas, L.A., Galvão de Araujo, M.O., Jácomo, K., 1981. Pneumonitis in congenital Chagas' disease. A study of ten cases. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 30, 38–42.
- Bittencourt, A.L., Sadigursky, M., Da Silva, A.A., Menezes, C.A., Marianetti, M.M., Guerra, S.C., Sherlock, I., 1988. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast-feeding. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 83, 37–39.
- Blanco, S.B., Segura, E.L., Cura, E.N., Chuit, R., Tulián, L., Flores, I., Garbarino, G., Villalonga, J.F., Gürtler, R.E., 2000. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. *Trop. Med. Int. Health* 5, 293–301.
- Blanco, S.B., Segura, E.L., Gürtler, R.E., 1999. [Control of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina]. *Medicina (Mex.)* 59 Suppl 2, 138–142.
- Brabin, L., 1992. The epidemiological significance of Chagas' disease in women. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 87, 73–79.
- Brener, Z., Alquezar, A., Luquetti, A., 1997. Normas de segurança para infeccoes acidentais com o *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. *Rev. Patol. Trop.* 129–30.
- Brenière, S.F., Waleckx, E., Aznar, C., 2017. 24 - Other forms of transmission: Blood transfusion, organ transplantation, laboratory accidents, oral and sexual transmission, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)*. Elsevier, London, pp. 561–578.

- Brisse, S., Verhoef, J., Tibayrenc, M., 2001. Characterisation of large and small subunit rRNA and mini-exon genes further supports the distinction of six *Trypanosoma cruzi* lineages. *Int. J. Parasitol.* 31, 1218–1226.
- Brumpt, E., 1927. Précis de parasitologie, avec 795 figures dont 350 originales dans le texte et 5 planches hors texte en couleur ou en noir. Masson et cie, Paris.
- Brutus, L., Castillo, H., Bernal, C., Salas, N.A., Schneider, D., Santalla, J.-A., Chippaux, J.-P., 2010. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 1044–1047.
- Brutus, L., Schneider, D., Postigo, J., Delgado, W., Mollinedo, S., Chippaux, J.-P., 2007. Evidence of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in a vector-free area of Bolivia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101, 1159–1160.
- Brutus, L., Schneider, D., Postigo, J., Romero, M., Santalla, J., Chippaux, J.P., 2008. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop.* 106, 195–199.
- Bua, J., Volta, B.J., Velazquez, E.B., Ruiz, A.M., Rissio, A.M.D., Cardoni, R.L., 2012. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection: quantification of parasite burden in mothers and their children by parasite DNA amplification. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 106, 623–628.
- Calvo, E., Abeyá, E., Durán, P., 2009. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría, 1st ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación/OPS, Argentina.
- Campbell, A.L., Naik, R.R., Sowards, L., Stone, M.O., 2002. Biological infrared imaging and sensing. *Micron. Oxf. Engl.* 1993 33, 211–225.
- Cardoso, A.V.N., Lescano, S.A.Z., Amato Neto, V., Gakiya, E., Santos, S.V., 2006. Survival of *Trypanosoma cruzi* in sugar cane used to prepare juice. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 48, 287–289.
- Carlier, Y., 2005. [Factors and mechanisms involved in the transmission and development of congenital infection with *Trypanosoma cruzi*]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 105–107.
- Carlier, Y., Sosa-Estani, S., Luquetti, A.O., Buekens, P., 2015. Congenital Chagas disease: an update. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 110, 363–368.



- Carlier, Y., Torrico, F., Sosa-Estani, S., Russomando, G., Luquetti, A., Freilij, H., Albajar Vinas, P., 2011. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1250.
- Carlier, Y., Truyens, C., 2017. 23 - Maternal–fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)*. Elsevier, London, pp. 517–559.
- Carlier, Y., Truyens, C., 2015. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop., Ecology and diversity of Trypanosoma cruzi* 151, 103–115.
- Carvalho, T.U., 2010. Estudio por microscopia ótica. Disponible en: <http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=13>.
- Castellanos-Domínguez, Y.Z., Cucunubá, Z.M., Orozco, L.C., Valencia-Hernández, C.A., León, C.M., Florez, A.C., Muñoz, L., Pavía, P., Montilla, M., Uribe, L.M., García, C., Ardila, W., Nicholls, R.S., Puerta, C.J., 2016. Risk factors associated with Chagas disease in pregnant women in Santander, a highly endemic Colombian area. *Trop. Med. Int. Health* 21, 140–148.
- Castillo, C., Villarroel, A., Duaso, J., Galanti, N., Cabrera, G., Maya, J.D., Kemmerling, U., 2013. Phospholipase C gamma and ERK1/2 mitogen activated kinase pathways are differentially modulated by *Trypanosoma cruzi* during tissue invasion in human placenta. *Exp. Parasitol.* 133, 12–17.
- Catalá, S.S., Crocco, L.B., Muñoz, A., Morales, G., Paulone, I., Giraldez, E., Candioti, C., Ripol, C., 2004. Entomological aspects of Chagas' disease transmission in the domestic habitat, Argentina. *Rev. Saude Publica* 38, 216–222.
- Cencig, S., Coltel, N., Truyens, C., Carlier, Y., 2013. Fertility, gestation outcome and parasite congenital transmissibility in mice infected with TcI, TcII and TcVI genotypes of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2271.
- Cevallos, A.M., Hernández, R., 2014. Chagas' disease: pregnancy and congenital transmission. *BioMed Res. Int.* 2014, 1-10.
- Chagas, C., 1911. Moléstia de Carlos Chagas: Conferência realizada em 7 de agosto na Academia Nacional de Medicina. *Braz.-Medico* 25, 34-37.

- Chagas, C., 1909a. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1, 159–218.
- Chagas, C., 1909b. Nova entidade morbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1, 219–275.
- Chatelain, E., 2015. Chagas disease drug discovery: toward a new era. J. Biomol. Screen. 20, 22–35.
- 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.
- Chippaux, J.-P., Salas-Clavijo, A.N., Postigo, J.R., Schneider, D., Santalla, J.A., Brutus, L., 2013. Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 107, 1–7.
- Cucunubá, Z.M., Flórez, A.C., Cárdenas, A., Pavía, P., Montilla, M., Aldana, R., Villamizar, K., Ríos, L.C., Nicholls, R.S., Puerta, C.J., 2012. Prevalence and risk factors for Chagas disease in pregnant women in Casanare, Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 87, 837–842.
- Cuna, W.R., Choque, A.G.H., Passera, R., Rodriguez, C., 2009. Pro-inflammatory cytokine production in chagasic mothers and their uninfected newborns. J. Parasitol. 95, 891–894.
- da Silva, N.N., Clausell, D.T., Nólíbos, H., de Mello, A.L., Ossanai, J., Rapone, T., Snell, T., 1968. [Epidemic outbreak of Chagas disease probably due to oral contamination]. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 10, 265–276.
- de Andrade, A.L., Zicker, F., Silva, I.G., Souza, J.M., Martelli, C.M., 1995. Risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection among children in central Brazil: a case-control study in vector control settings. Am. J. Trop. Med. Hyg. 52, 183–187.
- De Araujo-Jorge, T.C., Barbosa, H.S., Meirelles, M.N., 1992. *Trypanosoma cruzi* recognition by macrophages and muscle cells: perspectives after a 15-year study. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 87 Suppl 5, 43–56.

