UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANÚS
Departamento de Salud Comunitaria

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA, GESTIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
14ª COHORTE / 2011-2013

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MAGISTER

TÍTULO

**Análisis sobre la asociación de
factores biológicos y sociodemográficos y
la transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi***

TESISTA

Bioquímica Emmaría Danesi

DIRECTOR

Dr. Sergio Sosa-Estani

FECHA DE ENTREGA

Julio de 2016

Lanús, Argentina

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA, GESTIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
14ª COHORTE / 2011-2013**

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE MAGISTER

TÍTULO

**Análisis sobre la asociación de
factores biológicos y sociodemográficos y
la transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi***

TESISTA

Bioquímica Emmaría Danesi

DIRECTOR

Dr. Sergio Sosa-Estani

INTEGRANTES DEL JURADO

Dra. Mariana Sanmartino

Dra. Lucía Romero

Dr. Marcio Alazraqui

FECHA DE APROBACIÓN

22/12/2017

CALIFICACIÓN

9 (nueve), distinguido

A Laura, y a todas las mujeres con Chagas que
como ella sufren o sufrieron la angustia
de la posibilidad y la realidad de la transmisión del *T. cruzi* a sus hijos.

A todos los equipos de salud
que trabajan para diagnosticar y atender oportunamente
a las madres con Chagas y sus hijos.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a mi Director Sergio, por los conocimientos y experiencias transmitidas en este proceso de realización de la tesis, por su trato, atención y confianza en mi trabajo. Igualmente agradecer a mis compañeros del CeNDIE e INP, que en la tarea cotidiana me enriquecen con sus visiones y saberes. Quiero agradecer y reconocer al Departamento de Diagnóstico del INP el generoso y fundamental aporte de las bases de datos para el análisis llevado a cabo en este trabajo de tesis, y destacar la labor cotidiana de Daniela Oliveto en la confección de estas bases.

Deseo agradecer también a mi familia y amigos que acompañaron en el transcurso de esta maestría y dieron su aliento especialmente en los momentos de dificultad. En particular deseo tener presentes en este momento a mis compañeras y amigas que conocí en este curso y trabajo: Olenka, Carolina, Josefina, Julieta, Natalia y Juan.

A todos ellos y a Dios gracias por darme la posibilidad de ganar en experiencias, conocimientos y oportunidades de trabajar en y para la salud pública de nuestra querida Argentina.

RESUMEN

La transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi* es actualmente la principal vía de generación de nuevos casos de Chagas en Argentina, que se estiman alrededor de los 1.000/año. El objetivo principal de este trabajo fue analizar variables biológicas y sociodemográficas de niños y sus madres para establecer su posible asociación a la transmisión congénita de *T. cruzi*. Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva con 3.689 registros clínicos de niños y sus madres de tres centros de referencia. De los casos incluidos 35% no contaban con el diagnóstico de Chagas congénito por lo cual no pudieron ser considerados en el análisis principal. Se analizaron datos de 2.120 niños y sus madres, residentes en zonas urbanas de Argentina (CABA, provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Salta) entre 1989 y 2016. La tasa de transmisión congénita global fue de 9,1%. Las madres habían nacido en Argentina (60,2%), Bolivia (29,1%) y Paraguay (10,3%). Mostraron un nivel educativo por debajo de la media nacional, ocupación mayoritaria como de amas de casa (66,6%) y principalmente acceso al sistema de salud público (62,7%). La edad materna al parto fue $28,9 \pm 6,6$ años, similar respecto la media nacional y entre grupos de madres con hijos infectados y no infectados. No se encontraron diferencias significativas entre grupos con y sin transmisión congénita en las variables de edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto, número de hijo y sexo del bebé. Se observó diferencia significativa en la tasa de transmisión congénita considerando país de nacimiento (10,8% Argentina, 7,1% Bolivia, 5,0% Paraguay; $p=0,003$) y riesgo vectorial de lugar de nacimiento (11,1% riesgo bajo-nulo, 8,3% riesgo medio-alto; $p=0,033$). Las variables de antecedentes familiares también mostraron una asociación significativa, habiendo un 67,7% de niños infectados que tienen otro hermano infectado congénitamente y un 64,9% abuela materna infectada por *T. cruzi*. Las asociaciones encontradas estarían mostrando una dinámica de transmisión congénita diferente en el ámbito urbano, con la presentación de “fenómenos de cluster”, que implica una mayor probabilidad de transmisión en grupos familiares donde ya hubo un antecedente de infección congénita. Las observaciones acá expuestas son un aporte nuevo y relevante, que por las limitaciones de los datos requieren nuevas observaciones para su mejor comprensión y traslación a estrategias de salud pública en el control del Chagas congénito.

PALABRAS CLAVE: Chagas congénito; urbanización del Chagas; *Trypanosoma cruzi*; salud pública.

ABSTRACT

Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is nowadays the main way of generation of new cases of Chagas, which in Argentina is estimated around 1000 cases/year. The main objective of this work was to study biological and socio-demographic features of children and their infected mothers, and analyse their association to occurrence of congenital transmission of *T. cruzi*. It was performed an observational study of historical cohorts, with 3689 medical records of pairs from children and their mother from three reference centers. From these cases 35% could not be considered for main analysis as they didn't have diagnosis for congenital Chagas in the child. Two thousands one hundred and twenty (2120) children and their mother living at urban areas of Argentina (CABA, province of Buenos Aires, Santa Fe and Salta) during 1989 and 2015 were studied. Mothers had been born in Argentina (60.2%), Bolivia (29.1%) and Paraguay (10.3%). Mothers had a lower educational level than women of general population, their main occupation was as household (66.6%), and access to healthcare was mainly in public services (62.7%). Maternal age at labour was 28.9 ± 6.6 years in average, similar to the national mean and between groups with and without congenital infection. No significant differences were found in the gestational age, weight at birth, way of labour, number of birth and sex of the baby between groups of infected and non infected children. It was observed that the transmission rate was significantly different considering the mother's country of birth (10.8% Argentina, 7.1% Bolivia, 5.0% Paraguay; $p=0.003$) and vectorial risk of area of origin (11.1% low-non vectorial risk, 8.3% medium-high vectorial risk; $p=0.033$). The variables for family precedents also showed association to the frequency of congenital transmission, so that 67.7% of infected children had at least one congenitally infected brother and 64.9% maternal grandmother infected by *T. cruzi*. The associations found may be showing a particular urban dynamic for congenital transmission, with "cluster phenomena" implying higher probability for transmission in family groups that already have a precedent for congenital infection. Observations presented in this work are a new and relevant contribution in Chagas study, that due to limitations of data require new observations for better comprehension and translation into public health strategies for control of congenital Chagas.

KEYWORDS: Congenital Chagas; Chagas urbanization; *Trypanosoma cruzi*; public health.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida del <i>Trypanosoma cruzi</i>	15
Figura 2. Esquema del procedimiento general.....	54
Figura 3. Distribución de año de nacimiento de madres e hijos.....	59
Figura 4. Edad materna al momento del parto, por país de nacimiento de madre y transmisión congénita de <i>T. cruzi</i> en hijos.	62
Figura 5. Edad materna al momento del parto, por riesgo vectorial de región de nacimiento de madre y transmisión congénita de <i>T. cruzi</i> en hijos.....	62
Figura 6. Frecuencias de edad al parto de mujeres que tuvieron hijos no infectados e infectados congénitamente.....	64
Figura 7. Peso al nacer de niños infectados y no infectados congénitamente según edad gestacional.....	65
Figura 8. Año de nacimiento de las madres según nivel de instrucción y estado de infección de hijos.	70

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Variables de estudio.....	51
Tabla 2. Variables de origen geográfico.....	60
Tabla 3. Análisis bivariado de transmisión congénita de <i>T. cruzi</i> y variables de origen geográfico.....	63
Tabla 4. Variables biológicas al parto y de antecedentes familiares.....	64
Tabla 5. Análisis bivariado de transmisión congénita de <i>T. cruzi</i> y variables biológicas al parto y de antecedentes familiares.....	66
Tabla 6. Variables sociales.....	68
Tabla 7. Análisis bivariado de transmisión congénita de <i>T. cruzi</i> y variables sociales.....	71
Tabla 8. Variables de origen geográfico en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.....	73
Tabla 9. Variables biológicas y antecedentes familiares en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.....	74
Tabla 10. Variables sociales en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.....	75

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

Ac	Anticuerpos
ADN	Acido desoxiribonucleico
BID	Banco Interamericano de Desarrollo
CIEN	Centro de Investigación de Endemias Nacionales
CeNDIE	Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemoepidemias
ELISA	Ensayo inmunoenzimático
HAI	Hemoaglutinación indirecta
HC	Historia clínica
IFI	Inmunofluorecencia indirecta
INP	Instituto Nacional de Parasitología
NºID	Número de identificación
OMS	Organización Mundial de la Salud (WHO, World Health Organization)
OPS	Organización Panamericana de la Salud (PAHO, Pan-American Health Organization)
PNCh	Programa Nacional de Chagas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
<i>T. infestans</i>	<i>Triatoma infestans</i>
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>

CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Propósito.....	12
1.2 Problema/Pregunta	12
1.3 Palabras claves	12
1.4 Justificación	12
2. ESTADO DEL ARTE	14
2.1 Descripción General de la infección-enfermedad	14
2.2 Diagnóstico.....	17
2.3 Tratamiento.....	18
2.4 Epidemiología.....	21
2.5 Aspectos sociales	25
2.6 La transmisión congénita del <i>T. cruzi</i>	27
2.7 Estrategias de control de la transmisión congénita	30
2.8 ¿Existen factores que representan un mayor riesgo de transmisión congénita del <i>T. cruzi</i> ?	33
3. MARCO TEÓRICO	40
3.1 Epidemiología, teorías y conceptos	40
3.2 Definiciones teóricas	42
4. PLANTEO DEL ESTUDIO.....	46
4.1 Hipótesis	46
4.2 Objetivo General.....	46
4.3 Objetivos Específicos	46
5. METODOLOGÍA.....	47
5.1 Definiciones metodológicas	47
5.2 Criterios de inclusión-exclusión	49

5.3	Variables del estudio	50
5.4	Procedimientos de recolección y manejo de datos	53
5.5	Análisis de los datos.....	55
5.6	Limitaciones	56
5.7	Aspectos éticos.....	58
6.	RESULTADOS	59
6.1	Descripción general.....	59
6.2	Variables sobre origen geográfico	59
6.3	Variables sobre historia obstétrica.....	63
6.4	Variables sobre antecedentes familiares	66
6.5	Variables sobre aspectos sociales.....	68
6.6	Sub-análisis de la población sin diagnóstico de Chagas congénito...	72
7.	DISCUSIÓN.....	76
8.	CONCLUSIONES.....	90
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
	APÉNDICES	101
	APÉNDICE A. Categorización de riesgo vectorial	102

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del *T. cruzi**. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Propósito

Estudiar características biológicas, demográficas y sociales de mujeres infectadas por el *Trypanosoma cruzi*, y su asociación a la transmisión congénita del parásito. La identificación de factores que impliquen un mayor riesgo de transmisión congénita podrían funcionar como alerta para el equipo de salud y contribuir a un mejor abordaje del seguimiento y atención de la madre y su hijo.

1.2 Problema/Pregunta

¿Existen factores biológicos o sociodemográficos asociados a la transmisión congénita del *T. cruzi*?

1.3 Palabras Claves

Chagas congénito, salud pública.

1.4 Justificación

La enfermedad de Chagas es una de las principales endemias de Argentina, de alto impacto en Salud Pública, y que afecta mayormente a poblaciones de bajos recursos. Dentro de la prevención primaria de la enfermedad de Chagas hay herramientas para el control de la transmisión por vectores, por transfusiones de sangre o transplante de órganos, no así para la interrupción de la infección congénita. Con el control progresivo de las formas de transmisión vectorial y transfusional, la vía de transmisión congénita es la que actualmente genera la mayor cantidad de nuevos casos de infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), y que además ha dado lugar a la urbanización de la infección y su extensión a regiones no endémicas debido a las migraciones de población. De este modo, la atención de la problemática de la transmisión congénita es clave en la lucha por la interrupción del ciclo de transmisión del *T. cruzi* y la erradicación del Chagas como problema de salud pública.

El tratamiento específico contra la infección por *T. cruzi* se administra con el objetivo de eliminar el parásito de individuos infectados, y así disminuir la probabilidad de

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

desarrollar la enfermedad de Chagas y cortar la cadena de transmisión del parásito. Se ha demostrado la eficacia de la terapia tripanocida con nifurtimox o benznidazol en los casos de infección aguda por *T. cruzi* y en pacientes con infección crónica temprana hasta los 18 años de edad. En infectados crónicos adultos la indicación del tratamiento antiparasitario es iniciada con menor nivel de evidencia a la fecha y se encuentra contraindicado durante el embarazo. De este modo, no existe una medida preventiva o profiláctica para la transmisión congénita y en el niño recién nacido solo puede esperarse hasta confirmar el diagnóstico para indicarle el tratamiento si corresponde. Debido a las dificultades diagnósticas, la mayoría de los niños con infección congénita no son captados tempranamente, por lo que se pierde la oportunidad de tratarlos y progresan a la infección crónica de adultos.

Diversos investigadores y profesionales de la salud han realizado observaciones que ponen en evidencia la asociación de factores maternos a la mayor o menor tasa de transmisión congénita, mediando o no explicaciones de los mecanismos que operan en el evento (Bittencourt 1992; Schenone *et al.*, 2001; Torrico *et al.*, 2004; Hermann *et al.*, 2004; Sanchez-Negrette, Mora & Basombrio, 2005; Brutus *et al.*, 2010). Estas observaciones han sido limitadas por estar realizadas en series de pacientes acotadas o de forma aislada. Dadas estas circunstancias es que no se ha logrado la consolidación de evidencias para la discusión y/o conclusión sobre el rol de determinadas características maternas y otros factores sociodemográficos en el evento de transmisión congénita, y su consideración en las conductas de atención de la madre infectada y su hijo.

En este trabajo se realizará una observación retrospectiva sobre factores ya considerados en la bibliografía, para analizar su asociación a la transmisión congénita y su rol como potenciales factores de riesgo, que podrían alertar al equipo de salud y dar lugar a un seguimiento más activo y cercano del niño en el período que comprende el diagnóstico de Chagas congénito. Esto permitirá en última instancia captar a niños infectados congénitamente para administrar el tratamiento tripanocida en el período que este tiene mayor eficacia y menos efectos adversos. En términos más globales la captación oportuna del niño infectado es evitar futuros casos de patología chagásica, contribuir al corte del ciclo de transmisión y finalmente erradicar el Chagas como problema de salud pública.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Descripción General de la infección-enfermedad

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), y la infección es transmitida por cinco vías: i) vía vectorial, a través de insectos triatominos (comúnmente conocido como “vinchuca” en Argentina), ii) a través de transfusiones con sangre contaminada, trasplante de órganos o tejidos, iii) por vía transplacentaria (infección congénita), iv) vía oral, por consumo de alimentos contaminados, y v) accidentes de laboratorio (Coura, 2007; Ministerio de Salud, 2010a). La principal vía de infección es la vectorial y debido a la presencia natural del vector, la enfermedad de Chagas es endémica en 21 países de América Latina, principalmente en zonas rurales (Spillmann, Burrone & Coto, 2013). Sin embargo, debido a la vía de transmisión congénita y las migraciones a las ciudades y a países de otros continentes, su presentación se ha urbanizado notablemente (Briceño León, 2007).

El vector presente en Argentina es *Triatoma infestans* el cual es un artrópodo que se alimenta de sangre de humanos u otros mamíferos. En el momento de la picadura defeca, expulsando al parásito en su forma de tripomastigote metacíclico, con capacidad infectiva a través de la herida por la picadura (Coura, 2007). Habiendo penetrado la piel, *T. cruzi* infecta células y pasa a la forma amastigote. En este estadio se reproduce intracelularmente creando “nidos de amastigotes” principalmente en los tejidos cardíaco, digestivo y nervioso. Estos nidos de amastigotes eclosionan y liberan al torrente sanguíneo formas tripomastigotes que circulan e infectan nuevas células. En caso de que la persona es nuevamente picada por un triatomino, este succiona sangre con el parásito, que reinicia su ciclo a través de aparato digestivo del vector. En el triatomino el *T. cruzi* pasa de su forma tripomastigote a epimastigote, y posteriormente a tripomastigote metacíclico. En las mujeres en embarazadas, el parásito circulante puede infectar la placenta y posteriormente pasar al feto. Se discute todavía si la transmisión al feto implica necesariamente la infección a la placenta o puede ocurrir por el flujo sanguíneo madre-hijo.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Figura 1. Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*.

Fuente: Adaptación de figura del CDC.

Luego de producirse la infección por cualquiera de las vías mencionadas, comienza la fase aguda, a menudo asintomática o con escasos síntomas o síntomas inespecíficos (fiebre, dolores articulares, adenopatías, debilitamiento general, esplenomegalia), lo cual dificulta su detección en esta etapa temprana. Pasados los seis meses de la infección, la gran mayoría de las personas ingresan al período crónico "indeterminado" o sin patología demostrable y permanecerán en este estado durante toda su vida (Coura, 2007; Ministerio de Salud, 2010a). Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes, después de 10 a 20 años, presentarán evidencia clínica de la enfermedad con distintos grados de compromiso cardíaco y/o trastornos del aparato digestivo.

Los pacientes con cardiopatía chagásica presentan los síntomas de una insuficiencia cardíaca izquierda o global, taquiarritmias ventriculares o auriculares y tromboembolismos. En la ecografía de tórax puede evidenciarse cardiomegalia y en el

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

electrocardiograma se consideran alteraciones características el bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo en menores de 50 años, extrasístoles ventriculares frecuentes, bloqueo aurículo-ventricular completo o de 2° grado, y áreas de inactivación eléctrica sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Estas alteraciones implican una notable disminución de la salud general e incapacidad de personas en edades laboralmente activas. Con el paso del tiempo los trastornos devienen en la muerte del paciente por la insuficiencia cardíaca.

