



# Enfermedad de chagas congénita estudio de despistaje sistemático en una maternidad referencial de la Provincia de Catamarca

**Claudia María Palladino.**

Tesis (Doctorado en Medicina y Cirugía)--Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, 2020.

Aprobada: 17 de marzo de 2020

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Enfermedad de chagas congénita: estudio de despistaje sistemático en una maternidad referencial de la provincia de Catamarca by Claudia María Palladino is licensed under a Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
SECRETARIA DE GRADUADOS**

**DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA  
ESTUDIO DE DESPISTAJE SISTEMÁTICO EN UNA MATERNIDAD  
REFERENCIAL DE LA PROVINCIA DE CATAMARCA.**

**TESISTA:**

Médica Claudia María Palladino

**DIRECTOR.**

Prof. Dr. Pedro Roberto Moya

2020

**ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA  
ESTUDIO DE DESPISTAJE SISTEMÁTICO EN UNA MATERNIDAD  
REFERENCIAL DE LA PROVINCIA DE CATAMARCA**

TRIBUNAL DE TESIS:

Dr. walter Rivarola  
Dr. Eduardo Cuestas  
Dr. Oscar Salomone

*“Solo sirven las conquistas científicas sobre la salud si éstas son accesibles al pueblo”.*

*Dr. Ramón Carrillo.*

***DEDICATORIAS:***

*A Juan José que hace 34 años me acompaña amorosamente en mis sueños y locuras.*

*A mis hijos Juan Francisco, Magdalena y Victoria que crecieron durante el desarrollo de esta tesis y son la razón de mi vida.*

*A mis padres que estarían orgullosos de este logro*

**AGRADECIMIENTOS:**

*Quiero agradecer en primer lugar al Dr. Prof. Pedro Moya que me entusiasmo para cursar la carrera de Doctorado y me acompañó generosamente en el desarrollo de la misma*

*A la residencia de obstétricas de la Maternidad Provincial, a todo el equipo de la Dirección de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de Catamarca, a la Catedra de Anatomía Patológica de la HUMN FMC de la Universidad Nacional de Córdoba.*

*A la bioquímica Patricia Valdez, al Jefe del servicio de anatomía patológica HSJB Juan Miguel Juarez a la Lic. Fabiana Gonzalez, Jesica Aybar, Alejandro Severini, Fernando Ferrero, Pablo Duran, Daniela Acevedo.*

*A mis hermanos del alma Alejandra Sánchez y Guillermo Cácharo.*

“La facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta Tesis”  
**Art.30 Resolución 313-07**

## **ÍNDICE:**

Resumen	1
Summary	2
Capítulo 1. Introducción	3
Capítulo 2. Material y Metodos	9
Capítulo 3 .Resultados	15
Capítulo 4. Discusión, Conclusiones	24
Capítulo 5. Bibliografía	30



## **RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Chagas Congénita constituye un problema sanitario aún no definitivamente resuelto. En la actualidad es la causa más importante de nuevos casos por año, aún más que la infección vectorial y transfusional. El objetivo general fue estudiar aspectos epidemiológicos, perinatales, clínicos, terapéuticos y evolutivos, en el binomio madre hijo, de la enfermedad de Chagas congénita en una maternidad referencial de la Provincia de Catamarca, desde el 1 de julio 2008 al 30 de septiembre 2012.**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico. A partir del binomio madre hijo de las mujeres embarazadas, se seleccionó, como muestra, a todas las mujeres con par serológico positivo para Chagas y a sus recién nacidos. Se realizaron las tasas de prevalencia de embarazada con Chagas, tasa de incidencia de Chagas congénito, Tasa de transmisión. Se utilizaron medidas centrales y de dispersión y las pruebas de ANOVA, test de Chi cuadrado y Odds Ratio. **RESULTADOS:** se estudiaron 8.629 mujeres embarazadas. La tasa de prevalencia de Chagas materna fue de 2.82% (IC 95% 2.5-3.2). Al estudio ingresaron 235 recién nacidos, resultando la tasa de transmisión de Chagas de 5% (IC 95% 2.9-8.7) y la tasa de incidencia de Chagas congénito de 0.13 % (IC95% 0.08-0.24). Las madres con Chagas presentaron 1.12 veces más probabilidad de tener antecedentes de mortinatos que las madres negativas. Las madres que transmitieron la enfermedad (M+ T) tenían un índice de masa corporal promedio en el rango de sobrepeso y una edad media mayor. Las placentas y cordones estudiados fueron negativos. El 54.5% (IC 95 28%-58%) de los niños fueron diagnosticados antes de los 30 días de vida y no presentaron síntomas. **CONCLUSIONES:** El comportamiento epidemiológico, tasa de transmisión, fue similar a otras series de la región. La infección crónica materna no es factor de riesgo perinatal para el recién nacido. Para otras asociaciones como antecedentes de mortinatos y sobrepeso materno aun hoy existen preguntas sin respuesta, se necesitan estudios con mayor número de casos para poder sacar conclusiones.

Palabras clave: Chagas congénito, transmisión vertical de Chagas, enfermedad de Chagas y embarazo, Catamarca.

## **SUMMARY:**

**INTRODUCTION:** Congenital Chagas disease is a health problem which has not been definitively resolved yet. Currently, it is the most important cause of new cases per year, even more than vector and transfusion infections. The general objective was to study epidemiological, perinatal, clinical, therapeutic and evolutionary aspects, in the son mother binomial, of Congenital Chagas disease in a referential maternity of the Province of Catamarca, from July 1, 2008 to September 30, 2012. **MATERIAL AND METHODS:** A prospective, longitudinal, observational and analytical study was carried out. From the mother-child binomial, all the pregnant women with positive serological pair for Chagas and their newborns were selected as a sample. Prevalence rates of pregnant women with Chagas, incidence rate of congenital Chagas and transmission rate were made. Central and dispersion measures and ANOVA tests, Chi square test and Odds Ratio were used. **RESULTS:** 8,629 pregnant women were studied. The maternal Chagas prevalence rate was 2.82% (95% CI 2.5-3.2). The study enrolled 235 newborns, resulting in a Chagas transmission rate of 5% (95% CI 2.9-8.7) and a congenital Chagas incidence rate of 0.13% (95% CI 0.08-0.24). Mothers with Chagas were 1.12 times more likely to have a history of stillbirths than negative mothers. Those mothers who transmitted the disease (M + T) had an average body mass index in the range of overweight and a higher average age. The placentas and cords studied were negative. 54.5% (CI 95 28% -58%) of the children were diagnosed before being 30 days of age and did not present symptoms. **CONCLUSIONS:** The epidemiological behavior, transmission rate, was similar to other series in the region. Chronic maternal infection is not a perinatal risk factor for the newborn. For other associations such as a history of stillbirths and maternal overweight, there are still unanswered questions; studies with a greater number of cases are needed in order to draw conclusions.

Key words: Congenital Chagas, Chagas vertical transmission, Chagas disease and pregnancy, Catamarca

## **CAPÍTULO 1:**

### **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis producida por el protozoario *Trypanosoma cruzi* que se encuentra ampliamente dispersa en Latinoamérica, afectando a cerca de 6 millones de individuos. En Argentina se estima 1.500.000 infectados y en riesgo de infectarse 2.500.000 habitantes (1). La padecen principalmente personas de origen rural, generalmente de escasos recursos, que viven o han vivido en casas precarias (sin revoque, agrietadas, de adobe). En Latinoamérica es la parasitosis con mayor morbi mortalidad (2). Es considerada por la OPS y el Banco Mundial como la cuarta enfermedad transmisible con más daño, precedida solamente por las enfermedades respiratorias, diarreas de la infancia y el SIDA (3).

Se conocen 6 vías de transmisión: la vectorial donde el parásito se transmite a través de un vector siendo el más frecuente en nuestro país el *Triatoma infestans* llamado popularmente “vinchuca”, vocablo quechua derivado del “Winchucuy” (4); la transfusional; la secundaria a trasplante de órganos, la vía digestiva secundaria a alimentos contaminados; la producida por accidentes de laboratorio y finalmente la transmisión vertical o congénita (1).

La enfermedad comienza con una fase aguda que se caracteriza por tener elevadas concentraciones del parásito en sangre. La duración y la presentación clínica aguda pueden ser variables, dependiendo de factores como la vía de transmisión, la edad, el estado inmunológico y la presencia de comorbilidades (5). Al ingresar el parásito al torrente sanguíneo, independientemente de la vía de transmisión, cumple un ciclo intracelular de aproximadamente 7 a 15 días. En esta etapa se produce un período de ventana, donde no se puede detectar ni al parásito ni la respuesta inmunitaria. Al finalizar este período el parásito sale al torrente sanguíneo produciendo parasitemia y desencadenando la producción de los anticuerpos correspondientes (6), inmunoglobulina M específica en la primera etapa, seguida, al disminuir ésta, de una segunda etapa con el aumento de inmunoglobulina G específica. Luego comienza la fase crónica con un período sin enfermedad aparente de aproximadamente 20 a 30 años de duración. Un 30% de los enfermos desarrollan síntomas cardíacos como arritmias, insuficiencia cardíaca y embolismos, o gastrointestinales como mega esófago y mega colon, correspondiendo a la fase crónica con enfermedad aparente (7,8).

### La Transmisión vertical o congénita:

En el año 1911 Carlos Chagas menciona en sus escritos la posibilidad de la transmisión congénita de la enfermedad. Nathan Larrier en 1919 y Souza Campos entre 1920 y 1930 la describen en animales gestantes tanto en la fase aguda como crónica. Pero recién Dao en 1949 en Venezuela confirma el primer caso humano de transmisión vertical (9,10). En la década de los cincuenta Howard en Chile (11) comunica sus hallazgos. En los sesenta Saleme publica la primera serie de casos de la Provincia de Tucumán, Argentina (12). En la misma década Bittencourt presenta su experiencia en Bahía, Brasil (13, 14). Todos coinciden en plantear a la enfermedad de Chagas Congénito como de alto riesgo perinatal por la frondosa sintomatología y por la alta mortalidad hallada. En la década del 70, en estudios prospectivos y controlados en series importantes otros autores revierten el planteo anterior al encontrar igual incidencia de aborto, prematuridad, y bajo peso en los hijos de madres sin y con Chagas, considerándola de bajo riesgo perinatal (9, 10). La enfermedad de Chagas Congénita constituye un problema sanitario aún no definitivamente resuelto. Se estiman 1.200.000 mujeres en edad fértil infectadas por Chagas en Latinoamérica (1) y una tasa de transmisión (entendida como la relación entre los recién nacidos positivos dividido por el número de nacidos de madres infectadas) de 5,0% en las zonas endémicas contra 2,7% en las no endémicas (15); por lo tanto, se esperan 8.600 recién nacidos infectados en esta región anualmente (1, 15).