- de Lana, M., de Menezes Machado, E.M., 2017. 16 - Biology of *Trypanosoma cruzi* and biological diversity, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition). Elsevier, London, pp. 345–369.
- Dias, J.C.P., 2007. [Globalization, inequity and Chagas disease]. Cad. Saude Publica 23 Suppl 1, S13-22.
- Dias, J.C.P., 2006. [Notes about of *Trypanosoma cruzi* and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals]. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 39, 370–375.
- Díaz-Luján, C., Triquell, M.F., Schijman, A., Paglini, P., Fretes, R.E., 2012. Differential susceptibility of isolated human trophoblasts to infection by *Trypanosoma cruzi*. Placenta 33, 264–270.
- Duaso, J., Rojo, G., Cabrera, G., Galanti, N., Bosco, C., Maya, J.D., Morello, A., Kemmerling, U., 2010. *Trypanosoma cruzi* induces tissue disorganization and destruction of chorionic villi in an ex vivo infection model of human placenta. Placenta 31, 705–711.
- Fabbro, D.L., Danesi, E., Olivera, V., Codebó, M.O., Denner, S., Heredia, C., Streiger, M., Sosa-Estani, S., 2014. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. PLoS Negl. Trop. Dis. 8, e3312.
- 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.
- Fernandez-Aguilar, S., Lambot, M.-A., Torrico, F., Alonso-Vega, C., Córdoba, M., Suarez, E., Noël, J.-C., Carlier, Y., 2005. [Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection]. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38 Suppl 2, 84–86.
- Ferreira, C.S., Martinho, P.C., Amato Neto, V., Cruz, R.R., 2001. Pasteurization of human milk to prevent transmission of Chagas disease. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 43, 161–162.
- Ferreira, M.S., Nishioka, S. de A., Silvestre, M.T., Borges, A.S., Nunes-Araújo, F.R., Rocha, A., 1997. Reactivation of Chagas' disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 25, 1397–1400.

- Frank, F., Sartori, M.J., Asteggiano, C., Lin, S., de Fabro, S.P., Fretes, R.E., 2000. The effect of placental subfractions on *Trypanosoma cruzi*. *Exp. Mol. Pathol.* 69, 144–151.
- Frank, M., Hegenscheid, B., Janitschke, K., Weinke, T., 1997. Prevalence and epidemiological significance of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. *Infection* 25, 355–358.
- Freilij, H., Altchek, J., 1995. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 21, 551–555.
- Freilij, H., Altchek, J., Muchnik, G., 1995. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14, 161–162.
- Gajate, P., Pietrokovsky, S., Abramo Orrego, L., Pérez, O., Monte, A., Belmonte, J., Wisnivesky-Colli, C., 2001. *Triatoma infestans* in Greater Buenos Aires, Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 96, 473–477.
- Galili, U., 2013. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogeneses and clinical benefits. *Immunology* 140, 1–11.
- Galvao, L.M., Nunes, R.M., Cançado, J.R., Brener, Z., Krettli, A.U., 1993. Lytic antibody titre as a means of assessing cure after treatment of Chagas disease: a 10 years follow-up study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 220–223.
- García, M.M., De Rissio, A.M., Villalonga, X., Mengoni, E., Cardoni, R.L., 2008. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors (sTNF-R1 and -R2) in pregnant women chronically infected with *Trypanosoma cruzi* and their children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 78, 499–503.
- 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.
- Gaspar, L., Moraes, C.B., Freitas-Junior, L.H., Ferrari, S., Costantino, L., Costi, M.P., Coron, R.P., Smith, T.K., Siqueira-Neto, J.L., McKerrow, J.H., Cordeiro-da-Silva, A., 2015. Current and Future Chemotherapy for Chagas Disease. *Curr. Med. Chem.* 22, 4293–4312.
- Gonzalez Cappa, S.M., Mirkin, G.A., Solana, M.E., Tekiel, V.S., 1999. [*Trypanosoma cruzi* pathology. Strain dependent?]. *Medicina (Mex.)* 59 Suppl 2, 69–74.
- González-Merlo, J., Laílla Vicenns, J.M., Fabre González, E., González Bosquet, E., 2013. *Obstetricia*, sexta. ed. Elsevier Masson, Barcelona, España.

- González-Tomé, M.I., Rivera Cuello, M., Camaño Gutierrez, I., Norman, F., Flores-Chávez, M.D., Rodríguez-Gómez, L., Fumadó, V., García-López Hortelano, M., López-Vélez, R., González-Granado, L.I., García-Burguillo, A., Santos Sebastian, M.D.M., Avila Arzanegui, O., Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2013. [Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the pregnant woman and child with Chagas disease. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 31, 535–542.
- Guhl, F., 2017. 5 - Geographical distribution of Chagas disease, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)*. Elsevier, London, pp. 89–112.
- Guilmot, A., Bosse, J., Carlier, Y., Truyens, C., 2013. Monocytes play an IL-12-dependent crucial role in driving cord blood NK cells to produce IFN- $\gamma$  in response to *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7, e2291.
- Guilmot, A., Carlier, Y., Truyens, C., 2014. Differential IFN- $\gamma$  production by adult and neonatal blood CD56+ natural killer (NK) and NK-like-T cells in response to *Trypanosoma cruzi* and IL-15. *Parasite Immunol.* 36, 43–52.
- Hermann, E., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Even, J., Rodriguez, P., Berthe, A., Gonzalez-Merino, E., Torrico, F., Carlier, Y., 2002. Human fetuses are able to mount an adultlike CD8 T-cell response. *Blood* 100, 2153–2158.
- Hermann, E., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Rodriguez, P., Berthe, A., Torrico, F., Carlier, Y., 2004. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon- $\gamma$  in response to parasite antigens. *J. Infect. Dis.* 189, 1274–1281.
- Hernandez-Matheson, I.M., Frankowski, R.F., Held, B., 1983. Foeto-maternal morbidity in the presence of antibodies to *Trypanosoma cruzi*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 77, 405–411.
- Hoff, R., Mott, K.E., Milanesi, M.L., Bittencourt, A.L., Barbosa, H.S., 1978. Congenital Chagas's disease in an urban population: investigation of infected twins. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72, 247–250.