Los mecanismos patogénicos de la cardiopatía chagásica no están aún del todo dilucidados, pero se postulan cuatro vías de desarrollo de la patología, que bien pueden ser simultáneos y concomitantes (Marin-Neto *et al.*, 2007; Maya *et al.*, 2010):

- Disautonomía cardíaca: se ha observado una importante denervación en las paredes del corazón que llevan a disfunciones autonómicas, y pueden constatarse incluso en pacientes que todavía no han desarrollado alteraciones en la funcionalidad ventricular. La denervación es principalmente respecto al sistema parasimpático, y se explicaría por tres mecanismos: i) parasitismo en las mismas neuronas con su consecuente destrucción, ii) inflamación periganglionar producto del parasitismo, y iii) reacción autoinmune contra receptores miocárdicos adrenérgicos y colinérgicos que disparan alteraciones fisiológicas, enzimáticas y moleculares, y provocan por lo tanto la desensibilización y desregulación del tejido miocárdico. Estos mecanismos se desarrollarían principalmente durante el período agudo de la infección.
- Alteraciones microvasculares: las formas tripomastigote de *T. cruzi* producen neurominidasa, una enzima que remueve el ácido siálico de la superficie endotelial, provocando daño vascular, agregación plaquetaria y trombosis a nivel microvascular. Esto se condice con los hallazgos de zonas de necrosis y fibrosis intersticial reparativa en las paredes del miocardio, producto del fallo en la perfusión y alteraciones isquémicas.
- Agresión por la presencia del parásito: el *T. cruzi*, según los linajes, tiene tropismo por los tejidos cardíaco, digestivo y esofágico. En la fase crónica la parasitemia (presencia del parásito en sangre) es muy baja o indetectable; sin embargo mediante técnicas moleculares puede detectarse la presencia de antígenos y material genético específico en los sitios de inflamación y daño tisular del miocardio, tanto en pacientes con cardiopatía chagásica como asintomáticos. Esta persistencia de la presencia del *T. cruzi*

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del *T. cruzi**. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

en los tejidos implicaría una quiescencia y reproducción activa en momentos más favorables, como de inmunosupresión por embarazo o infecciones virales como de VIH. A su vez, esto constituiría la continuidad del estímulo inmunogénico e inflamatorio que lleva a las diferentes formas de daño del miocardio.

- Daño autoinmune: la respuesta inmune ante la infección de *T. cruzi* logra inicialmente un estado de control pero no llega a lograr la eliminación del parásito. La respuesta inmune celular está a cargo de macrófagos y células dendríticas que endocitan al parásito y generan una serie de citoquinas, principalmente IL-12 y IFN- γ , que producen la migración y respuesta inflamatoria en los tejidos infectados, y a su vez disparan la respuesta inmune humoral con la generación de anticuerpos (Ac). Los Ac están dirigidos contra antígenos específicos del parásito, como la proteína B13, que comparten características estructurales de moléculas del tejido humano. Se han identificado una serie de moléculas para las que se generan Ac de reactividad cruzada o auto-Ac, como las cadenas pesadas de miosina cardíaca, los receptores β_1 -adrenérgicos y M_2 -muscarínicos colinérgicos. Estos auto-Ac se han encontrado en el suero de 80% de pacientes que desarrollan alteraciones cardíacas. A su vez, también se ha constatado que en los pacientes con cardiopatía tendrían una respuesta inmune mediada por Th1 más exacerbada que en aquellos que no desarrollan patología chagásica.

2.2 Diagnóstico

La infección por *T. cruzi* puede ser detectada por técnicas de laboratorio directas e indirectas (Ministerio de Salud de la Nación, 2012b). Las técnicas directas implican la observación del parásito en la sangre del paciente o la detección de su material genético, mientras que las técnicas indirectas consisten en la detección de los Ac específicos que genera el sistema inmune por la infección. Las técnicas directas actualmente empleadas son:

-Strout, Micrométodo por capilares, y Micrométodo con microtubo: Son técnicas parasitológicas directas de concentración. Son altamente específicas pero de baja sensibilidad (alrededor del 50-70%), por ser dependiente de la carga parasitaria, del tiempo que se emplee en la observación microscópica y la experticia del operador.

-PCR (reacción en cadena de la polimerasa): Esta técnica molecular de amplificación se emplea para la detección de ADN de *T. cruzi*, en forma cualitativa (técnica tradicional) y

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

cuantitativa (PCR-real time). Es altamente específica y sensible (80-90%), fue estandarizada (Schijman *et al.*, 2003) y se encuentra actualmente en proceso de validación.

Las técnicas serológicas disponibles son: hemo-aglutinación indirecta (HAI), inmuno-fluorescencia indirecta (IFI), ensayo inmuno-enzimático (ELISA) y aglutinación con partículas de gelatina

En nuestro país el diagnóstico actualmente se realiza con los siguientes criterios (Ministerio de Salud de la Nación, 2012a, 2012b):

- 1) Una técnica parasitológica directa positiva. Debido a la muy baja parasitemia en pacientes crónicos, estas técnicas se utilizan en casos de infección aguda como ser por sospecha de picadura de vinchuca y en recién nacidos de madres infectadas (sangre del niño o de cordón umbilical).

- 2) Dos técnicas serológicas reactivas. Detectan Ac tipo IgG a partir de los 15 días post-infección y se utilizan tanto en el diagnóstico como seguimiento de casos crónicos. En el caso de recién nacidos, debido al pasaje de Ac maternos, estas técnicas son solo válidas a partir del décimo mes de vida en que ya se hayan depurado los Ac maternos y estén solo presentes los propios del niño por la infección congénita. Debido a cierta variabilidad de los Ac detectados por las diferentes técnicas serológicas, deben tenerse dos resultados reactivos siendo al menos uno de estos por ELISA o IFI.

2.3 Tratamiento

Actualmente están reconocidas y disponibles dos drogas para el tratamiento tripanocida, y son el nifurtimox (NF) ((RS)-N-(3-metil-1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-1-(5-nitro-2-furil) metanimina) y benznidazol (BZ) (N-bencil-2-(2-nitroimidazol-1-il)acetamida). El mecanismo de acción de estas drogas en el *T. cruzi* consiste en la generación por diferentes vías moleculares de radicales libres y/o metabolitos electrofílicos que se unen a lípidos, proteínas y ADN poniendo en juego la supervivencia del parásito (Coura & Castro, 2002; Maya *et al.* 2007; Rajao *et al.*, 2014). Estos medicamentos fueron puestos en el mercado en la década del 70 por los laboratorios Bayer (NF) y Roche (BZ). En el caso de BZ su producción se discontinuó entre 2002-2006 y fue finalmente transferida al laboratorio brasileiro LAFEPE (Zackiewicz, 2007). Desde 2012 el laboratorio ELEA

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

comenzó su producción también en Argentina (Sosa-Estani, 2012). Si bien se han llevado a cabo algunos estudios internacionales, no se han encontrado y desarrollado a la fecha nuevas drogas con mejor eficacia y seguridad farmacológica. La enfermedad de Chagas, es una de las llamadas enfermedades “desatendidas” ya que tiene muy limitada inversión e interés de la industria farmacéutica en la búsqueda de alternativas o mejoras de los actuales medicamentos. La investigación ha quedado por tanto bajo el interés principalmente de grupos científicos académicos y más recientemente por modelos colaborativos más novedosos tales como la DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative, 2015).

La realización de tratamiento con BZ o NF tiene una tasa de éxito variable según la edad al momento del tratamiento y tiempo transcurrido entre el tratamiento y el control, así como diferente probabilidad de presentación de efectos adversos según la edad del paciente. En el caso de los niños tratados antes del año vida se logra una eficacia cercana al 100%, disminuyendo al 50-70% en niños con infección crónica temprana y entre el 8-40% en adultos (Schijman *et al.*, 2003; Sosa-Estani, Viotti & Segura, 2009; Zackiewicz en OPS-Mundo Sano, 2007; Sosa-Estani, Colantonio & Segura 2012). Los efectos adversos en el caso de NF se presentan son en general de tipo gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, cólicos intestinales, diarrea), mientras que en el caso de BZ se presentan reacciones de hipersensibilidad (rush cutáneo, picazón, edema, dolor muscular o articular) y en casos excepcionales de fiebre, linfopenia, y polineuritis periférica (Coura & Castro 2002; Sosa-Estani & Segura, 2006, Hasslocher *et al.*, 2012). En la mayoría de los casos de efectos adversos se soluciona con su tratamiento sintomático, si bien en casos severos requiere discontinuar el tratamiento tripanocida.

Según lo antes descripto las guías de tratamiento recomiendan “hacer” el tratamiento con BZ o NF en todos los casos agudos, de fase crónica temprana (hasta 18 años de edad) y en quienes presenten riesgos de reactivación de infección latente con *T. cruzi* debido al grave compromiso de su competencia inmunológica (pacientes infectados con VIH; con tratamiento inmunosupresor post-trasplante de órganos u oncológico). La recomendación en el caso de adultos en fase crónica con edad de 19 años de edad o más es de “posiblemente hacer”, según la actualización de las pautas nacionales. Está contraindicada la administración del tratamiento durante el embarazo y en pacientes con trastornos neurológicos, hepáticos o renales severos. Debido a que ambas drogas tienen

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

un potencial efecto teratogénico, es necesario extremar la vigilancia anticonceptiva en la mujer en edad fértil. El tratamiento se realiza en una dosis de 5mg/kg/día con BZ o 10mg/kg/día con NF, entre 30-60 días de tratamiento (OPS-BID, 2010a, 2010b; Ministerio de Salud de la Nación, 2012a; Sosa-Estani, Colantonio & Segura 2012).