En la Argentina no solo se observa la presencia de casos de Chagas Congénito en las zonas endémicas sino también en las urbanas no endémicas debido a las migraciones entre las diferentes regiones del país y de países limítrofes. Esto también se observó en países sin presencia del vector, con casos de enfermedad de Chagas detectados en la región europea y de América del Norte entre otros. (16).

La seropositividad promedio en las mujeres argentinas embarazadas es de aproximadamente 3,29% y se estima 1.500 recién nacidos con Chagas por año (1, 17). Diversos autores sostienen que la transmisión prenatal depende de dos indicadores epidemiológicos: tasa de prevalencia de enfermedad de Chagas en la madre y tasa de incidencia de transmisión congénita, particularizando en esta última la importancia de unificar la metodología utilizada para la detección de niños infectados (18, 19).

La transmisión congénita se produce cuando una madre embarazada con Chagas

tanto en la fase aguda como en la fase crónica infecta a su hijo. El recién nacido se considera con transmisión vertical cuando se identifica el parásito en estudios directos (sangre) en los primeros días o meses de vida, o se visualiza el parásito en el cordón umbilical a través de estudio anatomopatológico, y/o anticuerpos positivos de origen no materno (par serológico) entre los 8 y 12 meses de vida (5,17), habiéndose descartado previamente infección vectorial o transfusional.

Sólo un pequeño grupo de madres infectadas transmiten el parásito a sus hijos y una misma mujer puede transmitir o no la infección en sus diferentes embarazos. No se han descrito aún los mecanismos capaces de favorecer o no la transmisión de la enfermedad (20, 21). Se considera que el Chagas congénito es el producto de una compleja interacción entre el parásito, la inmunidad materna, la inmunidad del feto y la placenta (22). El nivel de parasitemia materna se considera uno de los mayores riesgos para la transmisión (2), sin embargo, se han descrito niveles importantes de parasitemia sin transmisión (9,23) Por otra parte existen controversias sobre la transmisión materna y el polimorfismo genético del *Trypanosoma cruzi* (2, 23).

En las madres que transmitieron la infección se observó una disminución de la respuesta inmune mediada por células T con menor producción de interferón gama y del factor de necrosis tumoral (TNF). Los niños infectados tienen también menor nivel de TNF circulante con menor actividad de los CD8 (21, 23).

Algunos autores describen los mecanismos intervinientes en el paso a través de la barrera placentaria, como la transmisión hematófaga a través de áreas marginales de la placenta libres de trofoblasto (23). Otros describen como el *Trypanosoma cruzi* en el espacio intervilloso invade el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto como así también el tejido conectivo del estroma vellosa. En el interior de estas células se diferencia el amastigote, se multiplica y vuelve a tripomastigote ingresando al torrente sanguíneo del feto. En este proceso se conoce que participan específicamente componentes de membrana plasmática, como la fosfatasa alcalina placentaria, lípidos de membrana y organoides de la célula huésped como los lisosomas (24, 25). En las madres con Chagas la fosfatasa alcalina placentaria se encuentra modificada en su actividad cinética, y se encontró notablemente disminuida en las madres cuyos niños nacieron infectados (26). Se sospecha también el paso del parásito a través de canales que se forman por la reacción inflamatoria de la placenta (18). La activación de la fosfolipasa genera inositol 3 fosfatos que estimula la

liberación de calcio intracelular, éste estimula los lisosomas con unión de éstos a la membrana basal generando canales por dónde penetraría el parásito (22).

La lesión anatomopatológica de la placenta, fue descrita como nidos de amastigotes rodeados de un infiltrado crónico mononuclear en la decidua y placa amniocorial; la misma lesión también fue descrita en la gelatina de warthon del cordón umbilical con la presencia de edema de cordón (22, 27).

Si bien es universalmente aceptada la transmisión por vía placentaria (9, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30), existen autores que además describen la transmisión en el momento del parto (9,16). El rol placentario sigue siendo motivo de investigaciones ya que se ha observado niños infectados con placentas y cordones indemnes, así como placentas positivas con niños no infectados (9, 10,15, 16).

Una modalidad de transmisión que es mencionada por algunos autores es la transmisión a través de la lactancia materna, sin embargo, en el Chagas crónico no se ha podido corroborar dicha transmisión. Existen publicaciones que describen la presencia de parásito en la leche de animales infectados en etapa aguda (31). En humanos existen dos reportes de presencia de parásito en leche materna de madres cursando fase aguda de la enfermedad sin demostrar enfermedad en el recién nacido (10,32,33). Los estudios sobre esta modalidad de transmisión son escasos tanto a nivel experimental como en humanos, por lo tanto, en la actualidad no se recomienda suspender la lactancia a los hijos de madres con Chagas tanto en la forma de enfermedad materna aguda como crónica (31).

En la infección congénita, entre el 60% y el 90% de los casos son oligosintomáticos o asintomáticos en los primeros meses de vida, lo que dificulta su diagnóstico clínico. En aquellos en que se manifiestan síntomas, los observados con mayor frecuencia son hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, taquicardia, anemia y con menor frecuencia pancarditis con insuficiencia cardíaca, encefalitis y meningitis. La frecuencia de trastornos neurológicos no ha sido establecida con certeza; una serie describe calcificaciones cerebrales halladas en el seguimiento a diez años de niños con Chagas congénito (9, 10, 26).

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas Congénito se realiza al recién nacido de madre con Chagas mediante estudio parasitológico al nacer y a los 15 días de vida (5). La técnica más utilizada es el método de concentración de Strout (34), que es de gran utilidad en pediatría ya que utiliza pequeñas cantidades de sangre. También se puede utilizar la

técnica de hemocultivo (35, 36). Con respecto a la reacción en cadena de polimerasa (PCR) es una técnica más sensible durante la fase aguda de la enfermedad y en las reactivaciones. Con PCR se puede lograr una detección más temprana de la infección con un impacto mayor en la captación de los pacientes y su posterior tratamiento. La dificultad aún son los falsos positivos debido a la detección de ADN transitorio del parásito en el recién nacido. Su utilidad sigue siendo controvertida ya que aún no ha sido validada para el diagnóstico con su consiguiente incorporación en los programas de detección (2, 37, 38, 39). Se están desarrollando técnicas inmunológicas para el diagnóstico congénito con antígenos de *Trypanosoma cruzi* Ig M en ensayos de inmunoblot (SAPA) pero aún éstos siguen en etapa de estudio (2).

Luego de los 10 meses, cuando ya los anticuerpos transmitidos por la madre han desaparecido, el diagnóstico se realiza con dos pruebas inmunológicas positivas. Éstas pueden ser hemaglutinación indirecta (HAI), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o Inmunofluorescencia indirecta (TIF). Si el estudio parasitológico en los primeros meses de vida o las dos pruebas inmunológicas luego de los 10 meses son positivas se lo considera al niño con Chagas y se comienza el tratamiento. La vivienda de la familia y el peridomicilio debe ser controlada para garantizar que la misma esté libre de triatominos (5).

El tratamiento se realiza con Beznidazol 5-7 mg/k/día en dos tomas diarias o Nifurtimox 10-12 mg/kg/día en dos tomas diarias hasta los 2 meses de edad, y en tres tomas desde los 3 meses en adelante, ambos por 60 días. Se debe realizar el control médico semanal y de laboratorio cada 15 días para vigilar la aparición de reacciones adversas (5). Los resultados terapéuticos han demostrado una elevada eficacia si los pacientes son tratados antes de los tres años de edad, con negativización parasitológica y serológicas, incluso en seguimientos prolongados, de aproximadamente 85% al 95%. Los diagnosticados durante el primer año de vida se curan en un 100% (7, 15, 40, 41).

En la actualidad la enfermedad de Chagas congénita es la causa más importante de nuevos casos por año (1, 30), aún más que la infección vectorial y transfusional, que han disminuido considerablemente merced a las campañas de prevención realizadas (9), a los programas de rociado en el tratamiento de viviendas y de vigilancia en los bancos de sangre. Las mujeres que fueron infectadas por vía vertical pueden a su vez transmitir el Chagas a sus hijos y sostener la enfermedad a través de varias generaciones con ausencia

del vector (2). A pesar de la existencia de las Leyes 26.279 y 26.281 que hacen obligatoria la detección de la enfermedad en la Argentina, el 60 al 80% de los recién nacidos permanecen sin diagnóstico (42). Por estos motivos ha adquirido importancia investigar la transmisión congénita (15), realizar diagnósticos de situación locales a fin de elaborar estrategias de abordaje para combatir la enfermedad (9, 17).

Conocer aspectos clínicos epidemiológicos en la madre gestante y en el recién nacido infectado o no, en una maternidad referencial de la Provincia de Catamarca que da prestaciones al 30% de los partos de la provincia, fue la intención del presente estudio. Esto contribuiría a la incorporación, por parte de los equipos tratantes, de la normativa de atención, la generación de estrategias de promoción, prevención, captación y tratamiento del Chagas Congénito, disminuyendo las personas infectadas por Chagas en la Provincia.

## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar aspectos epidemiológicos, perinatales, clínicos y evolutivos, en el binomio madre hijo, de la enfermedad de Chagas Congénita en una maternidad referencial de la Provincia de Catamarca, 1 de julio 2008 al 30 de septiembre 2012.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estimar la tasa de prevalencia de la enfermedad de Chagas, en las embarazadas que consultan a la Maternidad referencial de la Provincia de Catamarca, desde el 1 de julio del 2008 a 30 de septiembre del 2012.
2. Calcular la tasa de transmisión y de incidencia de Chagas Congénito en este grupo.
3. Analizar aspectos clínicos gestacionales y perinatales de las embarazadas con Chagas y sin Chagas, determinando si la enfermedad materna es factor de riesgo perinatal (prematurez, retardo del crecimiento intrauterino, anormalidades en el Apgar, bajo peso al nacer, aborto).
4. Describir aspectos clínicos de la infección en el niño y la respuesta del mismo



al tratamiento.

5. Dejar instalado en la Provincia un programa de despistaje del Chagas Congénito y una red de referencia y contra referencia.