- Howard, E.J., Xiong, X., Carlier, Y., Sosa-Estani, S., Buekens, P., 2014. Frequency of the Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 121, 22–33.
- INE-Bolivia, 2012. Ficha Resumen Censo de Poblacion y Vivienda 2012. INE-Bolivia. Disponible en: [http://censosbolivia.ine.gob.bo/censofichacomunidad/c\\_listadof/listar\\_comunidades](http://censosbolivia.ine.gob.bo/censofichacomunidad/c_listadof/listar_comunidades).
- Informe Situacional de la Epidemiología y el Control de la Enfermedad de Chagas en Bolivia, 2011. *Gac. Médica Boliv.* 34, 57–57.
- Kalhan, S., Peter-Wohl, S., 2000. Hypoglycemia: what is it for the neonate? *Am. J. Perinatol.* 17, 11–18.
- Kolliker-Frers, R.A., Insua, I., Razzitte, G., Capani, F., 2016. Chagas disease prevalence in pregnant women: migration and risk of congenital transmission. *J. Infect. Dev. Ctries.* 10, 895–901.
- Krettli, A.U., Brener, Z., 1982. Resistance against *Trypanosoma cruzi* associated to anti-living trypomastigote antibodies. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 128, 2009–2012.
- Leiguarda, R., Roncoroni, A., Taratuto, A.L., Jost, L., Berthier, M., Nogues, M., Freilij, H., 1990. Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in immunosuppressed patients. *Neurology* 40, 850–851.
- Levy, M.Z., Bowman, N.M., Kawai, V., Waller, L.A., Cornejo del Carpio, J.G., Cordova Benzaquen, E., Gilman, R.H., Bern, C., 2006. Periurban *Trypanosoma cruzi*-infected *Triatoma infestans*, Arequipa, Peru. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 1345–1352.
- Lorca, M., Child, R., García, A., Silva, M., Osorio, J., Atías, A., 1992. [Evaluation of commercially available reagents for diagnosis of chagas disease in Chilean blood banks. I. Selection of reagents]. *Rev. Med. Chil.* 120, 420–426.
- Lorenzano, C., 1996. La enfermedad de Chagas-Mazza, un mal latinoamericano. *Investig. Desarro. Secr. Cienc. Tecnol. Nación, Historias de la Ciencia Argentina* 5, 1–16.
- Luján, C.D., Triquell, M.F., Sembaj, A., Guerrero, C.E., Fretes, R.E., 2004. *Trypanosoma cruzi*: productive infection is not allowed by chorionic villous explant from normal human placenta in vitro. *Exp. Parasitol.* 108, 176–181.

- Luquetti, A.O., Dias, J.C.P., Prata, A., 2005. [Diagnosis and treatment of congenital infection caused by *Trypanosoma cruzi* in Brazil]. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38 Suppl 2, 27–28.
- Luquetti, A.O., Schmuñis, G.A., 2017. 29 - Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition). Elsevier, London, pp. 687–730.
- Martín-Dávila, P., Fortún, J., López-Vélez, R., Norman, F., Montes de Oca, M., Zamarrón, P., González, M.I., Moreno, A., Pumarola, T., Garrido, G., Candela, A., Moreno, S., 2008. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. Clin. Microbiol. Rev. 21, 60–96.
- Martins-Melo, F.R., Lima, M. da S., Ramos, A.N., Alencar, C.H., Heukelbach, J., 2014. Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Brazil: a systematic review and meta-analysis. Trop. Med. Int. Health TM IH 19, 943–957.
- Mas-Coma, S., Bargues, M.D., 2009. Populations, hybrids and the systematic concepts of species and subspecies in Chagas disease triatomine vectors inferred from nuclear ribosomal and mitochondrial DNA. Acta Trop. 110, 112–136.
- Medina-Lopes, M. das D., 1988. [Transmission of *Trypanosoma cruzi* in a case, during lactation, in a non-endemic area]. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 21, 151–153.
- Medrano-Mercado, N., Ugarte-Fernandez, R., Butrón, V., Uber-Busek, S., Guerra, H.L., Araújo-Jorge, T.C. de, Correa-Oliveira, R., 2008. Urban transmission of Chagas disease in Cochabamba, Bolivia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 103, 423–430.
- Merino, F.J., Martínez-Ruiz, R., Olabarrieta, I., Merino, P., García-Bujalance, S., Gastañaga, T., Flores-Chavez, M., Grupo de Estudio de la Enfermedad de Chagas de la Comunidad de Madrid, 2013. [Control of Chagas disease in pregnant Latin-American women and her children]. Rev. Espanola Quimioter. Publicacion Of. Soc. Espanola Quimioter. 26, 253–260.
- Miles, M.A., Toye, P.J., Oswald, S.C., Godfrey, D.G., 1977. The identification by isoenzyme patterns of two distinct strain-groups of *Trypanosoma cruzi*, circulating independently in a rural area of Brazil. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 71, 217–225.

- Milne, M.A., Ross, E.J., Sonenshine, D.E., Kirsch, P., 2009. Attraction of *Triatoma dimidiata* and *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae) to combinations of host cues tested at two distances. *J. Med. Entomol.* 46, 1062–1073.
- Mollinedo, S., Brutus, L., Schneider, D., Santalla, J.A., Salas, A., Castillo, H., Michel, G., Diaz, V., 2005. Chagas congenito en Bolivia. *Rev. Médica Organo Of. Col. Medico Paz* 11, 7–18.
- Montero, A., 2013. *Medicina tropical. Abordaje integral*, 1º. ed. Elsevier.
- Mora, M.C., Sanchez Negrette, O., Marco, D., Barrio, A., Ciaccio, M., Segura, M.A., Basombrío, M.A., 2005. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J. Parasitol.* 91, 1468–1473.
- Moretti, E., Basso, B., Castro, I., Carrizo Paez, M., Chaul, M., Barbieri, G., Canal Feijoo, D., Sartori, M.J., Carrizo Paez, R., 2005. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38, 53–55.
- Morillo, C.A., Waskin, H., Sosa-Estani, S., Del Carmen Bangher, M., Cuneo, C., Milesi, R., Mallagray, M., Apt, W., Beloscar, J., Gascon, J., Molina, I., Echeverria, L.E., Colombo, H., Perez-Molina, J.A., Wyss, F., Meeks, B., Bonilla, L.R., Gao, P., Wei, B., McCarthy, M., Yusuf, S., STOP-CHAGAS Investigators, 2017. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. Cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 939–947.
- Moya, P., Basso, B., Moretti, E., 2005. [Congenital Chagas disease in Córdoba, Argentina: epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. Experience of 30 years of follow up]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 33–40.
- Moya, P.R., Villagra, L., Risco, J., 1979. [Congenital Chagas disease: anatomopathological findings in the placenta and umbilical cord]. *Rev. Fac. Cienc. Medicas Cordoba Argent.* 37, 21–27.
- Muñoz, J., Coll, O., Juncosa, T., Vergés, M., del Pino, M., Fumado, V., Bosch, J., Posada, E.J., Hernandez, S., Fisa, R., Boguña, J.M., Gállego, M., Sanz, S., Portús, M., Gascón, J., 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.