Los estudios sobre la administración del tratamiento en adultos con infección crónica han mostrado variabilidad en los resultados. La dificultad en evaluar la eficacia del tratamiento en adultos radica en que debido a las características evolutivas de la enfermedad, se requiere varios años de seguimiento (décadas) para comprobar con certeza la seroconversión negativa y la acción en prevenir o detener el desarrollo de patología (Fabbro *et al.*, 2007). Otro factor que desalentó el uso de la terapia tripanocida en infectados crónicos fue el escaso conocimiento de los mecanismos patogénicos. En la década del '80 se recomendó no administrar el tratamiento en los pacientes crónicos, ya que se atribuía como causa principal del daño cardíaco al fenómeno autoinmune, y por lo tanto la evolución de la enfermedad era independiente del parásito. Con posterioridad a estudios clínicos y experimentales se puso en evidencia la importancia de la presencia del *T. cruzi* y de la respuesta inmune inducida por el parásito en el daño miocárdico (Tarleton & Zhang, 1999; Kierszenbaum, 1999; Bonney & Engman, 2008; Rassi, Rassi & Marin-Neto, 2009). Este fundamento patogénico respaldaría la indicación del tratamiento etiológico en esta fase de la enfermedad.

Las principales controversias respecto al tratamiento se dan para los casos de adultos en fase crónica por varios motivos (Kreimer, Romero y Bilder, 2010). En primer término algunos autores argumentan que, ya que el desarrollo de las lesiones cardíacas se producen principalmente en la fase aguda, atacar al parásito décadas después de la primoinfección no tendría mayor lógica (Storino, 2002). Por otra parte al ser el criterio de cura actual la seroconversión de los Ac específicos, este fenómeno en los pacientes crónicos no se evidencia en el período post-tratamiento inmediato (primeros años, como en los casos agudos), por lo cual en muchas investigaciones no se llegó a comprobar este evento y por lo tanto se tuvo una conclusión de no eficacia del tratamiento. Sin embargo, estudios en que se ha seguido a los pacientes tratados por al menos ocho años se advierte una mejor evolución serológica y clínica de los pacientes tratados respecto a los no tratados (Viotti *et al.* 2006; Fabbro *et al.* 2007; Viotti *et al.* 2014). Un tercer punto de discusión, relacionado sobre todo a la práctica médica, es la toxicidad de las drogas lo

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

que provoca la presentación de efectos adversos durante el tratamiento y potenciales efectos cancerígenos posteriores. Si bien se ha registrado una elevada frecuencia, de entre 30-40% de efectos adversos (Luquetti 2010; Storino 2002), estos son de carácter leve y remiten con tratamiento sintomático, razón por la cual es importante un seguimiento cercano del paciente. Sobre los riesgos de efectos cancerígenos, se han observado aumento del riesgo de desarrollo linfomas en el modelo de conejo, pero esto no ha sido comprobado en humanos en cohortes de pacientes con largo tiempo de seguimiento (Viotti *et al.* 2014).

Más recientemente se ha consolidado la hipótesis sobre el efecto protector del tratamiento tripanocida para la transmisión vertical, mediante trabajos que mostraron que entre mujeres que realizaron el tratamiento previo al embarazo no hubo casos de hijos infectados congénitamente (Sosa-Estani *et al.*, 2009a; Fabbro *et al.*, 2014). Esto tiene una implicancia sustantiva como estrategia para el control de la principal forma de generación de nuevos casos de Chagas en la Argentina, luego que la transmisión transfusional esta controlada en un 100% y hay significativos progresos en el control de la transmisión vectorial (Programa Nacional de Chagas 2012).

2.4 Epidemiología

Según estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en las Américas 7,7 millones de personas están infectados y 50.000 pacientes mueren cada año debido a los trastornos cardíacos y digestivos de la enfermedad de Chagas. En Argentina la cifra de personas infectadas rondaba 1,6 millones para 2005 y las personas con cardiopatías superaban las 308.000 (PAHO-WHO, 2006). En Argentina algunos indicadores brindados por el Programa Nacional de Chagas (Programa Nacional de Chagas 2012) para el año 2010 son los siguientes:

- índice de infestación de la unidad domiciliaria en áreas endémicas a nivel país fue de 5,77%, con un rango que va desde el 0,00% en Jujuy a 28,19% en Santiago del Estero.

- prevalencia de mujeres embarazadas seropositivas fue de 4,8%. No habiendo una diferencia en la prevalencia entre hombres y mujeres esta puede proyectarse como una aproximación de la tasa de prevalencia general de la población. De acuerdo a los cálculos de población, ese prevalencia representa aproximadamente 1,96 millones de argentinos infectados con *T. cruzi*.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

- prevalencia en niños de áreas rurales endémicas y urbanas, por grupo de edad de 0-4, 5-9, y 10-14 años de 2,42%, 1,81% y 2,71% respectivamente.

- tasa de transmisión congénita de 7,39% (329 casos reactivos de 4450 niños estudiados nacidos de madres infectadas).

- tasa de donantes de sangre seropositivos 2,61% (4,39% en 2004).

La prevalencia histórica en la población en general se estimó a partir de los tamizajes realizados a jóvenes reclutados para el Servicio Militar Obligatorio (hasta 1993). La prevalencia encontrada en 1965 en varones de 21 años (nacidos en 1944-47) era de 10,1%, y 5,8% en 1981 y 1,9% en 1993 en varones de 18 años (Segura *et al.*, 2000). Según la información brindada por el Programa Nacional de Chagas (PNCh) en su informe INCOSUR, la seroprevalencia de infección por *T. cruzi* en embarazadas en el país era de 6,78 % en 2000 y de 4,84% en 2010, sin embargo estas cifras no incluyen información de provincia de Buenos Aires y de Ciudad Autónoma, que representan el 42% de partos en establecimientos públicos. Otros estudios han postulado cifras globales de prevalencia entre 5,5% (Blanco *et al.*, 2000) y 5,7% (Sosa-Estani *et al.*, 2005), si bien estas tasas generales pueden alcanzar cifras notablemente más altas, de hasta el 29,1%, en parajes de alta endemidad (Sosa-Estani *et al.*, 2009b). La mayor prevalencia se ha encontrado históricamente en zonas de reservorio natural del vector, donde durante los procesos de colonización y población del continente las condiciones de las viviendas, construidas con paredes de barro y techos de follaje, sumadas a procesos de deforestación o establecimiento en áreas de bosque o monte, favorecieron la domiciliación y adaptación del vector a un ciclo doméstico y peridoméstico (Coura, 2007; Abad Franch, 2007; Sanmartino, 2009a).

La prevalencia de la enfermedad de Chagas en Argentina se modificó drásticamente a partir de la implementación de programas provinciales de control de vectores en domicilio y peridomicilio en la década del 40, y sobre todo su organización a nivel nacional a partir de 1961, y la progresiva incorporación al mismo de las 19 provincias endémicas y Buenos Aires (Segura *et al.*, 2000). Tras 30 años de acción se logró una reducción del 92% en la infestación domiciliaria, pasando del 75% al 6,11% de presencia de *Triatoma infestans* (*T. infestans*), y llegando a 0,95% en 2003. Actualmente el PNCh

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

clasifica las provincias endémicas¹ en cuatro grupos según los índices de infestación de la unidad domiciliaria y de prevalencia serológica (Zaidemberg, Spillmann & Carrizo, 2004; Programa Nacional de Chagas 2012):

- Grupo 1: con interrupción de transmisión vectorial: Jujuy, Entre Ríos, La Pampa, Neuquén, Río Negro.
- Grupo 2: transmisión vectorial focal: Salta, Catamarca, Tucumán, Santa Fe.
- Grupo 3: transmisión confirmada de casos agudos en los últimos años: Santiago del Estero, Formosa, Chaco, Córdoba, San Juan, Mendoza.
- Grupo 4: escasa información y/o baja endemicidad: Misiones, Corrientes, San Luis, La Rioja.