## **CAPÍTULO 2:**

### **MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico.

#### **Población y muestra:**

A partir del binomio madre hijo de las mujeres embarazadas cuyo parto fue atendido en la maternidad referencial de Catamarca, desde el 1 de julio el año 2008 al 30 de septiembre del 2012, se seleccionó como muestra a todas las mujeres con Chagas y sus recién nacidos.

#### **Criterios de inclusión:**

Binomio madre hijo de las madres con par serológico positivo para Chagas, que nacen en la Maternidad referencial de la Provincia de Catamarca en ese período de tiempo.

#### **Criterios de Exclusión:**

Madres-Padres que se opusieron a firmar el consentimiento informado. El Consentimiento fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Interzonal de Niños “Eva Perón” de la Provincia en el año 2008.

**Variables:**

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador
Embarazada con Chagas	Presencia de dos pruebas inmunológicas positivas	HAI $\geq$ 1/16	Si/No
		ELISA +	
RN infectado con Chagas	Parásito en sangre en los primeros días de vida, o ulteriormente.	Concentración de Strout positivo: parásito positivo realizando técnica de concentración de Strout empleando 500ul de sangre, se separa el coagulo, se centrifuga, y el sedimento se coloca entre porta y cubreobjetos y se observa al microscopio con 400X no menos de 300 campos (34).	Si/No
		Hemocultivo positivo: Se considera positivo cuando se encuentre el parásito. Se siembra sangre de cordón o periférica, recogidas en condiciones de asepsia, en medio monofásico o bifásico. Se incuba a 28°, realizando observaciones microscópicas y subcultivos periódicos, hasta un máximo de 60 días(35)	Si/No
	Presencia de Amastigotes en cordón umbilical.	Cordón positivo: amastigotes observados con aumento 10 y 40 X y en la gelatina de Warthon (27).	Si/No
	Dos pruebas inmunológicas a los 10 meses de vida o ulterior.  (descartando infección vectorial o transfusional).	HAI $\geq$ 1/16  ELISA +	Si/No

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador
Antecedentes perinatales embarazos previos		Aborto: interrupción del embarazo antes de la semana 22	Si/No
		Mortinato: feto nacido muerto mayor de 20 semanas	Si/No
Aspectos clínicos maternos y perinatales.		Edad Materna: edad al momento del parto	años
		Índice de Masa Corporal materno de inicio. (IMC): Valor obtenido de la fórmula : $\text{Peso Kg/T}^2 \text{ m}$	kg/m <sup>2</sup>
		Estado nutricional por indicador antropométrico al inicio del embarazo: Sobrepeso IMC $\geq 25$ Obesidad IMC $\geq 30$	Si/No
		Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU): peso fetal por debajo del percentil 10, caída del percentilo durante el crecimiento fetal o peso menor de 2500 gr para recién nacidos a término.	Si/No
		Ruptura prematura de membrana: ruptura del saco amniótico una hora antes del comienzo del trabajo del parto	Si/No
		Tipo de parto	Cesárea/Normal
Aspectos clínicos Recién Nacido	Signos y síntomas del recién nacido	Edad Gestacional: edad según examen clínico con la escala de Capurro	semanas
		Apgar al minuto y a los 5 minutos: Puntaje obtenido mediante la realización del Test de Apgar	0 al 10
		Peso al nacer: peso luego de la recepción	Gramos
		Peso al nacer menor a 2500 gr	Si/ No

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador
Aspectos clínicos Recién Nacido con Chagas	Síntomas y signos del recién nacido con infección	Fiebre: temperatura axilar > 38°C	Si/No
		Hepatoesplenomegalia: palpación positiva y confirmación por ecografía abdominal.	Si/No
		Hepatitis: tres veces el valor al normal de Transaminasas(TGO,TGP)	Si/No
		Ictericia significativa: Bilirrubina mayor de 15 mg% descartando otras causas.	Si/No
		Anemia: Hemoglobina por debajo de 2 DS del valor medio para la edad	Si/No
		Edemas: acumulación de líquido en el tejido celular subcutáneo.	Si/No
		Otros hallazgos clínicos: convulsiones, encefalitis, miocarditis.	Si/No
Respuesta al tratamiento		Curación: HAI y ELISA negativo al finalizar el tratamiento en dos determinaciones	Si/No
		Presencia de reacciones adversas a la medicación: Uno o más de estos eventos, movilización de transaminasas, exantema, alternación de la función renal, mal progreso de peso.	Si/No

Se solicitó la autorización al Ministerio de Salud para la implementación del “Programa de despistaje sistemático de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas congénita en la Provincia de Catamarca” en el marco de la tesis doctoral, y fue autorizada mediante Resolución-SSP N°139/07 de la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de la Provincia. El primer año del presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una Beca “Ramón Carrillo - Arturo Oñativia” a nivel de Servicios de Salud, Categoría Perfeccionamiento, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Comisión Nacional Salud, Ciencia y Tecnología. Mayo 2008.

Se realizó la capacitación y sensibilización de los equipos de salud de los efectores del primer nivel de atención de la Capital de la Provincia y de la Maternidad mediante talleres buscando el fortalecimiento de la estrategia de abordaje de las madres con Chagas. Se capacitó a los bioquímicos intervinientes en la técnica de concentración de Strout en tubos eppendorf y hemocultivo. El jefe del servicio de anatomía patológica del Hospital Provincial fue entrenado en el protocolo de procesamiento y estudio de las placentas y cordones. Además, se capacitó a la residencia de obstétricas, a través de las instructoras, se les explicó el protocolo de captación, estudios a la madre y el recién nacido, y recepción de la placenta y cordón para ser enviada al Servicio de Anatomía Patológica Provincial.

A las madres positivas se las identificó mediante par serológico (ELISA-HAI), se consideró HAI positivo títulos mayores o iguales a 1/16. Se las invitó a participar y firmar el Consentimiento Informado. En el momento del parto a la madre se le repitieron las pruebas inmunológicas y se analizó la parasitemia materna mediante concentración de Strout y hemocultivo (34,35), se recibió la placenta y fue enviada al servicio de anatomía patológica del Hospital Provincial. Allí se realizó el primer análisis y luego los preparados fueron enviados al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Universidad Nacional de Córdoba para una segunda evaluación. Al recién nacido se le realizaron estudios parasitológicos durante el primer mes en dos determinaciones y luego se repitieron a los 3, 6 y 10 meses de edad en aquellos niños que no fueron positivos antes. El par serológico (HAI y ELISA) fue realizado a los 6 y 12 meses de edad. Se registraron antecedentes maternos como índice de masa corporal, antecedentes de mortinatos y abortos previos. Se consideraron los antecedentes perinatales del niño teniendo en cuenta tipo de parto, ruptura prematura de membrana, retardo del crecimiento intrauterino, peso al nacer, edad gestacional, apgar al minuto y a los 5

minutos (43).

Las madres que ingresaron al estudio fueron derivadas al Servicio de Cardiología para el control de su enfermedad. Se identificaron a los niños infectados y se inició el tratamiento con Beznidazol 5-7 mg/k/día en dos tomas por 60 días, previo examen físico completo. Mientras duró el tratamiento, los niños, fueron controlados cada 15 días clínicamente y con estudios de laboratorio (hemograma, hepatograma, creatinina y urea). Al finalizar el mismo se les realizó en dos oportunidades estudios serológicos y parasitológicos para evaluar resultados. Se consideró como criterio de curación: método parasitológico y dos reacciones serológicas negativas en dos controles sucesivos con intervalo de 1 año.

Los niños con Chagas fueron controlados postratamiento durante los 4 años que duró el estudio.

El seguimiento de las madres positivas y los recién nacidos fueron realizados por un único observador (la autora).

Con respecto al cumplimiento del objetivo número cuatro los resultados de la muestra fueron contrastados con el grupo de las madres negativas, utilizando como fuente secundaria para este grupo el Sistema Informático Perinatal (SIP) de la Organización Panamericana y Mundial de la Salud (PAHO/WHO) utilizado en la Maternidad (44).

### **Análisis estadístico**

Se realizaron las Tasas de: “Prevalencia de embarazada con Chagas”, resultado de la razón entre embarazadas con Chagas dividido el total de embarazadas; “Incidencia de Chagas congénito”, que surge de la relación entre recién nacidos con Chagas dividido el total de recién nacidos; y “Transmisión”, resultado de número de recién nacidos con Chagas dividido el total de embarazadas con Chagas.

Dentro del análisis descriptivo se utilizaron medidas centrales y de dispersión. En el análisis inferencial se aplicaron las pruebas de Anova para las variables cuantitativas y el Test de Chi cuadrado y Odds ratio para las cualitativas. Se utilizó un intervalo de confianza del 95% y se consideraron significativos valores de  $p$  menores al 0.05. El programa estadístico utilizado fue el SPSS.

### CAPÍTULO 3: RESULTADOS

Se estudiaron 8.629 mujeres embarazadas, 244 presentaron par serológico positivo para Chagas. La tasa de prevalencia de Chagas materna fue de 2.82% (IC 95% 2.5-3.2). Al estudio de seguimiento ingresaron 235 recién nacidos, de los cuales 12 fueron diagnosticados con infección congénita resultando la tasa de transmisión de Chagas de 5% (IC 95% 2.9-8.7) y la tasa de incidencia de Chagas congénito de 0.13 % (IC95% 0.08-0.24) (Figura 1).

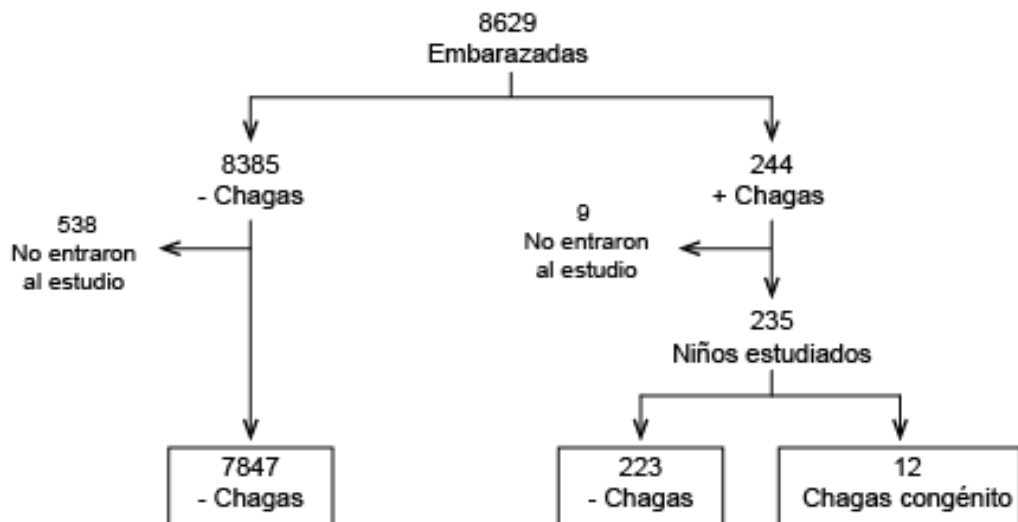


Figura 1

*Población estudiada en la Maternidad referencial Catamarca julio 2008 – septiembre 2012.*

Del grupo de madres positivas para Chagas, nueve recién nacidos (4%) no pudieron ser incluidos ya que no se logró su localización por domicilio declarado incorrecto.