- Murcia, L., Simón, M., Carrilero, B., Roig, M., Segovia, M., 2017. Treatment of infected women of childbearing age prevents congenital *Trypanosoma cruzi* infection by eliminating the parasitemia detected by PCR. *J. Infect. Dis.*
- Nanaev, A.K., Kosanke, G., Kemp, B., Frank, H.G., Huppertz, B., Kaufmann, P., 2000. The human placenta is encircled by a ring of smooth muscle cells. *Placenta* 21, 122–125.
- Navarro, M., Navaza, B., Guionnet, A., López-Vélez, R., 2012. Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1962.
- Navin, T.R., Roberto, R.R., Juranek, D.D., Limpakarnjanarat, K., Mortenson, E.W., Clover, J.R., Yescott, R.E., Taclindo, C., Steurer, F., Allain, D., 1985. Human and sylvatic *Trypanosoma cruzi* infection in California. *Am. J. Public Health* 75, 366–369.
- Noireau, F., 1999. La enfermedad de Chagas y sus particularidades epidemiológicas en Bolivia. In: Cassab, J.R.A., Noireau, F., Guillen, G. (Eds.), *Chagas, la Enfermedad en Bolivia*. MSD OPS/OMS IRD IBBA, La Paz, pp. 17–47.
- Norman, F.F., López-Vélez, R., 2014. Mother-to-child transmission of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease): a neglected problem. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 108, 388–390.
- Norman, F.F., López-Vélez, R., 2013. Chagas disease and breast-feeding. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 1561–1566.
- Norman, F.F., Monge-Maillo, B., Martínez-Pérez, Á., Perez-Molina, J.A., López-Vélez, R., 2015. Parasitic infections in travelers and immigrants: part I protozoa. *Future Microbiol.* 10, 69–86.
- Oliveira, I., Torrico, F., Muñoz, J., Gascon, J., 2010. Congenital transmission of Chagas disease: a clinical approach. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8, 945–956.
- OPS, 2012. *Salud en las Américas, 2012 ed.* Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: [http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com\\_content&view=article&id=24%3Abolivia&catid=21%3Acountry-chapters&Itemid=135&lang=es](http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com_content&view=article&id=24%3Abolivia&catid=21%3Acountry-chapters&Itemid=135&lang=es).
- OPS, 2016. *Enfermedades infecciosas desatendidas en las Américas: Historias de éxito e innovación para llegar a los más necesitados.* Organización Panamericana de la Salud. Disponible en:

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12406%3Aneglected-infectious-diseases-americas-success-stories-innovation-reach-neediest&catid=8876%3Apublications&Itemid=42097&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12406%3Aneglected-infectious-diseases-americas-success-stories-innovation-reach-neediest&catid=8876%3Apublications&Itemid=42097&lang=es).

- OPS/OMS, 2006. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud, Montevideo, Uruguay, OPS/HDM/CD/425-06.
- Oscherov, E.B., Bar, M.E., Damborsky, M.P., Milano, A.M.F., Avalos, G., Borda, M.A., 2003. [Chagas' disease epidemiology in the province of General Paz, Argentina]. *Rev. Saude Publica* 37, 59–64.
- Padilla, A.M., Brandan, C.P., Basombrío, M.A., 2017. 32 - Vaccine development for Chagas disease, in: Telleria, J., Tibayrenc, M. (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition)*. Elsevier, London, pp. 773–796.
- Pérez de Ayala, A., 2011. La enfermedad de Chagas en España: Paradigma de una enfermedad emergente. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, España.
- Pérez-López, F.R., Chedraui, P., 2010. Chagas disease in pregnancy: a non-endemic problem in a globalized world. *Arch. Gynecol. Obstet.* 282, 595–599.
- Pérez-Molina, J.A., Norman, F., López-Vélez, R., 2012. Chagas disease in non-endemic countries: epidemiology, clinical presentation and treatment. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 14, 263–274.
- Pérez-Molina, J.A., Perez, A.M., Norman, F.F., Monge-Maillo, B., López-Vélez, R., 2015. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect. Dis.* 15, 1347–1356.
- Pérez-Molina, J.A., Rodríguez-Guardado, A., Soriano, A., Pinazo, M.-J., Carrilero, B., García-Rodríguez, M., Salas, J., Torrús, D., Soler-Ferrer, C., Puente, S., Haro-González, J.L., Martín-Rabadán, P., Gascon, J., Chagas Study Group Of The SEMTSI (Sociedad Española de Medicina Tropical Y Salud Internacional), 2011. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin. Trials* 12, 287–298.
- Provecho, Y.M., Gaspe, M.S., del Pilar Fernández, M., Enriquez, G.F., Weinberg, D., Gürtler, R.E., 2014. The peri-urban interface and house infestation with *Triatoma infestans* in the Argentine Chaco: an underreported process? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 109, 923–934.

- Rabinovich, J.E., Wisnivesky-Colli, C., Solarz, N.D., Gürtler, R.E., 1990. Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bull. World Health Organ.* 68, 737–746.
- Raimundo, S.M., Massad, E., Yang, H.M., 2010. Modelling congenital transmission of Chagas' disease. *Biosystems* 99, 215–222.
- Rassi, A., Rassi, A., Marin-Neto, J.A., 2010. Chagas disease. *Lancet Lond. Engl.* 375, 1388–1402.
- Recacoechea, M., De Muynck, A., Zuna, H., Rivero, A., Romero, A., Bermudez, H., Melgar, B., Ribera, B., 1979. Estudio epidemiológico, clínico y terapéutico del Chagas agudo en Santa Cruz, Bolivia. *Boletin Inf. CENETROP* 5, 2–16.
- Requena-Méndez, A., Aldasoro, E., de Lazzari, E., Sicuri, E., Brown, M., Moore, D.A.J., Gascon, J., Muñoz, J., 2015. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9.
- Resultado da avaliacao dos kits para diagnostico da doenca de Chagas, 2006. Ministerio da Saude, Brasilia.
- Ribeiro, M., Nitz, N., Santana, C., Moraes, A., Hagström, L., Andrade, R., Rios, A., Sousa, A., Dallago, B., Gurgel-Gonçalves, R., Hecht, M., 2016. Sexual transmission of *Trypanosoma cruzi* in murine model. *Exp. Parasitol.* 162, 1–6.
- Rivera, J., Hillis, L.D., Levine, B.D., 2004. Reactivation of cardiac Chagas' disease in acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Cardiol.* 94, 1102–1103.
- Rodriguez, J.B., Falcone, B.N., Szajnman, S.H., 2016. Detection and treatment of *Trypanosoma cruzi*: a patent review (2011-2015). *Expert Opin. Ther. Pat.* 26, 993–1015.
- Rodriguez, P., Carlier, Y., Truyens, C., 2012. Activation of cord blood myeloid dendritic cells by *Trypanosoma cruzi* and parasite-specific antibodies, proliferation of CD8+ T cells, and production of IFN- $\gamma$ . *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)* 201, 157–169.
- Romano-Keeler, J., Weitkamp, J.-H., 2015. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr. Res.* 77, 189–195.