Las diferentes situaciones de endemicidad y riesgo de transmisión vectorial tienen que ver con diversos factores, comenzando por las condiciones naturales favorables para el establecimiento y desarrollo del ciclo de transmisión (ecosistema natural del vector, características de las viviendas y acciones del hombre que favorecen la domiciliación) y posteriormente los cambios de los ecosistemas y las diferentes acciones del hombre que modificaron esta distribución natural, entre ellos la implementación de programas de control vectorial (Abad Franch, 2007; Coura, 2007; Sanmartino, 2009a). Como se mencionó anteriormente, en Argentina los programas de control se iniciaron en las provincias, luego se unificaron en un programa nacional y desde 1979 se descentralizó nuevamente, por lo cual cada provincia ha empleado diferentes estrategias para su implementación y/o complementación con otras acciones (Segura 2007). La discontinuidad y/o no contigüidad territorial en el rociado de las viviendas y el peridomicilio, dado por la falta de recursos o de prioridad política, ha dificultado la eliminación del vector y permitido la reinfestación en áreas que se había avanzado en el control. Por el contrario, provincias como Jujuy y Neuquén, integraron sus acciones de control vectorial a nivel de la Atención Primaria de Salud, llevando a cabo la vigilancia por medio de agentes y efectores locales, logrando una mayor cercanía y constancia en el control de las viviendas (Zaidemberg, Spillmann & Carrizo, 2004). Entre los factores que incidirían en la endemicidad o que intervendrían en las tasas de infestación domiciliaria otros autores también remarcan el rol de las prácticas agropecuarias, con el uso de

¹ No se incluyen a Buenos Aires, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego, consideradas no endémicas para el vector.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

pesticidas y cambios en las extensiones de bosques y montes, modificando la presencia de los vectores a otras zonas; la modificación de las prácticas de cría de animales por los pobladores rurales consecuencia de la disponibilidad a bajos precios de los productos en el mercado; la incorporación de cocinas eléctricas o a gas, y por lo tanto la disminución de la recolección y uso de leña; los planes de mejora de las viviendas rurales y su competencia con los planes de viviendas urbanas (Pinto Dias, 2012).

La incidencia de casos de infección congénita depende básicamente de la prevalencia en mujeres en edad fértil. Es decir que considerando poblaciones diferentes pero donde hay una misma tasa de transmisión congénita, el número de nuevos casos de infección congénita dependerá de la proporción de la población materna infectada. La tasa de transmisión congénita en cambio estaría influenciada por otros factores, que intervienen directa o indirectamente en el evento de transmisión transplacentaria del parásito (ver más adelante). Las tasas reportadas en diferentes regiones y por diferentes autores, según los grupos poblacionales y metodologías diagnósticas han sido muy variables. En nuestro país según el último informe del PNCh, la tasa de transmisión congénita nacional rondaría 3%, variando entre 0,0% y 10,6%. Estudios realizados en grandes centros de referencia (Maternidad de Tucumán e Instituto Nacional de Parasitología), encontraron tasas de transmisión entre 7,1-8,8% (Blanco *et al.*, 2000) y 11% (De Rissio, Scollo & Cardoni, 2009). Otro estudio realizado en zona de alta endemidad (Las Lomitas, provincia de Chaco), se encontró una prevalencia de infección por *T. cruzi* en embarazadas del 29,1%, la tasa de transmisión congénita fue de 17,5% (Sosa-Estani *et al.*, 2009b). A nivel de la región del cono sur se han reportado diferentes tasas de transmisión que van desde el 4 al 52% (Freilij *et al.*, 2007). Los estudios más extensos señalan tasas de transmisión congénita del 6% en Argentina, 4,1% en Bolivia, 4,3% en Paraguay y menor al 1% en Brasil (Howard *et al.*, 2014; Luquetti *et al.*, 2011; Carlier & Torrico, 2003).

Como se mencionó anteriormente, el tiempo de seguimiento del niño hijo de madre chagásica es fundamental para obtener cifras que abarquen casos de diagnóstico tardío (al año de vida o posterior). Por otra parte, considerando las tasas de prevalencia materna, las proyecciones poblacionales y tasas de transmisión congénita conservadoras, se han hecho estimaciones de los casos esperados de transmisión congénita, observándose un importante sub-registro entre lo esperado y lo captado por el sistema de

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

información epidemiológica. Según el estudio de Gürtler (Gürtler, Segura & Cohen, 2003) este sub-registro implicaría que solo 1 de 6 casos de Chagas congénitos es captado por el sistema de salud. Esto significa no solo una menor dimensión del problema como asunto de salud pública sino sobre todo la pérdida de oportunidad de tratar oportunamente niños que tendrán una altísima probabilidad de éxito terapéutico. En términos absolutas, la OPS estima que anualmente nacen en Argentina alrededor de 1300 niños con Chagas congénito y son más de 308.000 personas las que padecen afecciones cardíacas por la infección crónica (cifras para 2005).

2.5 Aspectos sociales

Si bien a partir de la década del 70 se han realizado importantes avances científicos en el conocimiento del vector, el parásito, y la enfermedad, así como en la mejora de las técnicas diagnósticas, se ha desarrollado poco la investigación sobre los aspectos sociales de la población afectada por el Chagas (Amieva, 2013). El conocimiento en este plano está basado principalmente en “la experiencia”, ya que surge del trato del equipo de salud con las personas infectadas en la práctica asistencial, o de los investigadores en el trabajo de campo, más que de estudios llevados a cabo de forma planificada y sostenida, específicamente sobre los aspectos sociales, culturales y económicos de los afectados, incluyendo sus conocimientos y representaciones de la problemática (Briceño León, 2007; Sanmartino, 2009a; Mastrangelo, 2009; Ventura-García *et al.*, 2013; Amieva, 2013). A su vez, la mayor parte de las investigaciones actualmente disponibles sobre estos aspectos están referidos a la población rural en riesgo de infección o infectada, pero son escasas y parciales aquellas sobre la población urbana, igualmente afectada.

Desde principios de siglo, cuando Carlos Chagas realizó la caracterización de la infección y enfermedad en 1909, mencionaba también que la población afectada, tanto aquella infectada como en riesgo, era generalmente de escasos recursos económicos y tradiciones culturales diversas (Briceño León, 2007; Streiguer *et al.*, 2009). Se trataba de población rural que habitaba en viviendas precarias, con paredes de adobe y sin revoque y techos de materiales vegetales que facilitaban la colonización del vector. A lo largo del siglo XX la población rural fue migrando a los centros urbanos y con ello, la población infectada por *T. cruzi* pasó de tener un perfil netamente rural a tener también características urbanas. A su vez, las migraciones no sólo se dieron en el ámbito de los

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

países latinoamericanos sino a nivel internacional, hacia países no endémicos, por lo que la presencia del Chagas fue cobrando un carácter de problema de salud pública global (Briceño León 2009; Rodríguez-Coura & Albajar, 2010). Si bien la población urbana con Chagas fue mejorando sus condiciones de vivienda, continúa siendo de bajos recursos, frecuentemente signados por la precariedad laboral, y acceso limitado a educación formal y a servicios de salud. Esta situación de vulnerabilidad estructural y las dificultades cotidianas derivadas, sumado a la lenta y silenciosa evolución de la enfermedad, la desinformación general y (muchas veces) de los mismos profesionales de la salud, la fragmentación del sistema sanitario, internamente y con otros ámbitos del estado, y las diferencias culturales de los afectados, dan lugar a que la atención del Chagas se vuelve sumamente compleja, pasando inadvertida, postergada o mal interpretada (Briceño León, 2007; Sanmartino, 2009b; Dell'Arciprete *et al.*, 2014; Sanmartino *et al.*, 2015).

Las mejoras en el abordaje de la enfermedad y la modificación de sus determinantes dependen en buena medida del conocimiento de la población afectada así como también de que ésta tenga un rol activo en este proceso, contribuyendo a buscar e implementar las acciones más adecuadas para lograr los cambios deseados. Desde principios del siglo XX, cuando el Chagas afectaba básicamente a población rural, se advirtió la dificultad de realizar mejoras en las viviendas, mantenerlas, y llevar a cabo un control y vigilancia vectorial sostenida, si sus habitantes no comprendían y no se implicaban en la cuestión (Briceño León, 2007). La implementación de mejoras en las viviendas era complicado en gran medida por la generalizada situación de no propiedad de las tierras y viviendas, que desalentaba o impedía la toma de decisiones y aprovechamiento de las mejoras por sus habitantes. Por otro lado, el control permanente de la aparición del vector dentro de las viviendas y sus alrededores se dificultaba por el desconocimiento de los pobladores de la problemática de salud o por una visión de fatalidad e imposibilidad de modificación de la situación en general. En estos contextos también debe considerarse las diferentes formas de asumir la realidad según las cosmovisiones, significados culturales e historias de salud-enfermedad que tienen las diferentes comunidades respecto a la presencia del vector y al Chagas, que pueden llevar a su “naturalización” y no priorización de su erradicación (Ventura-Garcia *et al.*, 2013; Sanmartino *et al.*, 2015). Diversas experiencias de control entomológico con participación comunitaria así como experiencias educativas sobre la enfermedad de Chagas,

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

demonstraron posteriormente cómo este tipo de estrategias son más adecuadas para lograr cambios que permitan el control del vector y la atención de la enfermedad con una mirada más integral y de largo plazo (OPS-BID, 2010a; Streiguer *et al.*, 2009; Rojas de Arias, 2007; Ventura-Garcia *et al.*, 2013; Sanmartino *et al.*, 2015).

En el caso de la población urbana infectada por *T. cruzi*, que en gran medida nunca ha visto una vinchuca o no ha escuchado hablar de la enfermedad, el trabajo multidisciplinario y proactivo del equipo de salud es fundamental para que la vulnerabilidad social y/o desinformación no constituya una barrera fatal en la atención de los afectados. Esto cobra especial relevancia cuando nos enfocamos en los hijos de mujeres infectadas, quienes de ser captados a edad temprana pueden tener un diagnóstico seguro y tratamiento adecuado y eficaz en caso de necesitarlo, evitando que el ciclo de transmisión prosiga y haya nuevos casos de patología chagásica.