Del análisis de las variables surgió que las madres positivas para Chagas (M+) tienen 1,12 veces más riesgo de presentar antecedente de mortinatos en embarazos anteriores que las madres negativas (M-) (Figura 2). Al comparar la frecuencia de este evento en los dos grupos el Odds ratio (OR) fue de 2.12 (IC 95% 1.06-4.2) con  $p = 0.045$ .

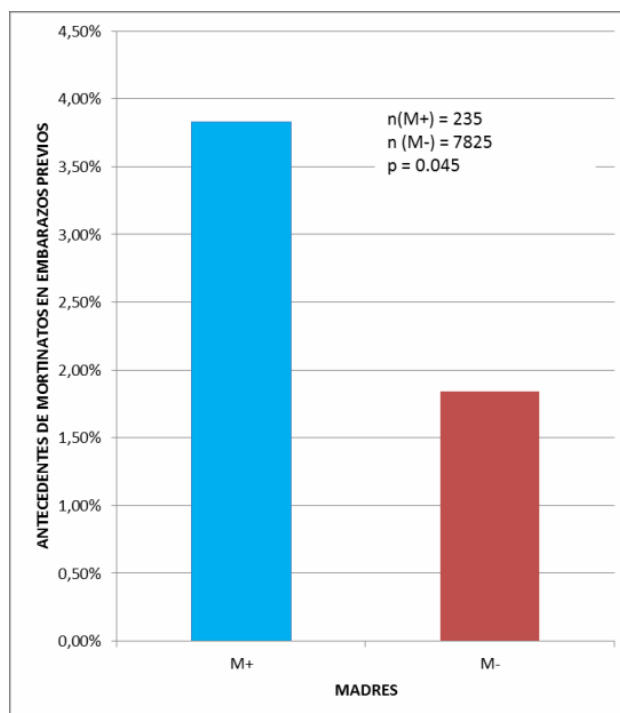


Figura 2 Frecuencia de antecedentes de mortinatos en embarazos previos Madres + vs Madres – Maternidad referencial Catamarca julio 2008- Septiembre 2012.

No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la frecuencia de prematuridad, bajo peso al nacer, apgar menor de 6 en el primer y quinto minuto, retardo del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas y aborto en embarazos previos como está indicado en la Tabla 1.



Tabla 1

*Características perinatales en recién nacidos, de madres positivas comparadas con las madres negativas Maternidad referencial de Catamarca julio 2008 – Septiembre 2012.*

Variable	Grupo Madre + n 235				Grupo Madre – n 7847				Relación Madre+/Madre-		
	N	Frec	%	IC 95%	N	Frec	%	IC 95%	OR	IC95%	P
Peso <2500gr	234	23	9.8	6.6-14	7840	670	8.55	7.9-9.1	1.16	0.75-1.80	0.48
EG<37 s	235	23	9.7	6.6-14	7825	573	7.30	6.7-7.9	1.37	0.88-2.12	0.15
Apgar 1m<6	232	11	4.7	2-8	7801	247	3.17	2.8-3.5	1.53	0.82-2.84	0.18
Apgar 5m <6	232	1	0.45	0.8-2.4	7800	33	0.42	0.30-0.59	1.01	0.13-7.48	1
RCIU	220	3	1.3	0.46-3.93	7302	55	0.75	0.58-0.98	1.82	0.56-5.86	0.24
RPM	231	28	12	8-16	7340	901	12	11.5-13	0.98	0.65-1.47	1
Aborto previo	235	50	21	16-26	7837	1407	17	17-18	1.23	0.89-1.69	0.19

EG=Edad Gestacional; RCIU=Retardo del crecimiento intrauterino; RPM= Ruptura prematura de membranas; *frec*: frecuencia

La Tabla 2 muestra que las madres con Chagas que transmitieron la enfermedad (M+ T) tenían un IMC promedio en el rango de sobrepeso, mayor que las que no transmitieron (M+ NT). La edad media materna fue mayor en el grupo de M+ T. El peso medio de los recién nacidos que fueron infectados fue mayor que en el grupo de los que nacieron sanos, estas diferencias entre los dos grupos de madres fueron significativas.

Tabla 2

*Medias de peso al nacer, edad materna e IMC materno al comienzo del embarazo Grupo de Madres +T vs grupo de Madres + NT Maternidad referencial Catamarca Julio 2008-Septiembre 2012.*

	Madres + T			Madres + NT			P
	N	Media	DS	N	Media	DS	
Peso RN	12	3577	397	230	3233.34	627.88	0.013
Edad materna	12	29,58	3.36	235	26.33	6.68	0.0079
IMC materno	8	28.46	4.09	172	24.25	5.54	0.017

IMC: índice de masa corporal, peso RN: peso del recién nacido

Al analizar las medianas inter grupos para las mismas variables se observó que el Peso de los RN, IMC materno al comienzo del embarazo y la edad materna fue mayor en el grupo de las M+ T. Como se muestran en las Figuras 3, 4, 5.

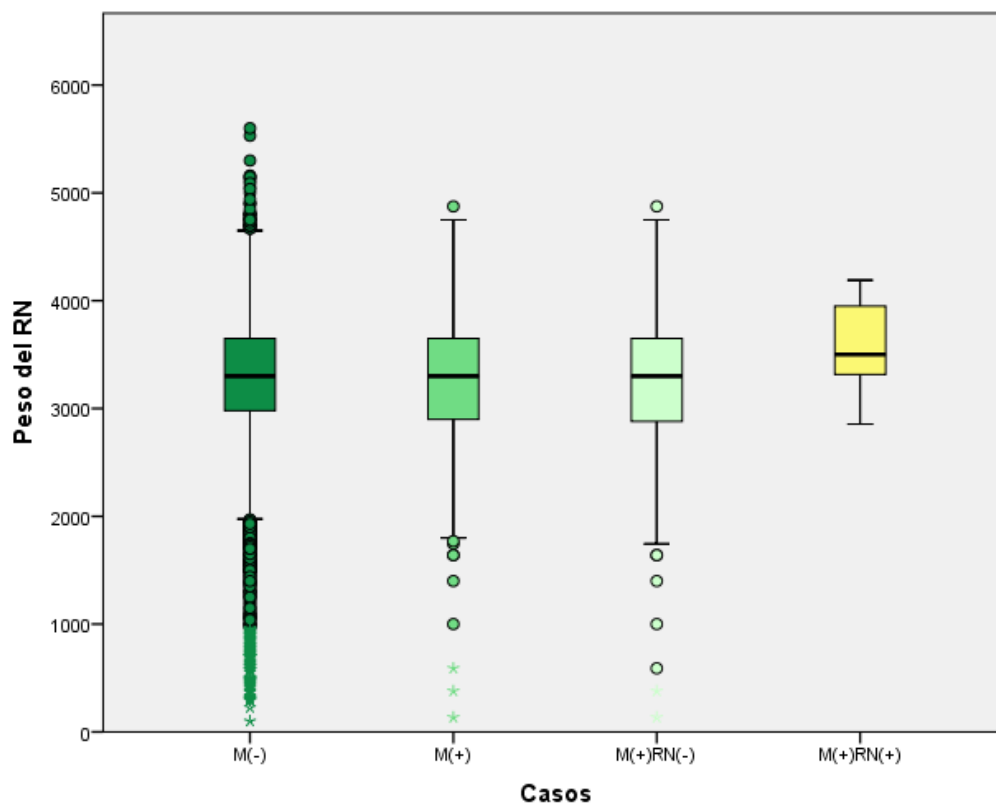


Figura 3 Distribución de Peso del RN según grupos de madres, Maternidad referencial. Catamarca, Julio 2008-Septiembre 2012

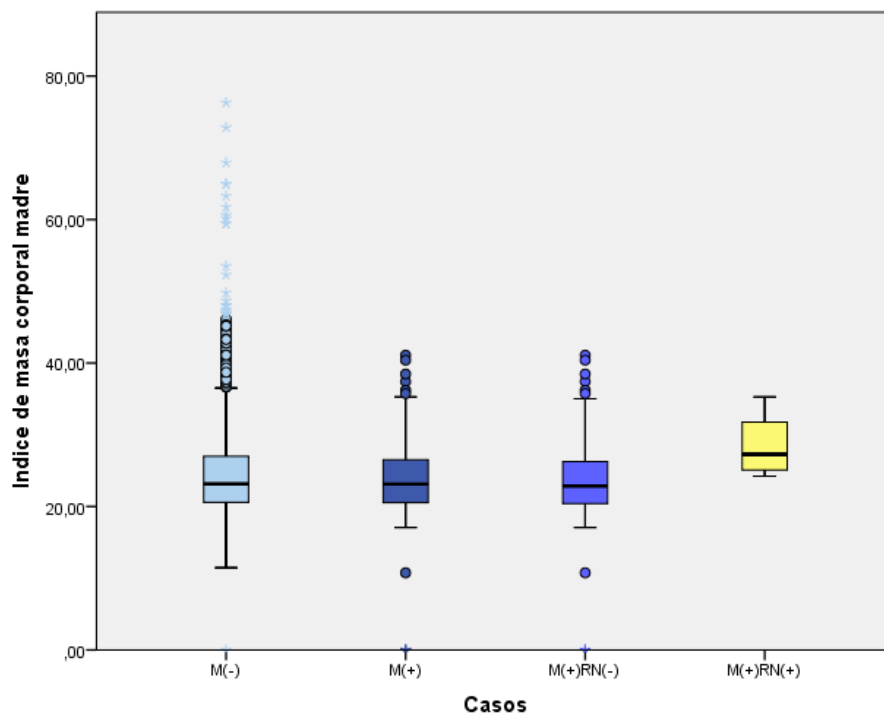


Figura 4 Distribución de IMC según grupos de madres, Maternidad referencial. Catamarca, Julio 2008-Septiembre 2012