- Romero-Davalos, A., 1979. Enfermedad de Chagas, 1st ed. Fundación cultural Ramón Darío Gutierrez / Amigos del libro, Bolivia.
- Russomando, G., de Tomassone, M.M., de Guillen, I., Acosta, N., Vera, N., Almiron, M., Candia, N., Calcena, M.F., Figueredo, A., 1998. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59, 487–491.
- Salas Clavijo, N.A., Postigo, J.R., Schneider, D., Santalla, J.A., Brutus, L., Chippaux, J.-P., 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.
- Salas, N.A., Cot, M., Schneider, D., Mendoza, B., Santalla, J.A., Postigo, J., Chippaux, J.P., Brutus, L., 2007. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Trop. Med. Int. Health TM IH* 12, 1498–1505.
- Sánchez Negrette, O., Mora, M.C., Basombrío, M.A., 2005. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics* 115, e668-672.
- Sangenis, L.H.C., Nielebock, M.A.P., Santos, C. da S., Silva, M.C.C. da, Bento, G.M.R., Sangenis, L.H.C., Nielebock, M.A.P., Santos, C. da S., Silva, M.C.C. da, Bento, G.M.R., 2016. Chagas disease transmission by consumption of game meat: systematic review. *Rev. Bras. Epidemiol.* 19, 803–811.
- Santos, A., Ribeiro, J.M.C., Lehane, M.J., Gontijo, N.F., Veloso, A.B., Sant'Anna, M.R.V., Nascimento Araujo, R., Grisard, E.C., Pereira, M.H., 2007. The sialotranscriptome of the blood-sucking bug *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera, Triatominae). *Insect Biochem. Mol. Biol.* 37, 702–712.
- Sartori, A.M., Lopes, M.H., Benvenuti, L.A., Caramelli, B., di Pietro, A., Nunes, E.V., Ramirez, L.P., Shikanai-Yasuda, M.A., 1998. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59, 784–786.
- Sasagawa, E., Aiga, H., Corado, E.Y., Cuyuch, B.L., Hernández, M.A., Guevara, A.V., Romero, J.E., Ramos, H.M., Cedillos, R.A., Misago, C., Kita, K., 2015. Risk factors for Chagas disease among pregnant women in El Salvador. *Trop. Med. Int. Health TM IH* 20, 268–276.

- Scapellato, P.G., Bottaro, E.G., Rodríguez-Brieschke, M.T., 2009. Mother-child transmission of Chagas disease: could coinfection with human immunodeficiency virus increase the risk? *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 107–109.
- Schenone, H., Contreras, M.C., Borgoño, J.M., Rojas, A., Villarroel, F., 1985. [Congenital Chagas' disease in Chile. Longitudinal study of the reproductivity of women with or without Chagas' disease and of some parasitological and clinical parameters of them and their corresponding children]. *Bol. Chil. Parasitol.* 40, 24–29.
- Schenone, H., Gaggero, M., Sapunar, J., Contreras, M. del 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.
- Schijman, A.G., Altcheh, J., Burgos, J.M., Biancardi, M., Bisio, M., Levin, M.J., Freilij, H., 2003. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J. Antimicrob. Chemother.* 52, 441–449.
- Schijman, A.G., Bisio, M., Orellana, L., Sued, M., Duffy, T., Mejia Jaramillo, A.M., Cura, C., Auter, F., Veron, V., Qvarnstrom, Y., Deborggraeve, S., Hijar, G., Zulantay, I., Lucero, R.H., Velazquez, E., Tellez, T., Sanchez Leon, Z., Galvão, L., Nolder, D., Monje Rumi, M., Levi, J.E., Ramirez, J.D., Zorrilla, P., Flores, M., Jercic, M.I., Crisante, G., Añez, N., De Castro, A.M., Gonzalez, C.I., Acosta Viana, K., Yachelini, P., Torrico, F., Robello, C., Diosque, P., Triana Chavez, O., Aznar, C., Russomando, G., Büscher, P., Assal, A., Guhl, F., Sosa Estani, S., DaSilva, A., Britto, C., Luquetti, A., Ladzins, J., 2011. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e931.
- 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.
- Schmunis, G.A., 1991. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion (Paris)* 31, 547–557.
- Schmunis, G.A., Yadon, Z.E., 2010. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 115, 14–21.