2.6 La transmisión congénita del *T. cruzi*

Al igual que la fisiopatología de la cardiopatía chagásica, el o los mecanismos por el cual los parásitos presentes en la madre son transmitidos al hijo no están aclarados (Freilij & Biancardi, 2002; Carlier *et al.*, 2015). Si bien inicialmente se pensaba que se debía a una infección del parásito a la placenta y posterior paso al saco vitelino, estudios han mostrado casos de infección congénita en los cuales no se comprueba daño e infección del tejido placentario, lo cual podría implicar un paso directo a través del torrente sanguíneo (Carlier & Torrico, 2003), concomitante con una parasitemia alta. Las diferentes tasas de transmisión congénita observadas entre regiones de Latinoamérica, que van entre 1% y 12%, y a su vez la diferente prevalencia de los dos principales linajes de *T. cruzi* (Tipo I en América Central y centro-norte de América del Sur, y Tipo no I en Cono Sur, en Argentina principalmente Tc V) (Zingales *et al.*, 2012; Cura *et al.*, 2011) hacen pensar en factores propios del parásito que lo dotan de diferente capacidad para atravesar la placenta (tropismo) y/o de interactuar con el sistema inmune para concretar la infección al niño en gestación (Bittencourt, 1992; Carlier & Torrico, 2003). En este cuadro de situación, la respuesta del sistema inmune materno se convierte en un blanco de atención sumamente importante para el estudio y para pensar estrategias de preventivas de la transmisión.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

El estado grávido en la mujer conlleva a un estado de inmunotolerancia que permite el no rechazo del embrión. Este estado de inmunosupresión implicaría una facilitación para la re-agudización de estados crónicos de la infección por *T. cruzi*, con aumento de la parasitemia materna y por lo tanto mayor susceptibilidad al paso de parásitos por vía transplacentaria e infección del hijo. Varios estudios de seguimiento de embarazadas infectadas con *T. cruzi* han puesto en evidencia el aumento de la parasitemia en el tercer trimestre y la posterior infección del recién nacido (Brutus *et al.*, 2010; Hermann *et al.*, 2004). A su vez, en los casos que el aumento de la parasitemia no era evidente o de cierto grado de importancia, la infección del hijo no se comprobaba. En estas investigaciones el estudio de las mujeres embarazadas implicó exámenes parasitológicos por la técnica de microhematocrito en diferentes momentos del embarazo, lo cual permitió observar además que en el mayor número de casos de transmisión congénita, el examen parasitológico positivo se daba durante el tercer trimestre de embarazo (Salas *et al.*, 2007; Brutus *et al.*, 2010). Los estudios realizados por Hermann (Hermann *et al.*, 2004) mostraron que además de una notable mayor carga parasitaria en sangre de las madres cuyos hijos nacieron con infección, se advertía también en estas mujeres una deficiente actividad del sistema inmune celular, con baja producción de IFN- γ y menor activación de monocitos en comparación con aquellas mujeres que no transmitieron parásitos a sus hijos. El IFN- γ es producido por linfocitos T de memoria, y provoca la activación de monocitos y la consecuente expresión de receptores de superficie para los Ac específicos que simultáneamente producen los linfocitos B. Los monocitos activados son responsables además de la producción de citoquinas estimulantes del sistema inmune del hijo. El IFN- γ a su vez limita la proliferación del *T. cruzi*, colaborando con la actividad de defensa tanto en la madre como en el niño.

Los estudios que se han mencionado anteriormente no mencionan haber realizado y analizado pruebas serológicas de las madres previamente y durante el embarazo, de modo que se pudiera evidenciar y hacer interpretaciones sobre el comportamiento del sistema inmune humoral en la transmisión congénita. Los estudios parasitológicos por microhematocrito o por micrométodo, si bien son metodológicamente fáciles de implementar para ámbitos con escasos recursos tecnológicos de laboratorio, requieren gran entrenamiento y considerable tiempo por parte del operador por lo cual son técnicas

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

poco prácticas para llevar adelante tamizajes prepartos, mientras que las técnicas serológicas permiten una evaluación más factible y confiable en adultos.

Por otra parte, las evidencias que recogen estos trabajos son a partir de mujeres de diferentes ciudades de Bolivia y Brasil, donde se sabe hay una prevalencia de cepas de *T. cruzi* diferente a aquella en Argentina, y los programas de control de vectores y/o lineamientos de atención y tratamiento pueden ser diferentes a los nacionales. Sería interesante aportar datos que comprueben estos hallazgos en otras regiones y aun mejor identificando por técnicas moleculares las cepas infectantes de las mujeres de cada estudio (si bien esto segundo no será el objetivo de este trabajo).

En los trabajos abocados a la transmisión congénita las técnicas utilizadas y el momento de su determinación son fundamentales para poder hacer una correcta aseveración sobre la ocurrencia o no de la transmisión congénita del parásito. En algunos de los trabajos antes mencionados (Salas *et al.*, 2007; Brutus *et al.*, 2010) los estudios de los hijos implicaron las pruebas parasitológicas en el primer mes de vida. Si bien se ha visto una importante efectividad por esta técnica de diagnóstico temprana, otros estudios han demostrado que para poder descartar o confirmar infección congénita debe hacerse seguimiento hasta el año de vida. El estudio llevado a cabo por De Rissio (De Rissio *et al.*, 2009) encontró que del total de niños estudiados, sólo el 48% de los niños con infección congénita de Chagas pudieron ser diagnosticados en el 1° mes de vida por la técnica parasitológica de micrométodo, mientras que otro 20% fue diagnosticado por dicha técnica al 6° mes y los restantes fueron diagnosticados por técnicas serológicas después del 10° mes de vida. Los trabajos que estudien madres infectadas y sus hijos con objetivos de determinar ocurrencia de transmisión congénita (incidencia, prevalencia) u otros objetivos como factores asociados a este evento, deberían implicar el seguimiento del niño hasta el año de vida para poder distinguir adecuadamente en qué casos se produjo efectivamente la transmisión, y no se realice un sub-registro de casos de Chagas congénito.

Otros aspectos interesantes sobre la transmisión congénita fueron señalados en los trabajos realizados por Sánchez-Negrette (Sánchez-Negrette, Mora & Basombrio, 2005) en la provincia de Salta, Argentina. Los autores observan que entre las madres que transmitieron a sus hijos hay un patrón de repetición de casos de transmisión que traspasa dos generaciones, fenómeno al que llama "clustering". Mujeres que habían sido

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

infectadas por vía congénita, en su mayoría residentes de zonas de Salta libres del vector, transmitieron a su vez a uno o más hijos mientras que otras mujeres, en su mayoría de zonas endémicas para el vector (Bolivia, Chaco salteño) mostraron notable menor tasa de transmisión a su prole. La mayor tasa de transmisión observada entre los grupos de madres da lugar a hipotetizar sobre la adaptación de las cepas del ciclo de transmisión vectorial a un ciclo de transmisión vertical, que pudiera estar caracterizado por aspectos propios de los tipos de cepas (capacidad infectiva, tasa de reproducción, tropismo de tejidos) así como también factores biológicos de las madres y relacionados con aspectos de modos de vida y de cuidado-atención de salud. Los autores hablan por lo tanto de un posible “ciclo de transmisión urbana” con características particulares. La evidencia de repetición de casos de transmisión congénita para una misma madre debería ser un llamado de atención especial para el equipo de salud a cargo de las embarazadas infectadas, concluyen los autores. En este mismo estudio no se encuentran evidencias de asociación entre la transmisión congénita y la edad de la madre, el sexo del niño y número de prole.

2.7 Estrategias de control de la transmisión congénita

Como se mencionó anteriormente, en América Latina a partir de la década del '90 comenzaron a disminuir algunos indicadores epidemiológicos como consecuencia de las medidas de prevención primaria realizadas mediante el control de los triatominos durante treinta años y a la mejoría en el screening serológico en los bancos de sangre.

Para la transmisión vertical no es posible realizar medidas de prevención primaria. Muchas mujeres toman conocimiento de su infección por *T. cruzi* cuando se realizan los análisis de rutina durante el embarazo. Diferentes trabajos muestran que la probabilidad de transmitir la infección por vía transplacentaria varía entre 2,6 a 6,7% representando un importante problema de Salud Pública en el país (Gürtler, Segura & Cohen, 2003).

El diagnóstico temprano en recién nacidos es de gran importancia ya que en caso de haberse producido la infección, el tratamiento tripanocida en esta etapa es altamente eficaz. Para confirmar o descartar infección congénita es necesario realizar un seguimiento parasitológico hasta los 10 meses de edad del niño y, si no se encuentra el parásito se deben realizar a partir de esa edad estudios serológicos definitivos. Este seguimiento es dificultoso y la mayoría de las veces termina con la pérdida del caso ya sea porque los padres no tienen los medios económicos para asistir al control, o por falta

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

de interés por desinformación o porque el niño no presenta síntomas. Esta situación conduce a que muchos niños infectados no sean diagnosticados y tratados oportunamente.