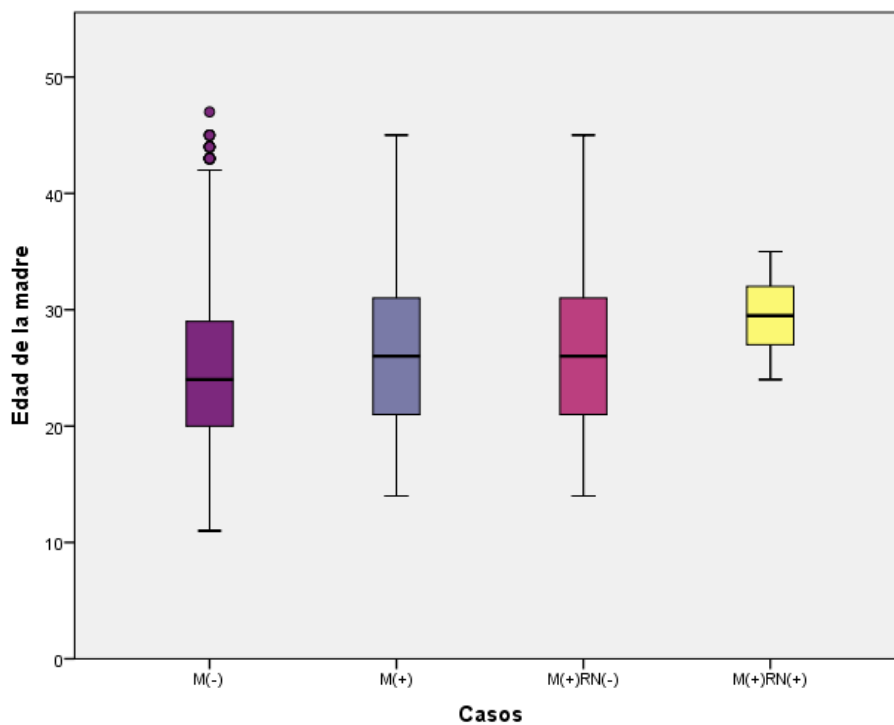


Figura 5: Distribución de Edad materna según grupos de madres, Maternidad referencial. Catamarca, Julio 2008-Septiembre 2012

Las madres con Chagas y sobrepeso u obesidad, al comienzo del embarazo, no presentaron comorbilidades asociadas a su condición como diabetes e hipertensión.

Los doce niños con diagnóstico de Chagas Congénito presentaron peso al nacer adecuado para la edad, con un valor medio de peso de  $3.577\text{g} \pm 397\text{g}$ . El 67% (IC 95 39%-86%) nació por parto natural. El 100% fue asintomático no presentando fiebre, hepatomegalia, ictericia, ni signos neurológicos ni cardiovasculares.

El 54.5% (IC 95 28%-58%) de los niños fueron diagnosticados antes de los 30 días de vida. La media de días de vida al momento del diagnóstico en este grupo fue de  $9.2\text{d} \pm 8$ . (Figura 6). En el resto de los niños se descartó Chagas vectorial (domicilio y peri domicilio libre de vector) y Chagas transfusional.

Un niño de la cohorte fue diagnosticado a los 4 años de edad en el despistaje del ingreso del nivel inicial ya que luego del seguimiento de los primeros 6 meses no concurrió a los controles ni pudo ser localizado por servicio social en el domicilio de referencia.

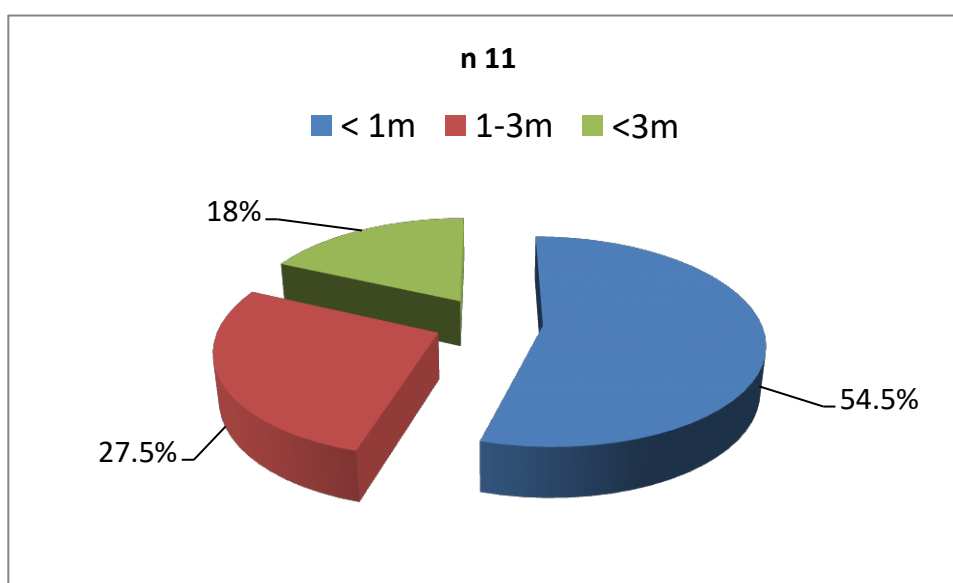


Figura 6: Edad del niño al momento del diagnóstico de Chagas Congénito, Maternidad referencial. Catamarca, Julio 2008-Septiembre 2012

Dos de los niños con Chagas congénito fueron hermanos. El intervalo entre ambos nacimientos fue de 2 años. La madre era obesa al comienzo de los dos embarazos (IMC  $33\text{kg/M}^2$  y  $35\text{Kg/M}^2$  respectivamente).

A 8/12 M+ T se les realizó estudio parasitológico: el 37.5 % presentó parasitemia positiva descartándose en ellas etapa aguda de la enfermedad.

A 46 /213 (21.6% IC95 16%-27%) de las M+ NT, se les realizó estudio parasitológico siendo este negativo.

Todos los niños con Chagas fueron tratados con Beznidazol a 5 mg/k/día dividido en dos dosis durante 60 días. Las dosis fueron fraccionadas a partir de comprimidos ya que en el momento del estudio no se contaba en el país con la forma farmacéutica jarabe. Dos niños presentaron como efecto adverso una reacción exantemática en la piel sin necesidad de suspender el tratamiento para su resolución. El 100% de los niños en tratamiento aumentaron de peso según lo esperado para su edad (media de aumento gramos día 28 g/día, rango 37 gr-12 gr). Todos los casos fueron notificados según lo previsto por el Programa Provincial de Chagas, los domicilios fueron visitados no encontrándose vector intradomicilio ni peridomicilio. Se realizó la fumigación según norma. El 92% (IC 95 65%-98%) de los niños negativizó la serología en dos controles sucesivos. Sólo un niño, cuya adherencia al tratamiento fue intermitente, en los controles postratamiento presentó par serológico positivo (HAI de 1/64 y ELISA positivo).

En la realización de este trabajo se incorporó por primera vez en la provincia las técnicas para estudio anatomopatológico de cordón umbilical y placenta para Chagas en el servicio de anatomopatología del Hospital Interzonal San Juan Baustista y la técnica de hemocultivo para *Trypanosoma cruzi* en el servicio de microbiología del Hospital Interzonal de Niños Eva Perón.

Durante el primer año se pudo realizar el estudio anatomopatológico a 37 placentas y cordones de las M+ (16%) en dos laboratorios, uno referencial de Catamarca y el otro en el Servicio del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Universidad Nacional de Córdoba a doble ciego. El 100% de las placentas y cordones estudiados fueron negativos, y sólo 3 /37 placentas presentaron signos de corioamnionitis inespecífica (Figura 7). Los dos laboratorios coincidieron en los informes. Fueron estudiados el 50% de los cordones y placentas de los niños con trasmisión congénita.

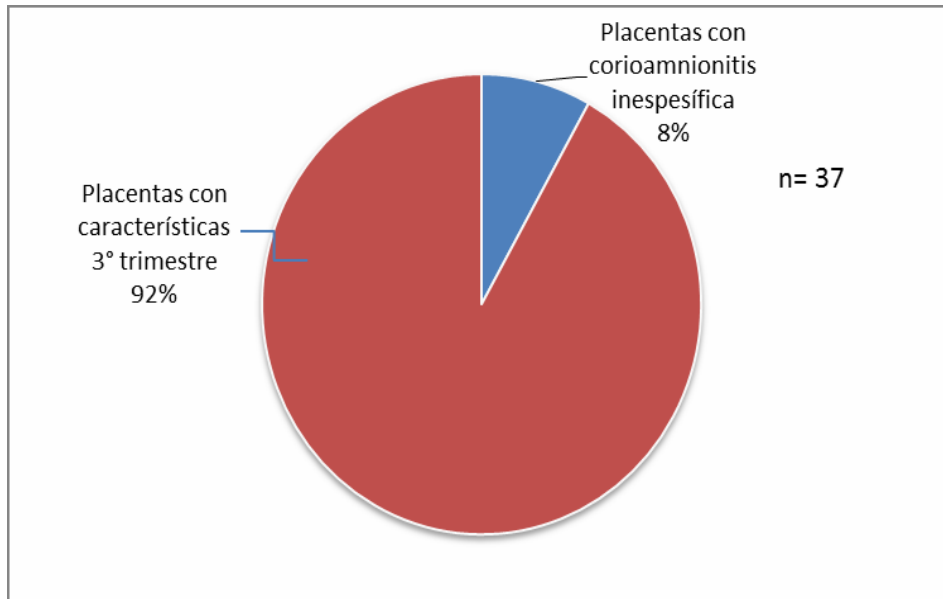


Figura 7: Resultados de Estudios anatomopatológicos de Placentas de madres positivas. Maternidad referencial. Catamarca, Julio 2008- Septiembre 2012.

Al 21% de los binomios madre hijo que ingresaron al estudio y al 50% de los binomios del grupo de niños infectados se les realizó la técnica de hemocultivo, siendo positivo solo en un caso. (Figura 8).