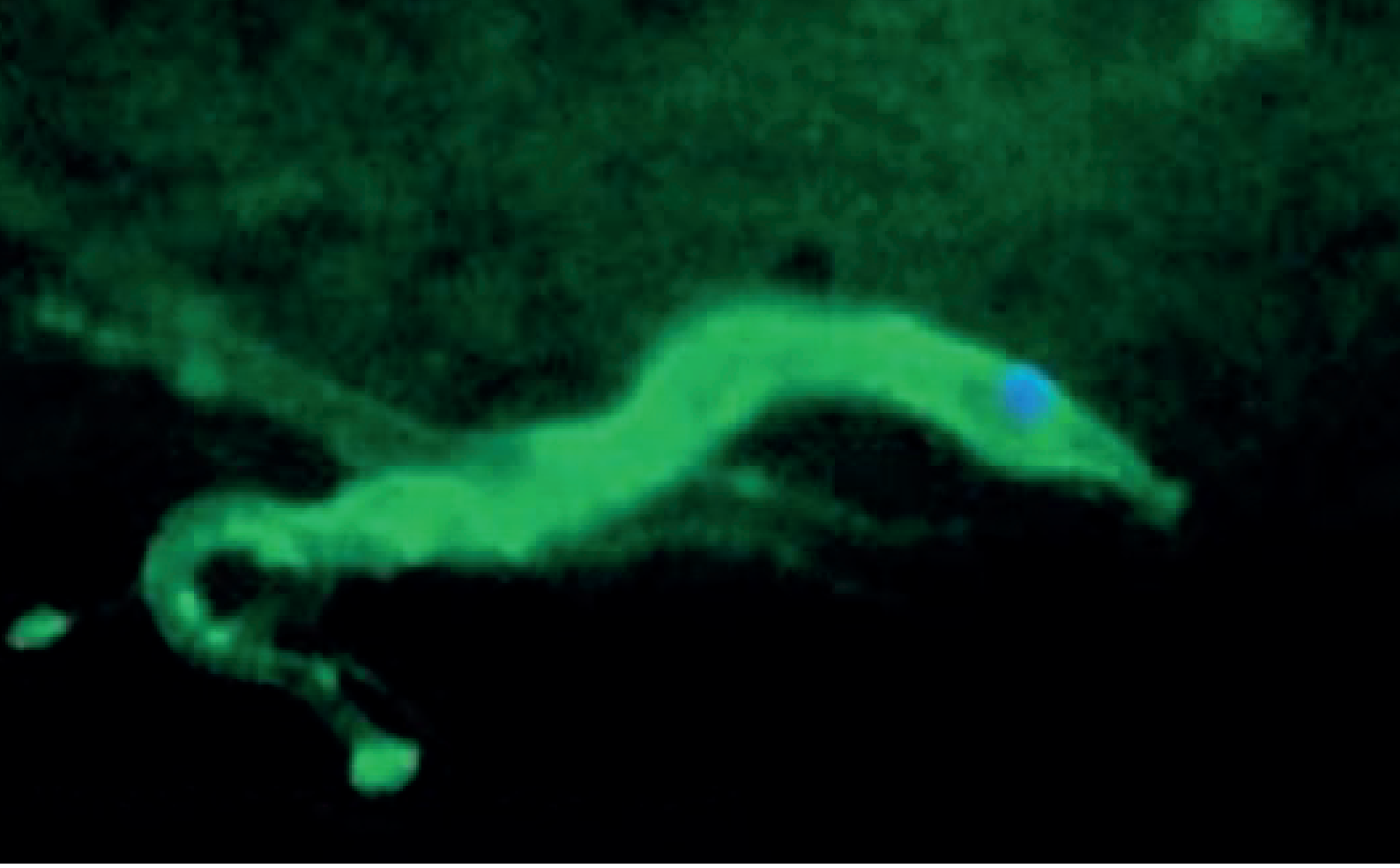
- Schuster, J.P., Schaub, G.A., 2000. *Trypanosoma cruzi*: skin-penetration kinetics of vector-derived metacyclic trypomastigotes. *Int. J. Parasitol.* 30, 1475–1479.
- Shikanai-Yasuda, M.A., Lopes, M.H., Tolezano, J.E., Umezawa, E., Amato Neto, V., Barreto, A.C., Higaki, Y., Moreira, A.A., Funayama, G., Barone, A.A., 1990. [Acute Chagas' disease: transmission routes, clinical aspects and response to specific therapy in diagnosed cases in an urban center]. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 32, 16–27.
- Shippey, S.H., Zahn, C.M., Cisar, M.M., Wu, T.J., Satin, A.J., 2005. Use of the placental perfusion model to evaluate transplacental passage of *Trypanosoma cruzi*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192, 586–591.
- Solana, M.E., Alba Soto, C.D., Fernández, M.C., Poncini, C.V., Postan, M., González Cappa, S.M., 2009. Reduction of parasite levels in blood improves pregnancy outcome during experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitology* 136, 627–639.
- Solana, M.E., Celentano, A.M., Tekiel, V., Jones, M., González Cappa, S.M., 2002. *Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome. *J. Parasitol.* 88, 102–106.
- Sosa-Estani, S., Cura, E., Velazquez, E., Yampotis, C., Segura, E.L., 2009a. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 484–487.
- Sosa-Estani, S., Dri, L., Touris, C., Abalde, S., Dell'arciprete, A., Braunstein, J., 2009b. [Vectorial and congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in Las Lomitas, Formosa]. *Medicina (Mex.)* 69, 424–430.
- Souza, F.F., Castro-E-Silva, O., Marin Neto, J.A., Sankarankutty, A.K., Teixeira, A.C., Martinelli, A.L.C., Gaspar, G.G., Melo, L., Figueiredo, J.F.C., Romano, M.M.D., Maciel, B.C., Passos, A.D.C., Rossi, M.A., 2008. Acute chagasic myocardopathy after orthotopic liver transplantation with donor and recipient serologically negative for *Trypanosoma cruzi*: a case report. *Transplant. Proc.* 40, 875–878.
- Stafford, J.L., Neumann, N.F., Belosevic, M., 2002. Macrophage-mediated innate host defense against protozoan parasites. *Crit. Rev. Microbiol.* 28, 187–248.
- Steindel, M., Kramer Pacheco, L., Scholl, D., Soares, M., de Moraes, M.H., Eger, I., Kosmann, C., Sincero, T.C.M., Stoco, P.H., Murta, S.M.F., de Carvalho-Pinto, C.J., Grisard, E.C., 2008. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans,

- vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 60, 25–32.
- Tarleton, R.L., 2007. Immune system recognition of *Trypanosoma cruzi*. *Curr. Opin. Immunol.* 19, 430–434.
- Telleria, J., Tibayrenc, M., 2010. *American Trypanosomiasis*. Elsevier, London.
- Torrigo, F., Alonso Vega, C., Billot, C., Truyens, C., Carlier, Y., 2007. Relaciones materno-fetales en la infección con *T. Cruzi* y la implementación de un programa nacional de detección y tratamiento de Chagas congénito en Bolivia. *Enferm. Emerg.* 9, 9–16.
- Torrigo, F., Alonso-Vega, C., Suarez, E., Rodríguez, P., Torrigo, M.-C., Dramaix, M., Truyens, C., Carlier, Y., 2005a. [Endemic level of congenital *Trypanosoma cruzi* infection in the areas of maternal residence and the development of congenital Chagas disease in Bolivia]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 17–20.
- Torrigo, F., Alonso-Vega, C., Suarez, E., Rodriguez, P., Torrigo, M.-C., Dramaix, M., Truyens, C., Carlier, Y., 2004. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 201–209.
- Torrigo, M.C., Solano, M., Guzmán, J.M., Parrado, R., Suarez, E., Alonzo-Vega, C., Truyens, C., Carlier, Y., Torrigo, F., 2005b. [Estimation of the parasitemia in *Trypanosoma cruzi* human infection: high parasitemias are associated with severe and fatal congenital Chagas disease]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 58–61.
- Toso, A., Vial, F., Galanti, N., 2011. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev. Médica Chile* 139, 258–266.
- Triquell, M.F., Díaz-Luján, C., Freilij, H., Paglini, P., Fretes, R.E., 2009. Placental infection by two subpopulations of *Trypanosoma cruzi* is conditioned by differential survival of the parasite in a deleterious placental medium and not by tissue reproduction. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 103, 1011–1018.
- Truyens, C., Hermann, E., Alonso-Vega, C., Rodriguez, P., Vekemans, J., Torrigo, F., Carlier, Y., 2005. [Immune responses of non-infected neonates of mothers infected with *Trypanosoma cruzi*]. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 38 Suppl 2, 96–100.
- Urbina, J.A., 2002. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr. Pharm. Des.* 8, 287–295.