Siendo una materia de salud pública, desde el Estado se diseñan acciones para la prevención y tratamiento de personas afectadas. El marco legal actual está dado por las siguientes:

- Ley 22.360 de Prevención y Lucha contra la Enfermedad de Chagas-Mazza (31/12/1980, Reglamentación por Decreto 1.451/82). Declara la prevención y lucha contra la enfermedad de Chagas-Mazza de interés nacional y establece su carácter prioritario dentro de la política nacional de salud del Ministerio de Salud. Dispone la definición métodos diagnósticos de referencia y tratamiento de los pacientes infectados por las autoridades competentes, y establece la realización de controles en trabajadores, niños al ingreso escolar, menores hasta los 6 años, mujeres embarazadas y personal ingresante a las Fuerzas Armadas.

- Ley 26.281 de Prevención y Control del Chagas (04/09/2007). Viene a reemplazar a la legislación de 1980 y entre las principales disposiciones establece:

- la obligatoriedad de propietarios de viviendas y cualquier otro inmueble a facilitar controles y cumplir con disposiciones sobre saneamiento ambiental y tratamiento de vectores.

- la obligatoriedad de la realización y notificación de las pruebas diagnósticas en: i) toda mujer embarazada, ii) los recién nacidos de madres infectadas (hasta el primer año de vida), iii) otros hijos menores de catorce años de tales madres, iv) en general a niños hasta los doce años, y en v) todo donante y receptor de sangre, órganos o tejidos.

- la prohibición de realizar pruebas serológicas para determinar la infección chagásica en aspirantes a cualquier tipo de empleo o actividad.

- la realización en forma gratuita de pruebas diagnósticas y tratamiento en establecimientos sanitarios oficiales, prioritariamente en el primer nivel de atención y sin dilación. Igualmente los establecimientos de obras sociales y medicina prepaga deben reconocer la cobertura de estos ítems.

Sin embargo, la falta de reglamentación de esta Ley primordial impide que se asegure la implementación de todos sus puntos, quedando más bien en manos de los gobiernos provinciales que adhieran y definan su modo materialización.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

- Ley 26.279 de Pesquisa Neonatal (08/08/2007). Incluye la prueba de determinación de Chagas entre las pruebas de realización y seguimiento obligatorio a todos los recién nacidos en el territorio nacional, tanto en establecimientos públicos como privados y de la seguridad social. Establece que son funciones del Ministerio de Salud i) desarrollar actividades de difusión orientadas a hacer conocer a la población general las características, riesgos, acciones preventivas y de tratamiento de estas patologías; ii) promover modelos prestacionales integrales; iii) estimular la investigación y evaluación en la materia; iv) desarrollar sistemas estadísticos a nivel nacional y provincial en coordinación con los establecimientos de salud públicos y privados, entre otros puntos.

Esta Ley tampoco está reglamentada, siendo una deuda que pone en juego su implementación y control en los diferentes sectores y niveles de acción del sistema de salud.

- Resolución 867/2012 del Ministerio de Salud. Aprobación del Plan Nacional de Chagas 2011-2016 (27/06/2012). Considerando diferentes antecedentes, entre ellos las leyes 26.279 y 26.281 (que a la fecha no estaba reglamentada), pone en vigencia el Plan Nacional de Chagas 2011-2016 que establece objetivos y líneas estratégicas para la prevención y control de la enfermedad de Chagas. La implementación de este Plan queda bajo la órbita de la Dirección de Enfermedades Transmisibles por Vectores, dependiente de la Subsecretaría de Prevención y Control de Riesgos de la Secretaría de Promoción y Programas Sanitarios. La puesta en vigencia del Plan 2011-2016 viene acompañada por la actualización en julio de 2012 de la Guía de Atención del paciente infectado con *T. cruzi*, que revisa conceptos y criterios para el diagnóstico, tratamiento y atención del paciente chagásico, así como otras acciones en el ámbito comunitario y de capacitación profesional.

En cuanto a la prevención primaria de la transmisión congénita de *T. cruzi*, es decir evitar nuevos casos de infección congénita, hasta el momento no hay ninguna herramienta posible de implementar. Sin embargo, en los últimos años se generó la hipótesis del efecto protector del tratamiento tripanocida realizado por niñas o mujeres jóvenes, previamente al embarazo, en cuanto a la transmisión del parásito a sus hijos por esta vía. Esto surgió a raíz de una observación realizada por Sosa-Estani (Sosa-Estani *et al.* 2009a) en la cual durante el seguimiento de niñas tratadas con benznidazol, que luego

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

tuvieron hijos, de 16 madres con 32 hijos no se verificó ningún caso de transmisión congénita.

Los resultados más contundentes respaldando esta idea surgieron del trabajo que llevamos adelante en 2012 y se publicó en el artículo de Fabbro *et al.* 2014, que consistió en un estudio retrospectivo de mujeres que hubieran sido tratadas con droga tripanocida previamente al embarazo o no, y que hubieran tenido hijos posteriormente. Las mujeres incluidas eran todas residentes estables en Argentina, si bien de diferente origen en cuanto a lugar de nacimiento y residencia (país, provincia) en la infancia, y endemicidad de tales lugares para el vector. En el caso de las mujeres tratadas, habían recibido medicación tripanocida en su infancia o juventud, en su mayoría con benznidazol, en esquemas de 30 a 60 días. Con cada hijo que la mujer hubiera tenido, y del cual se tuviera la información necesaria para el diagnóstico completo de Chagas congénito, se conformó un binomio, que en total fueron 354. Entre el grupo de binomios “hijo-madre tratada”, no se constató ningún caso de transmisión congénita (0/132), mientras que en el grupo de “hijo-madre no tratada” hubo una tasa de transmisión del 15,32% (34/222), diferencia que mostró ser estadísticamente significativa. Con estos resultados se afianzó la hipótesis del efecto protector del tratamiento para la vía congénita, que podría derivar en una recomendación sanitaria de tratamiento tripanocida para las mujeres jóvenes no embarazadas en edad fértil.

2.8 ¿Existen factores que representan un mayor riesgo de transmisión congénita del *T. cruzi*?

Considerando el estado del arte desarrollado, surgen preguntas sobre la relación de ciertas circunstancias que rodean a la transmisión congénita del *T. cruzi* y que podrían ser identificados como “factores de riesgos”. Esta caracterización tendría por un lado la función como señales de alerta para los equipos de salud, y por otro serviría como evidencias o eslabones en el mejor conocimiento de los mecanismos implicados en el evento de la transmisión congénita.

A continuación se plantean y discuten los aspectos por los cuales las siguientes cuestiones se convierten en variables de estudio en este trabajo (y quedan abiertas para otros trabajos), para analizar su asociación con la transmisión congénita.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

- Edad materna al momento del parto: Excepto casos de picaduras por el vector en edades adultas, se asume que las infecciones por *T. cruzi* se producen en la primera infancia (antes de los 8 años de edad) cuando la persona se encuentra en un ambiente rural o ha contraído la infección por vía congénita. La edad materna es entonces un indicador aproximado del tiempo de infección. El tiempo de infección se relaciona a su vez con el estado de parasitemia; infecciones más antiguas cursan con una menor parasitemia, lo cual se ha visto representa un factor de riesgo para la transmisión congénita (parasitemias más altas) (Bittencourt 1992; Herman *et al.*, 2004; Brutus *et al.*, 2010; Bua *et al.*, 2012). En algunos estudios se ha visto que la tasa de transmisión es mayor en mujeres más jóvenes (Bittencourt 1992; Torrico *et al.*, 2004), mientras que en otros esto no se ha verificado (Salas *et al.*, 2007). De este modo la edad materna, y el tiempo de infección, no si sería un indicador de mayor o menor riesgo de infección.

- Estado de la inmunidad humoral específica materna: Este punto se refiere a la presencia y magnitud de Ac específicos anti-*T. cruzi*, que según los criterios actualmente vigente son el indicador de presencia de la infección y de la respuesta inmune específica a ella. Las técnicas serológicas utilizadas para el diagnóstico y seguimiento cuantifican Ac y establecen valores de cortes por arriba de los cuales se considera que la persona presenta Ac específicos (es reactiva). La magnitud de reactividad dada por títulos o densidad óptica (DO) no es claro que esté relacionada con una mayor o menor carga parasitaria, sin embargo se ha visto que es variable según progreso o remisión de la infección o variaciones en el estado del sistema inmune (Sosa-Estani, Viotti & Segura, 2009). De esta manera, en las personas que han tomado medicación tripanocida, al disminuir o desaparecer el estímulo antigénico (el parásito) para el sistema inmune humoral en un tiempo variable irá disminuyendo la reactividad serológica. Algo similar se ha observado en los casos esporádicos de negativización espontanea (cura). La lentitud en el descenso de los Ac se explicaría por mecanismos de memoria celular que darían lugar a la continuidad en la producción de Ac específicos aunque no se encuentre ya el antígeno (Tarleton & Zhang, 1999). Considerando los mecanismos inmunes y estas situaciones planteadas, surgen las preguntas si mayores niveles de reactividad serológica implican una mayor capacidad del sistema inmune de controlar el pasaje de parásitos al niño, o por el contrario si la mayor reactividad se puede interpretar como un mayor

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

estímulo antigénico, es decir una mayor carga parasitaria, y por lo tanto un mayor riesgo de transmisión.