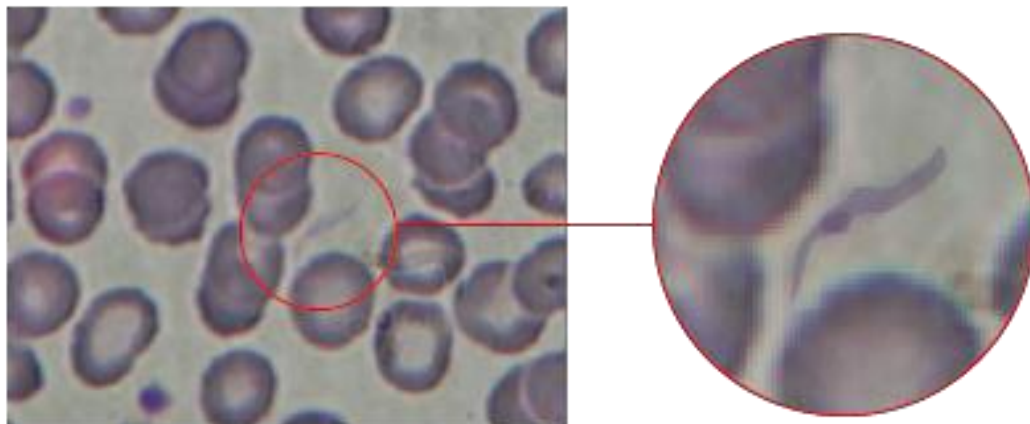


Imagen original

Imagen intervenida

Figura 8: *Tripanosoma cruzi*. Tinción de Giemsa hemocultivo positivo. Caso Maternidad referencial Catamarca julio 2008- septiembre 2012.

## **CAPÍTULO 4:**

### **DISCUSIÓN**

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una prevalencia de embarazadas con Chagas del 2.82%, encontrándose por debajo de la prevalencia nacional para el año 2012 (3.13%), y de lo referido en trabajos nacionales y latinoamericanos de los últimos 20 años (17, 30, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51). La prevalencia fue menor a las descritas en las provincias de La Rioja de 5.44%, Salta 5.72%, Santiago del Estero 9.66% y a la región del noroeste argentino de 4.2% para el año 2012. Considerándose un valor bajo para una provincia endémica como Catamarca. La prevalencia descrita en series de países de Latinoamérica para zonas rurales y urbanas tiene un rango amplio del 4% al 52%. Algunos autores relacionan esta amplitud a la relación entre la tasa de endemicidad de la región estudiada y las tasas de infestación domiciliaria (52). El índice de Infestación Intradomicilio (IID) para el *Triatoma* en Catamarca fue de 2.8% (53, 54), encontrándose la provincia dentro del grupo de alto riesgo para la transmisión vectorial (17), por ello llama la atención una prevalencia menor a la media nacional. Se debe tener en cuenta que este estudio describe la prevalencia de la Maternidad referencial correspondiendo al 30% del total de partos que se realizan en el subsector público y privado de toda la provincia.

La tasa de transmisión hallada de 5%, es un 24% mayor a la tasa nacional para el año 2013 (53), se encuentra dentro del rango esperado para áreas endémicas, entre 5% en Cochabamba, Bolivia (30); 5.7% San Pablo, Brasil (55); 5.6% La Rioja (10), 2.4% Córdoba, Argentina (9), e igual al promedio para Latinoamérica (2, 15).

Una serie comparó dos cohortes de una misma localidad, pero en períodos diferentes de tiempo, observando que la tasa de prevalencia de embarazadas con Chagas había disminuido, pero no así la de transmisión, infiriendo que las mejoras sociales y de erradicación del vector influyen en la prevalencia, pero no así en la transmisión (30).

Con respecto a la tasa de incidencia, es el doble de la media nacional para el año 2013 y cercana al valor estimado para el año 2010 por la Organización Mundial de la Salud (0.13%, 0.065% y 0,2%) respectivamente (1, 17). Llama la atención que, a nivel nacional, siendo la prevalencia de embarazada con Chagas mayor a la descrita en este trabajo, la tasa de incidencia y la tasa de transmisión sean tan bajas. Esto puede estar relacionado con el sub registro que existe a nivel nacional con respecto al Chagas congénito en todas las jurisdicciones del país, dando cuenta que aún hoy el 60% al 70% de los recién nacidos a

nivel nacional permanecen sin diagnóstico (17, 42). Es muy importante fortalecer los programas de Chagas para lograr buena captación y tratamiento de los pacientes y la mejora de los registros. Cumplir este objetivo redundará en la disminución del Chagas Congénito.

El único antecedente perinatal dónde encontramos diferencia, al comparar grupo de madres positivas transmisoras y no transmisoras vs negativas fue el antecedente de mortinatos en embarazos anteriores, determinando que las madres con Chagas presentaban 1.12 más riesgo que las madres sin Chagas. La prevalencia de antecedentes de mortinatos en embarazos anteriores en la maternidad donde se realizó el estudio para el mismo periodo de tiempo fue de 1.5%, la prevalencia en el grupo de madres positivas de nuestra serie fue 3 veces mayor a la prevalencia esperada. Se necesitan nuevos estudios para poder afirmar que este hallazgo, dónde se realice diagnóstico anatomopatológico a los mortinatos descartando otras causas. No encontramos en los últimos 10 años referencias bibliográficas sobre esta asociación en la región noroeste, existen publicaciones de estudios anatomopatológicos fetales en Brasil publicados por Bittencourt (10, 14)

Las madres no presentaron síntomas asociados a la Enfermedad de Chagas durante el embarazo. Esto se puede relacionar con la edad media materna de nuestra serie (26 años  $\pm$  6) y la evolución natural de la enfermedad, donde los síntomas comienzan luego de los 20 a 30 años del momento de la infección y solo afecta del 20 al 30% de la población con Chagas crónico. (10, 45, 56, 57).

Se puede afirmar que la infección crónica materna por Chagas no debe ser considerada factor de riesgo para el recién nacido, exista o no transmisión vertical, siendo este trabajo el único con grupo control de la región NOA. Lo observado coincide con lo descrito en primer lugar en Córdoba, y años después en otras regiones del país y Latinoamérica (9, 16, 30, 58, 59,60), refutando series descriptivas que asociaban la enfermedad de Chagas materna con riesgo de aborto, prematuridad y ruptura prematura de membranas, y retardo del crecimiento intrauterino en otras localidades (11, 12, 13, 14).

Dentro del grupo de madres positivas para Chagas, el Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de las madres positivas que transmitieron el Chagas a sus hijos fue mayor que las que no transmitieron. Estudios experimentales en roedores afirman que los adipocitos, tanto de la grasa parda como blanca, son reservorios amigables del *Trypanosoma cruzi* (2, 61, 62, 63). A su vez describen que el *Trypanosoma cruzi* presenta preferencia por ambientes ricos en lípidos, el tejido graso es preferentemente invadido en la etapa aguda de la enfermedad



siendo el mismo reservorio y fuente de parasitemias transitorias (64, 65).

La pregunta que surge de este trabajo es: ¿las mujeres con mayor tejido graso tienen más probabilidades de presentar parasitemias cíclicas durante su embarazo? ¿Al considerarse el nivel de parasitemia materna como uno de los factores relacionados con mayor riesgo de transmisión, estas madres tienen mayor probabilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos? Se necesitan nuevas investigaciones para poder responder estos interrogantes, ya que los hallazgos descriptos anteriormente fueron realizados a nivel experimental.

La edad promedio en las madres positivas que transmitieron la enfermedad fue mayor que la edad media de los otros grupos de madres, contrario a lo descrito por otros autores dónde la edad media fue menor en las madres trasmisoras, relacionando este hecho con mayor riesgo de transmisión a menor edad (2,30).

La prevalencia de parasitemia positiva en las madres que transmitieron la enfermedad fue mayor al doble de lo descrito por otros autores (1-12%) (16). Al descartar presencia del vector intradomicilio y peridomicilio en las viviendas de las madres con parasitemia positiva, permite afirmar que este hallazgo, en este grupo, no tiene relación con situaciones de reinfección durante el embarazo, situación descrita por otros autores (16), ni presencia de etapa aguda de la enfermedad.

La parasitemia positiva en el 37,5% de las madres trasmisoras reafirma la existencia de parasitemias cíclicas durante la evolución natural del Chagas sumado a la mayor frecuencia de este evento y mayor duplicación del parásito en el último trimestre del embarazo, con el consecuente mayor riesgo de trasmisión (10). En las madres positivas no trasmisoras que fueron estudiadas no se encontró parasitemia positiva.

No se encontraron malformaciones congénitas en el grupo de hijos de madres positivas, en coincidencia con lo descrito por otros autores (66).

No hubo mayor frecuencia de cesáreas en el grupo de madres infectadas (33%), siendo el valor hallado menor a la tasa de cesárea de la Maternidad de referencia donde se realizó este estudio (Tasa de cesárea de la institución promedio para los años durante los cuales se desarrolló la investigación fue del 40%).

Los 12 niños con Chagas fueron asintomáticos desde su nacimiento hasta la finalización del tratamiento coincidiendo con los estudios publicados en los últimos años, no así con lo publicado en la década de los 50 (11). La presencia de formas clínicas severas en los niños

se asocia con trastornos inmunitarios como la disminución de la respuesta mediada por las células “Natural Killer” y la incapacidad de producir Interferón gama, determinando niveles más altos de parásitos en sangre. (16) Algunos autores describe que vivir en áreas de alta densidad de vectores durante el embarazo está asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Chagas congénita más grave ya que a nivel experimental describieron la relación entre reinfecciones maternas durante el embarazo y la presentación de formas clínicas severas en el producto de la gestación. (67)

El 91% de los niños fue diagnosticado con técnica de concentración de Strout. Este método es el indicado como método de diagnóstico en los primeros meses de vida en los programas de detección (15, 16,49, 68), presenta algunas dificultades: se deben realizar varias extracciones para visualizar el parásito, ya que un resultado negativo no descarta la enfermedad; el personal debe estar entrenado en la observación directa del parásito siendo un estudio operador dependiente; los recién nacidos con resultado negativo deben ser citados nuevamente a los 10 meses para descartar enfermedad, situación que favorece la pérdida en el seguimiento de los niños. Se necesita un método específico y sensible que logre en una determinación el diagnóstico. Es un desafío seguir avanzando en la utilización de PCR u otro nuevo método para un diagnóstico rápido y certero en los primeros meses y evitar el seguimiento posterior con serología donde se pierden pacientes de ser tratados. Se sigue avanzando en la estandarización de la utilización de PCR para el diagnóstico buscando mayor especificidad evitando falsos positivos (37, 38, 39). Algunos autores aconsejan utilizar la PCR como factor predictor positivo de probable contagio y alertar al sistema de salud sobre los recién nacidos que presentan mayor riesgo de haber sido infectados, y priorizar en éstos el seguimiento (69).