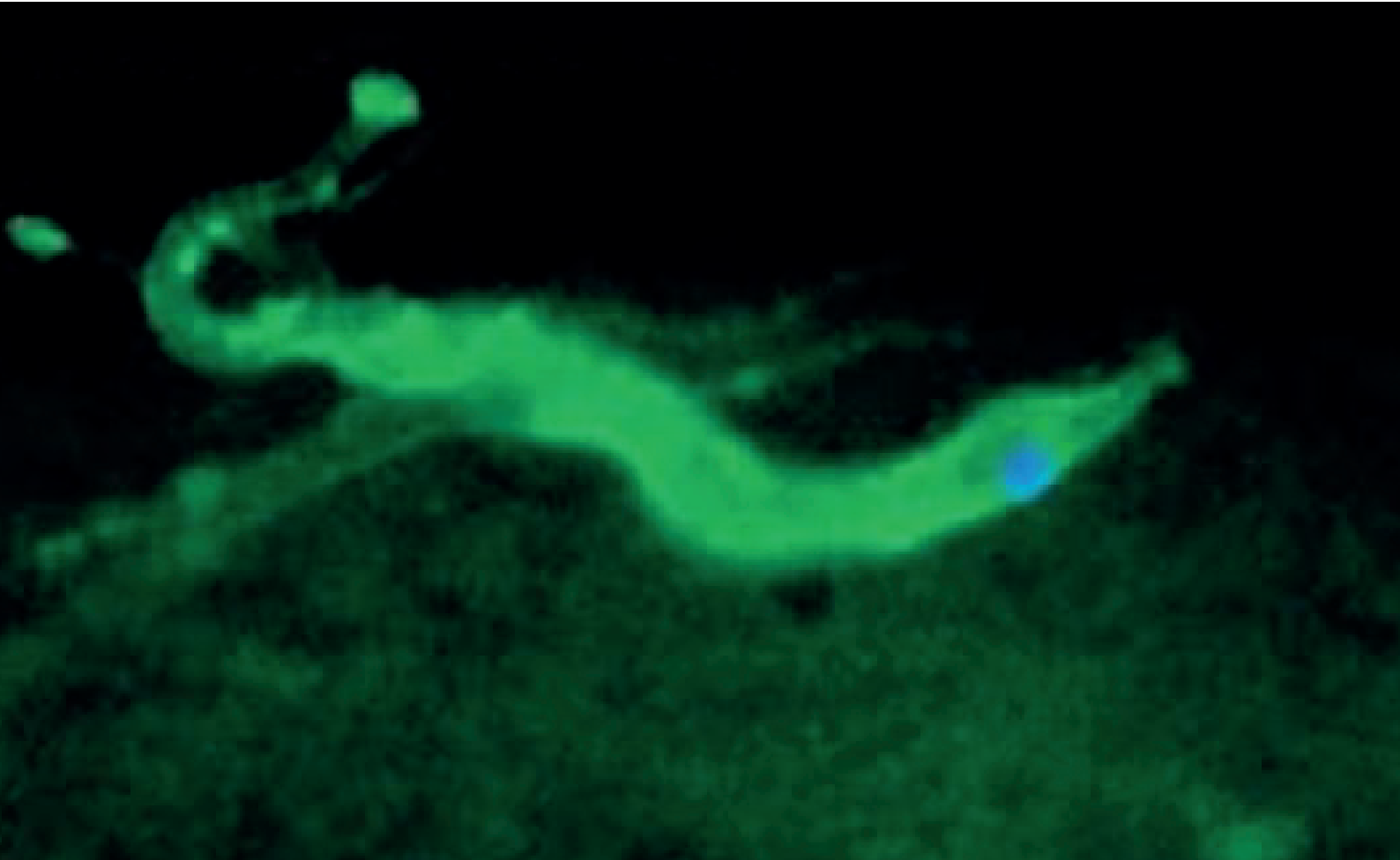
- Vallejo, A., Monge-Maillo, B., Gutiérrez, C., Norman, F.F., López-Vélez, R., Pérez-Molina, J.A., 2016. Changes in the immune response after treatment with benznidazole versus no treatment in patients with chronic indeterminate Chagas disease. *Acta Trop.* 164, 117–124.
- Vallvé, S.L., Rojo, H., Wisnivesky-Colli, C., 1996. Urban ecology of *Triatoma infestans* in San Juan, Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 91, 405–408.
- Vattuone, N.H., Yanovsky, J.F., 1971. *Trypanosoma cruzi*: agglutination activity of enzyme-treated epimastigotes. *Exp. Parasitol.* 30, 349–355.
- Vekemans, J., Truyens, C., Torrico, F., Solano, M., Torrico, M.C., Rodriguez, P., Alonso-Vega, C., Carlier, Y., 2000. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection upregulates capacity of uninfected neonate cells To produce pro- and anti-inflammatory cytokines. *Infect. Immun.* 68, 5430–5434.
- Viotti, R., Vigliano, C., Armenti, H., Segura, E., 1994. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am. Heart J.* 127, 151–162.
- Viotti, R., Vigliano, C.A., Alvarez, M.G., Lococo, B.E., Petti, M.A., Bertocchi, G.L., Armenti, A.H., 2009. The impact of socioeconomic conditions on chronic Chagas disease progression. *Rev. Esp. Cardiol.* 62, 1224–1232.
- Virreira, M., Alonso-Vega, C., Solano, M., Jijena, J., Brutus, L., Bustamante, Z., Truyens, C., Schneider, D., Torrico, F., Carlier, Y., Svoboda, M., 2006. Congenital Chagas disease in Bolivia is not associated with DNA polymorphism of *Trypanosoma cruzi*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75, 871–879.
- Virreira, M., Truyens, C., Alonso-Vega, C., Brutus, L., Jijena, J., Torrico, F., Carlier, Y., Svoboda, M., 2007. Comparison of *Trypanosoma cruzi* lineages and levels of parasitic DNA in infected mothers and their newborns. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 77, 102–106.
- Yadon, Z.E., Schmunis, G.A., 2009. Congenital Chagas disease: estimating the potential risk in the United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81, 927–933.
- Zingales, B., Andrade, S.G., Briones, M.R.S., Campbell, D.A., Chiari, E., Fernandes, O., Guhl, F., Lages-Silva, E., Macedo, A.M., Machado, C.R., Miles, M.A., Romanha, A.J., Sturm, N.R., Tibayrenc, M., Schijman, A.G., Second Satellite Meeting, 2009. A new



consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 104, 1051–1054.



**ANEXOS**





**D. José María Montiel Company**, Profesor Contratado Doctor Interino del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

**CERTIFICA:**

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 4 de mayo de 2017, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

*"Transmisión congénita de la Tripanosomiasis Americana y factores asociados en el embarazo"*, número de procedimiento H1488796803273,

cuya responsable es Dña. María M. Morales Suárez-Varela,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a once de mayo de dos mil diecisiete.





Valencia, 23 de Febrero de 2012

DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA,  
CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA I MEDICINA LEGAL

Av. Vicent Andrés Estellés, s/n.  
46100 Burjassot - València - Spain

Señor  
**Dr. Mirko Gorena**  
**DIRECTOR**  
**HOSPITAL MUNICIPAL DE LA MUJER "DR. PERCY BOLAND RODRIGUEZ"**  
**SANTA CRUZ - BOLIVIA**

Estimado Dr. Mirko.

Me dirijo a usted en nombre del Departamento de Medicina Preventiva y del Máster Internacional de Enfermedades Parasitarias Tropicales de la Universidad de Valencia, para solicitar su colaboración en el proceso de recopilación de datos epidemiológicos dentro del proyecto de Tesis Doctoral "Epidemiología del Chagas Congénito" que es llevado a cabo por el Dr. Helmuth Guillen Zabala en el marco de su formación Doctoral en nuestra Universidad.


Por todo lo descrito, y en conocimiento de que su institución desarrolla actividades de docencia y formación en medicina, estaríamos muy agradecidos de recibir su colaboración a través del acceso a las Historias Clínicas que sean necesarias para el desarrollo de la actividad mencionada, asegurando que toda la información recopilada será estrictamente de uso científico y de su total confidencialidad.

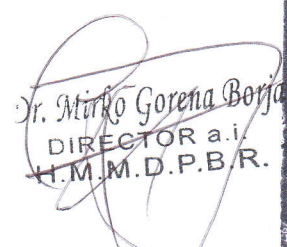
Si desea ponerse en contacto con nosotros, por cualquier motivo, puede hacerlo mediante cualquiera de los medios abajo mencionados; recordándole también que puede consultar nuestra página web para más información sobre nuestra universidad: [ww.uv.es](http://ww.uv.es)

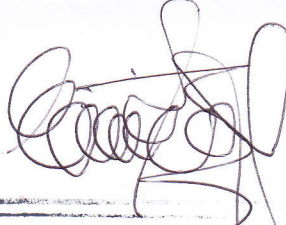
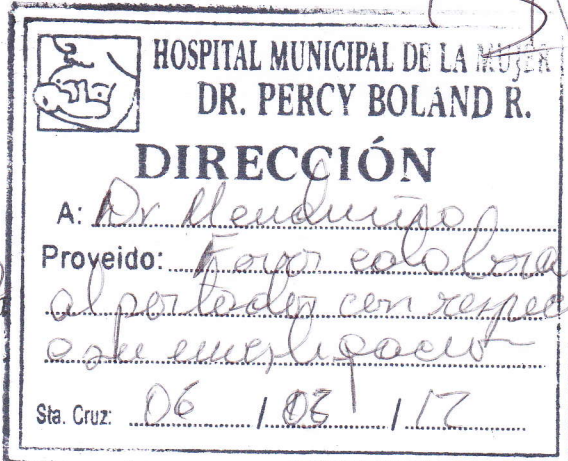
Me despido agradeciendo su atención y augurándole éxitos en las funciones que desempeña.

Reciba un cordial saludo

**ATENTAMENTE.**

  
Maria M. Morales Suárez-Varela, MD, PhD, PhM  
Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Area de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Universitat de Valencia  
Avd. Vicent Andrés Estellés s/n  
46100 - Burjassot (Valencia) SPAIN  
Telephon: 34-963544951  
Fax: 34-963544954  
<maria.m.morales@uv.es>

  
Dr. Mirko Gorena Borja  
DIRECTOR a.i.  
H.M.M.D.P.B.R.

  
  
HOSPITAL MUNICIPAL DE LA MUJER  
DR. PERCY BOLAND R.  
DIRECCIÓN  
A: *Dr. Helmuth*  
Proveido: *Favor colaborar al portador con respecto a su investigación*  
Sta. Cruz: *06 103 117*



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

La Presidenta del Comité Organizador del **XXI Congreso SEIMC 2017**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

### CERTIFICA QUE:

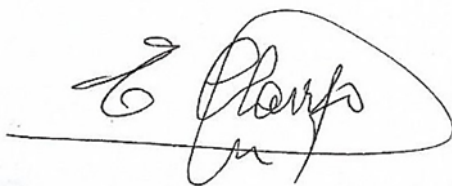
**H. Guillen Zabala, S. Chamorro Tojeiro, M.M. Morales Suárez-Varela, M.A. Valero Alexandre**

han realizado la presentación POSTER de la comunicación con título:

**“Estudio de posibles factores de riesgo para la transmisión congénita de la Tripanosomiasis Americana”**

en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Málaga, del 11 al 13 de mayo de 2017.

Y para que conste se expide el presente certificado en Málaga a 13 de mayo de 2017.



**Dra. Encarnación Clavijo Frutos**  
Presidenta del Comité Organizador

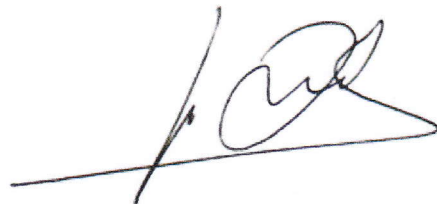




EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA (SEMI) Y DEL XII CONGRESO DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DE ARAGÓN, NAVARRA, LA RIOJA Y PAÍS VASCO (SOMIVRAN) CELEBRADOS LOS DÍAS 23, 24 Y 25 DE NOVIEMBRE DE 2016 EN ZARAGOZA, CERTIFICA QUE:

**LOS DRES. H. GUILLEN ZABALA, M. MORALES SUÁREZ-VARELA, L. ABREGO VACA**

HAN PRESENTADO EN DICHS CONGRESOS EL PÓSTER A I-143  
**"ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO EN MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS EN SANTA CRUZ DE LA SIERRA, BOLIVIA"**.



**DR. JUAN CARLOS FERRANDO VELA**  
PRESIDENTE EJECUTIVO DEL COMITÉ CIENTÍFICO  
XXXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI /  
XII CONGRESO DE LA SOMIVRAN

ZARAGOZA, 25 DE NOVIEMBRE DE 2016



## CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Presidente del Comité Organizador del **XX Congreso SEIMC 2016**, en nombre de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

**CERTIFICA QUE:**


**H. Guillen Zabala, M. Morales Suarez Varela**

han realizado la presentación ORAL de la comunicación con título:

**“Enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.”**

en el XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, celebrado en Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016.

Y para que conste se expide el presente certificado en Barcelona a 28 de mayo de 2016.



**Dr. José María Miró Meda**  
Presidente del Comité Organizador