La edad media, del 50 % de los niños que se diagnosticaron antes del mes de vida, al momento del diagnóstico fue menor a la descrita por otros autores, reafirmando lo importante de contar en las maternidades con Programas de despistaje de Chagas Congénito con búsqueda activa del parásito para el diagnóstico precoz (10).

Los dos niños que fueron diagnosticados luego de los 10 meses de vida resaltan la importancia del seguimiento hasta los 10 o 12 meses de vida para poder captar a los que no se les pudo realizar el diagnóstico mediante métodos parasitológicos en los primeros meses, dejando en evidencia la necesidad de contar con un método específico y sensible para que se pueda realizar el diagnóstico en el primer mes de vida. (39)

La respuesta al tratamiento de los niños fue buena: acorde a lo esperado (15, 39). El niño que realizó interrupciones durante el tiempo de tratamiento en el control inmunológico posterior no presentó par serológico negativo; coincidiendo este hallazgo con las publicaciones que afirman la no negativización de serología cuando el tratamiento es intermitente (10, 70). La presencia de efectos adversos a la medicación coincidió con lo referido en la bibliografía. No se detectó alteraciones en la progresión de peso. La alteración en la ganancia de peso descrita en otra serie se asoció con el Nifurtimox no así con Beznidazol. (16, 71, 72,73).

Como efecto secundario de este trabajo las madres que ingresaron al estudio y fueron informadas del riesgo de contagiar a sus hijos en cada embarazo concurren a la consulta en los embarazos posteriores solicitando los estudios correspondientes. Esto destaca el valor que tiene la educación de la comunidad como actor importante en el cuidado de la salud y en los programas de salud pública.

Durante este estudio, los hijos mayores de las madres que ingresaron y que no habían sido estudiados, se les realizó el par serológico para el diagnóstico y tratamiento cuando fue necesario.

Las limitaciones durante el desarrollo de esta investigación fueron las siguientes:

Solo se pudo realizar la técnica de hemocultivo durante el primer año del estudio, por no conseguirse el medio de cultivo adecuado en el laboratorio polivalente dónde se realizó.

En los últimos años de la investigación hubo dificultades en la captación de las placentas y cordones en el centro obstétrico debido a problemas gremiales.

## **Conclusiones**

La realización de este trabajo permitió conocer datos epidemiológicos sobre el Chagas congénito de la Maternidad referencial de Catamarca, no contando la Provincia hasta la fecha, con estudios similares. El comportamiento epidemiológico en la población estudiada para la tasa de transmisión fue igual al promedio estimado para la región latinoamericana.

La infección crónica materna no es factor de riesgo materno en el curso del embarazo, ni perinatal para el recién nacido

Se necesita profundizar la investigación en trabajos futuros sobre la relación del

Chagas materno y mortinatos, como así también entre sobrepeso, obesidad materna y mayor riesgo de transmisión.

Existe la necesidad de lograr un método de diagnóstico rápido como PCR buscando el kit adecuado estandarizado y accesible para el diagnóstico de Chagas congénito en el primer mes de vida.

Durante el proceso del estudio se puso en agenda el tema transmisión vertical del Chagas, se fortaleció el abordaje de estos pacientes con personal del equipo de salud capacitado y en la búsqueda de conformar una red de diagnóstico, tratamiento y seguimiento articulando acciones con el programa de pesquisa neonatal. También se concientizó a la comunidad sobre el tema. En la actualidad el programa provincial está trabajando intensamente en la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del Chagas congénito.

Por no presentar la enfermedad de Chagas congénito síntomas al nacimiento se debe fortalecer las estrategias sanitarias de despistaje en las maternidades y el seguimiento posterior hasta los 10 meses para la detección de esta enfermedad. Se debe trabajar en las zonas endémicas con la comunidad para que toda mujer con Chagas sepa que puede infectar a su hijo y solicite al sistema de salud los controles pertinentes.

A pesar de que la enfermedad de Chagas congénito se ha descrito hace más de 100 años, aún hoy existen preguntas sin respuestas. Entre ellas la del poder dilucidar el complejo mecanismo placentario y de interacción madre, feto, placenta que explique por qué el 95% de los recién nacidos de madres con Chagas no se contagian y adquirir herramientas para que el 5% que tiene riesgo de contagiarse no lo haga.

## **CAPÍTULO 5:**

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Organización Mundial de la Salud. Weekly Epidemiological Record. [En línea] WHO 2015, N° 6,90, 33-44 [Consultado octubre 2016]. Disponible en URL <http://www.who.int/wer>
2. Bern C, Martin D, Gilman R. Acute and Congenital Chagas Disease. [En línea] Advances in Parasitology, Volume 75 # 2011 Elsevier Ltd. [Consultado septiembre 2016] Disponible URL ISSN 0065-308X, DOI: 10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2
3. Organización Mundial de la Salud 63 Asamblea Mundial de Salud Punto 11.14. Resolución A 63/17 22 de abril 2010.
4. Bravo C, Herrera B. Enfermedad de Chagas Mazza, una Zoonosis de perfil dramático en la República Argentina. Ediciones Aruman 1981.
5. Ministerio de Salud de la Nación, Enfermedades infecciosas Chagas. Atención del paciente infectado con Trypanosoma cruzi. Guías para el equipo de salud 7. 2º Edición. Agosto 2012. (Res. Mist. 1337/14)
6. Basso B. Fortalecimiento de la enseñanza en Chagas. Laboratorio I. Estudios parasitológicos. [En línea] 2010 [consultado septiembre 2013] Disponible en URL [http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Diagnostico%20de%20Laboratorio%20I\\_%20Estudios%20parasitologicos.pdf](http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Diagnostico%20de%20Laboratorio%20I_%20Estudios%20parasitologicos.pdf)
7. Viotti R, Alarcón de Noya, Araujo J, Grijalva M, Guhl F, et al. Towards a Paradigm Shift in the treatment of chronic Chagas Disease. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [en línea] 2014 [consultado diciembre 2014]; 58 (2):635-639. Disponible en URL <http://aac.asm.org/content/58/2/635>.
8. Bern C. Chagas' Disease. [En línea] N Engl J Med :373:45666.2015 [Consultado 29 julio 2016] Disponible URL DOI: 10.1056/NEJMr1410150.
9. Moya P R, Basso B, Moretti E. Enfermedad de Chagas congénita en Córdoba, Argentina: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Experiencia de 30 años de seguimiento. Rev Soc Bras Med Trop; 38 (II). 2005.
10. Freilij H, Biancardi M. Enfermedad de Chagas congénito. [En línea] septiembre 2012 [consultado 10 octubre 2014] Disponible en URL <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md3/md301/freilij.htm>
11. Howard, J. La enfermedad de Chagas congénita. Colección de monografías

bilógicas. Universidad de Chile. Santiago 1962.

12. Saleme A, Yanicelli G, Iñigo L. Enfermedad de Chagas-Mazza en Tucumán. Arch Argent Pediatr; 69:162-169. 1971.

13. Bittencourt, A L. Transmisión congénita da doença de Chagas. Gaz, Med. Bahía; 67:39. 1967.

14. Bittencourt, A L. Causa de morte fetal e neonatal observadas no servicio de anatomía patológica de maernidade Tsylla Balbino. Gaz.Med. Bahía; 69:8. 1969.

15. Howard E J, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis [en línea]. BJOG 2014; 121:22-33. [Consultado febrero 2015] Disponible URL DOI: 10.1111/1471-0528.12396.www.bjog.org

16. Carlier Y, Truyens C. Maternal–fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*. In: Telleria J, Tibayrenc M editors. American Trypanosomiasis –Chagas Disease, One Hundred Years of Research. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2010. pp 539–81.

17. Spillmann C, BurroneS, Coto H. Análisis de la situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en la Argentina: avances en el control, 2012. [En línea]Rev. Argent. Salud, 4 (15), junio 2013 [consultada octubre 2014]; Disponible en URL <http://www.msal.gov.ar>

18. Moya P; Moretti, ERA. Doença de Chagas congénita. En: Pinto Dias, J, Coura JR (Eds), Clínica e terapéutica da doença de Chagas. Uma abordagem pratica para o clínico general. Editora Fiocruz, Río de Janeiro. pp. 383-410. 1997.

19. Altchek J, Binardi M, Lapeña A et al. Enfermedad de Chagas congénita, experiencia del Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutierrez”, Buenos Aires. Rev. Soc Bras Med Trop; 38:41-5. 2005.

20. Carlier Y, Sosa Estani S, Luquetti A et al. Congenital Chagas disease an update. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 110(3) 363-368 Mayo 2015

21. Ceballos A, Hernández R. Chagas’ Disease: Pregnancy and Congenital Transmission. [En Línea] Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 401864, 10 pages [Consultada septiembre 2016] Disponible enURL<http://dx.doi.org/10.1155/2014/401864>.

22. Kemmerling U, Boscoa C, Galantib N. Infection and invasion mechanisms of *Trypanosoma cruzi* in the congenital transmission of Chagas’ disease: A proposal Biol

Res 43: 307-316, 2010

23. Fretes R, Kemmerling U. Mechanism of *Trypanosoma cruzi* Placenta Invasion and Infection: The Use of Human Chorionic Villi Explants. *J Trop Med* [En línea] Volume 2012, [Consultado octubre 2016] Article ID 614820, 7 pages. Disponible URL doi:10.1155/2012/614820

24. Sartori, M.J, Lin S, Frank F M, Malchiodi, E.I, de Fabro S P. Role of placental alkaline phosphatase in the interaction between human placental trophoblast and *Trypanosoma cruzi*. *Exp Mol Pathol*; 72: 84-90. 2002.

25. Sartori MJ, Pons P, Mezzano L, Lin S, Fabro S P. *Trypanosoma cruzi* infection induces microfilament depletion in human placenta syncytiotrophoblast. *Placenta*; 24:767-771. 2003

26. Fabro S P de, Goldemberg L, Schneider N O, Calderón O. Modificaciones enzimáticas producidas por la enfermedad de Chagas en la embarazada y en el niño. *Med.*; 40 (1): 240-241. 1980.

27. Moya P R, Villagra L, Risco J. Congenital Chagas disease: anatomopathological findings in the placenta and umbilical cord. *Rev.Fac. Cienc. Med. Córdoba*; 37: 21-27. 1979

28. Moretti E y col. Estudio de transmisión materno fetal en embarazadas con enfermedad de Chagas aguda. *Medicina (Buenos Aires)*; 63:619-620. 2003.

29. Carlier Y. Factors and mechanisms involved in the transmission and development of congenital infection with *Trypanosoma cruzi*. *Rev. soc. Bras. Med Trop.*; 38(2): 105-107. 2005.

30. Torrico F, Alonso Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico M. C, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity and mortality of congenital infected and mortality congenital infected and non- infected newborns in Bolivia. *AMJ. Trop, Med Hyg*; 70: 201-209. 2009.

31. Norman F, López Vélez R. Chagas Disease and Breastfeeding. *Emerging Infectious Diseases* [En línea] Octubre 2013 [consultado diciembre 2014]; 19 (10). Disponible URL <http://www.cdc.gov/eid>.

32. Organización Mundial de la Salud. Control of Chagas Disease. Report of a WHO Expert Committee; Cap 6.2.4 p 33. Ginebra 1991

33. Medina-Lopes MD, Macedo V. *Trypanosoma cruzi* no colostro humano. *Rev Soc*

Bras Med Trop.; 16: 170. 1983.

34. Moya P R, Moretti E, Paolasso R, Basso B, Blanco S, Sanmaratino C, et al. Neonatal Chagas disease: laboratory diagnosis during the first year of life. *Medicina (Buenos Aires)*; 49:595-599. 1989.

35. Basso B, Moretti E. Detección del *Tripanosoma cruzi* por hemocultivo en paciente con enfermedad de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 44:41-47. 1984

36. Paolasso R, Basso B. Hemocultivo en la enfermedad de Chagas-Mazza neonatal. *Prensa Med. Argent.*; 66:594. 1979.

37. Carlier Y, Torrico F, Sosa Estani S; Russomando G, Luquetti A et al. Congenital Chagas Disease: Recommendation for diagnosis, Treatment and Control of Newborns, silings and pregnatwomen. *PloSNegl. Trop Dis* 5(10):e1250. [En línea] 2011 [consultada diciembre 2014]. Disponible en URL doi: 10.1371/journal.pntd.0001250.

38. Cura CI, Duffy T, Lucero RH, Bisio M, Péneau J, Jimenez-Coello M, et al. (2015) Multiplex Real-Time PCR Assay Using TaqMan Probes for the Identification of *Trypanosoma cruzi* DTUs in Biological and Clinical Samples. *PLoS Negl Trop Dis* 9(5): e0003765. [En línea] 2015. [Consultada septiembre 2015] Disponible en URL doi:10.1371/journal.pntd.0003765

39. Wagner N, Jackson Y, Chappuis F et al. Screening and Management of Children at Risk for Chagas Disease in Nonendemic Areas. [ En línea] *Pediatr Infect Dis J* • 35, (3), 2016 [Consultada septiembre 2016] Disponible URL [www.pidj.com](http://www.pidj.com)

40. Altchek J, Biancardi M, Conca Oreno M; Torres N, Freilij H. Eficacia del Tratamiento Etiológico con Nifurtimoxen 86 casos de Chagas congénito. VI Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. 25 al 28 Octubre. Huerta Grande Córdoba. *Medicina (Buenos Aires)* 60 (III). 2000.

41. Altchek J. La enfermedad de Chagas a 100 años de su descubrimiento *Arch Argent Pediatr*; 108(1):4-7 /4. 2010

42. Chuit, R., Segura, E.L. Results of control of Chagas disease in Argentina. *Rev.Fed. Arg. Cardiol.* 41 (3), 151–155.2012.

43. Mónaco A, Casale R, Ferreiros J, Lorea M. Guía procedimientos en obstetricia-basados en evidencias. Santiago del Estero Editorial Lucrecia , 72,2004.

44. Sistema Informático Perinatal. Montevideo, Uruguay: Centro Latinoamericano de Perinatología, World Health Organization, Panamerican Health Organization [ En línea]



[Consultado Octubre 15, 2013]. Disponible: <http://www.paho.org/clap/index.php>.

45. Bittencourt A L, Mota E, Ribeiro F R, Fernandez L G, de Almeida P R, Sherlock L, et al. Incidence of congenital Chagas' disease in Bahia Brazil. *J. Trop. Pediatr*; 31,242-248. 1985.
46. Blanco S B, Segura E L, Cura EN, Chuit R, Tulian L, Flores I, et al. 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. 2000.
47. Freilij H, Altchek J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin.Infect. Dis.*; 21: 551-555. 1995.
48. Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez de G I. Implementation and evaluation of a locally sustainable system of prenatal diagnosis to detect cases of congenital Chagas disease in endemic areas of Paraguay. *Rev. Soc. Bras. Med Trop*; 38 (2): 49-54. 2005.
49. Apt.W, Zulantay L, Solari A, Ortiz S, Oddo D, Corral G et al. Vertical transmission and *Tripanosoma cruzi* in the province of Choaga, IV Región, Chile. Preliminary report (2005-2008) *Biol. Res* [in press]. 2010.
50. Sosa- Estani S, Dri L, Touris C, Ablade S, Dell'arciprete A, Braunstein, J. Transmisión vectorial y congénita de *Trypanosma cruzi* en Las Lomitas, Formosa. *Medicina (Buenos Aires)*; 69: 424-430. 2009
51. Zaindemberg, M. Chagas congénito en la Ciudad de Salta, Argentina. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*; 32: 689-695. 1999.
52. Carlier Y, Torrico F. Infección Congénita por *Tripanosma cruzi*: desde los mecanismos de transmisión a estrategias de diagnóstico y control. *Rev. Soc. Bras Med. Trop*; 6: 767-771. 2003.
53. Ministerio de Salud Provincial de Catamarca, Dirección de control de enfermedades transmitidas por vectores, Programa Provincia de Chagas. Informe 2013.
54. Ministerio de Salud, Programa de Control de enfermedades transmitidas por vectores, Programa Nacional de Chagas SIVILA-SNVS, año 2012
55. Nisida, I V, Amato N V, Braz L M, Durate M I, Umezawa E S. A survey of Congenital Chagas' disease, carried out at three health institutions in Sao Paulo City, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*; 41:305-311. 1999.
56. Gonzalez Cappa S, Segura E. Enfermedad de Chagas. *Adel.Microbiol. Enf.Infecc.*;

1: 51. 1982.

57. Freilij H, Altcheh J. Chagas congénito. En storino R, Milei J (eds) Enfermedad de chagas. Ed. Buenos Aires, Mosby Doyma.; pp 267-78. 1994.

58. Lugones H, Ledesma O. Enfermedad de Chagas en la embarazada y Chagas congénito. [En línea] Buenos Aires, 1979 [Consultado abril 2009] Disponible URL <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/tl297/tl297>

59. Votta R, Marchese C, Sousa Martinez F, Lautrec L, Gonzalez C, et al. La enfermedad de Chagas en la embarazada y el recién nacido. Rev Soc Arg Ginec Obst (Buenos Aires); 53:56. 1974.

60. Torrico F, Castro M, Solano M, Rodriguez P, Cruz Torrico M, Truyens C, Carlier Y. Efectos de la infección materna por Trypanosoma cruzi en el desarrollo del embarazo y del recién nacido. Rev Soc Bras Med Trop 38:73-76. 2005

61. Matos Ferreira A, Segattoc M, Menezesb Z et al. Evidence for Trypanosoma cruzi in adipose tissue in human chronic Chagas disease. Microbes Infect. 13(12-13): 1002–1005. 2011.

62. Burke S, Nagajyothib F, Thia M et al. Adipocytes in both brown and white adipose tissue of adult mice are functionally connected via gap junctions: implications for Chagas disease. Microbes Infect.; 16(11): 893–901. 2014

63. Nagajyothi F, Desruisseaux M, Weiss L et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic síndrome. Mem Inst Oswaldo Cruz; 104(1): 7. 2009.

64. Herrera L, Morocoima A, Aguilar C et al. Trypanosoma cruzi: parasitismo del tejido conectivo adiposo. Revista Científica [En línea] 2005, XV (junio): [Fecha de consulta: 25 de noviembre 2017] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=95915304> ISSN 0798-2259.

65. Tanwitz H, Jelicks L, Machado F et al. Tejido adiposo, diabetes y enfermedad de Chagas. [En línea] 2013 enero: [Fecha de consulta: 25 de noviembre 2017] Disponible Adv Parasitol. 2011; 76: 235–250. doi:10.1016/B978-0-12-385895-5.00010-4.

66. Moya P, Basso B, Moretti E. Enfermedad de Chagas congénita: Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Estado actual y perspectivas [en línea] 2010. [Consultado febrero 2015]. Disponible en URL [http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Enfermedad%20de%20Chagas%20congenita\(3\).pdf](http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Enfermedad%20de%20Chagas%20congenita(3).pdf)

67. Carilier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Tropica* 151:103-115. 2015
68. Moretti E. Fortalecimiento de la enseñanza en Chagas. Laboratorio II. Estudios inmunoserológicos [En línea] 2010 [consultado septiembre 2013] Disponible en URL [http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Diagnostico%20de%20Laboratorio%20I\\_%20Estudios%20parasitologicos.pdf](http://blogs.unc.edu.ar/chagas/wpcontent/uploads/Diagnostico%20de%20Laboratorio%20I_%20Estudios%20parasitologicos.pdf)
69. Velázquez E, Rivero R, De Rissio A et al. Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Acta Tropica* 137 : 195–200.2014
70. Moretti E. Aportes del Laboratorio a la Enfermedad de Chagas: cuando la expectativa excede a la evidencia. [En línea] 2011[Consultado agosto 2014] Disponible en URL <http://www.fac.org.ar/7cvc/llave/c037/morettie.pdf>
71. Moya P R, Trombotto G T. Chagas' disease: clastogenic effect of nifurtimox and beznidazol in children. *Medicina (Buenos Aires)*; 48, 487-491. 1988.
72. Moya P R, Paolaso R D, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Basso B, et al. Treatment of Chagas' disease with nifurtimox during the first months of life. *Medicina (Buenos Aires)*; 45: 553-558. 1985.
73. Altcheh J, Moscatelli G, et al. Adverse events after de us of beznidazol in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics Publish* [En línea] 2010[Consultado agosto 2014] DOI: 101542/peds2010-1172.