- Otros estados de inmunosupresión o co-infección: Como se vino exponiendo, el rol del sistema inmune es fundamental en la interpretación y comprensión del desarrollo de la infección y del evento de transmisión del parásito de madre a hijo. Así como el embarazo, que es una condición natural no patológica, representa un cierto estado de inmunosupresión que lleva a una reagudización de la infección, otras circunstancias que limitan o comprometen la plenitud del sistema inmune, podrían dar lugar a un aumento de la parasitemia y así también facilitar la transmisión congénita (Alonso-Vega *et al.*, 2005). Estas circunstancias de inmunosupresión podrían ser “propias”, de origen genético, o adquiridas, como otras infecciones o patologías que afectan al propio sistema inmune (HIV, linfomas, inmunosupresión postransplante de órganos) o que en general conllevan un estado orgánico de stress generalizado (Coura 2007). Habría que analizar si las mujeres incluidas en ambos grupos están en igualdad de condiciones en este sentido, y que por lo tanto el evento de transmisión no sea consecuencia de un sistema inmune comprometido.

- Número de hijo biológico: El número de hijo biológico (primero, segundo, tercero, etc.) podría estar asociado a una probabilidad diferencial de transmisión congénita relacionado con variaciones en la parasitemia, estado del sistema inmune y capacidad adaptativa al proceso del embarazo. Hay estudios que han mostrado una mayor tasa de transmisión en los primogénitos (Bittencourt 1992; Torrico *et al.*, 2004), mientras que otros estudios no han encontrado diferencia significativa según número de hijo (Salas *et al.*, 2007). El mayor riesgo en el primer embarazo podría explicarse considerando que al darse en una edad más temprana podría implicar un estado de parasitemia más elevada y mayor probabilidad de pasaje transplacentario del parásito, comparativamente con embarazos posteriores. A su vez, en embarazos sucesivos podría pensarse en un sistema inmune mejor preparado y con menor reactividad frente al embrión, menor inmunosupresión y por lo tanto más “naturalizado” y apto para controlar la situación de infección, sin que se presente una re-agudización tan marcada como en el primer embarazo, y en definitiva menor parasitemia. En sentido contrario, los embarazos posteriores podrían funcionar como eventos de aprendizaje del organismo, en que el útero tiene mejor capacidad de anidación y seguimiento del crecimiento del niño por una mejor adaptación de músculos y tejidos relacionados. El desarrollo de la placenta y vasculatura

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

se daría con mayor facilidad, generándose a una red circulatoria más rica y de mayor intercambio materno-fetal. Esto podría pensarse como un factor de riesgo, que facilitaría el pasaje del parásito. Considerando las hipótesis divergentes y los antecedentes no concluyentes sería oportuno considerar esta variable en el esquema de factores que afectan la transmisión congénita.

- Antecedentes de transmisión congénita: Algunos estudios han presentado resultados sobre la mayor incidencia de casos de transmisión en familias en las que ha habido transmisión congénita entre generaciones (Sánchez-Negrette, Mora & Basombrio, 2005). Si bien la evidencia publicada es reducida, en la práctica también se presenta la situación que una madre transmite a más de un hijo, con un antecedente también de madre infectada. No está claro si esto tiene que ver con características del parásito infectante, que podría tener características de linaje más favorables para la transmisión congénita, o si se debe a características del huésped, es decir de características fisiológicas que son compartidas en una familia y que facilitarían la ocurrencia de la transmisión. Podría deberse a una conjunción de ambas circunstancias. En cualquier modo, resulta oportuno incluir en el análisis las variables de “madre infectada” (abuela del niño del binomio) y “hermanos infectados”, como antecedentes de factor de riesgo en el binomio bajo estudio.

- Origen geográfico: Se entiende origen geográfico a la región geográfica donde la mujer nació y/o vivió durante la infancia y en donde habría adquirido la infección por vía vectorial o por vía congénita, y cuya madre también hubiese adquirido la infección. Está ampliamente comprobado que según las regiones de Latinoamérica se encuentran diferentes linajes y cepas del parásito, que tienen diferentes tropismos por tejidos, y por ello provocan diferentes patologías sea a nivel cardíaco o digestivo, y que también se traducen en diferentes tasas de transmisión congénita por una capacidad diferencial de atravesar placenta (Carlier *et al.*, 2015). Se ha visto también que según cepas de parásito hay respuesta específica al tratamiento, habiendo algunas cepas que son 100% resistentes a las drogas empleadas actualmente. Por otro lado, se ha visto incluso que según las regiones y la progresión de la infección no habría un solo tipo de cepa de *T. cruzi* infectante, sino un “complejo de parásitos” con genotipos variados (Cura *et al.*, 2010). Si bien el presente trabajo no tiene el alcance de análisis por biología molecular, analizar el origen geográfico de las madres sería una aproximación ecológica a la

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

consideración de la biología del posible linaje o cepa infectante, y sus consecuencias sobre la transmisión congénita. Desde el plano sociodemográfico y asistencial el origen geográfico puede implicar también la exposición a factores ambientales, costumbres, acceso a servicios sanitarios, etc. que podrían dar lugar a una progresión diferente de la infección y posteriormente un comportamiento diferente durante el embarazo y posible transmisión congénita. En los últimos tiempos son cada vez más las evidencias de cómo los factores sociales y ambientales repercuten en el organismos mediante mecanismos nerviosos, inmunes y hormonales, y que determinan o afectan el desarrollo de enfermedades o por el contrario favorecen estados orgánicos más saludables física y mentalmente. La ecoepidemiología contempla estas cuestiones como variables fundamentales ya que pueden ayudar a comprender los fenómenos de salud-enfermedad en las poblaciones (ver más adelante).

- Tipo de vivienda antes de los 15 años: Con “tipo de vivienda” se quiere poner en evidencia la exposición potencial al vector por un lado, y por otro reflejar condiciones de precariedad habitacional, como una condición de vida. Lo primero se complementa con lo antes mencionado que antecedentes de transmisión de congénita intergeneracional (y no vectorial) representaría un factor de riesgo para el binomio actual. Lo segundo, las condiciones de la vivienda es uno de los indicadores que se emplea para caracterizar condiciones de vida, y que en el caso de vivienda precaria suele estar asociado a otras circunstancias desfavorables y a carencias como mala calidad del agua, escaso acceso a servicios de salud, alimentación deficitaria y/o de mala calidad, trabajo precario o desempleo, bajo nivel de instrucción, es decir, asociado a todo un cuadro de vida con condiciones desfavorables y de vulnerabilidad-exclusión social. En el caso de las mujeres infectadas por *T. cruzi* que además hayan crecido en condiciones de vida desfavorables esto podría haber repercutido negativamente en todo su desarrollo orgánico y psicológico, y más específicamente en el proceso de interacción huésped-parásito. Una peor evolución de la infección, y a su vez una condición de salud no óptima, podrían ser factores que hagan marquen un curso diferencial para la transmisión congénita del parásito.

- Ocupación: El tipo de ocupación en cuanto a si implica esfuerzo físico podría determinar una mayor demanda al sistema cardio-vascular, y con ello un agravamiento del estado de infección. Podría pensarse que actividades rutinarias demandantes (obreros

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

de la construcción, trabajadores rurales, amas de casa, etc.) para el tejido cardíaco, que es reservorio de parásitos, facilitaría el stress de las células infectadas, la eclosión de nidos de amastigotes con el consecuente aumento de la parasitemia, dispersión y exacerbación de la infección.

- Nivel de instrucción: El nivel educativo o de instrucción, considerando los períodos de escolaridad y formación oficiales se ha visto ampliamente que está asociado al acceso a la información y cuidado de la salud (Hobcraft 1993; Vikram, Vanneman & Desei, 2012). Esto suele ser así ya que responde tanto a una asociación con el contexto general de calidad de vida (mejor nivel de instrucción en contextos de vida económica y culturalmente más favorables) como de capacitación, comprensión y preparación para la puesta en práctica de los cuidados de la salud. Los cuidados de la salud, incluyendo la consulta preventiva y oportuna en los servicios de salud se da con más frecuencia entre personas con un mayor nivel de educación y sobre todo que tienen condiciones de vida sin problemáticas sociales o económicas que postergan este tipo de cuidados en pos de asuntos que implican la misma supervivencia cotidiana. Incluso en situaciones de condiciones de vida desfavorables quienes han tenido mayores oportunidades de desarrollo de capacidades intelectuales y para la comprensión, lo cual es facilitado en los sistemas educativos, tendrán más interés y capacidad de respuesta para el cuidado de la salud y la adherencia a tratamientos de ser necesarios.

- Sub-sistema de salud al que accede: En Argentina el sistema de salud está organizado en tres subsistemas: público, obras sociales y privado (prepagas). La organización, dinámica de la atención y calidad del servicio no son iguales y dan lugar a que los resultados en la atención y cuidado de la salud-enfermedad no sean los mismos. En ninguno de los tres subsistemas está planteado una atención integral y continuada a lo largo de la vida, con un profesional o equipo salud a cargo por ciudadano o grupo familiar, por lo que la práctica generalizada es la atención a demanda de los pacientes. Y cuando el paciente demanda atención, la respuesta que obtiene en cada subsistema es diferente debido a la disparidad en disponibilidad y condiciones de los recursos materiales y de personal. Si bien el sistema público es el que está más extensamente distribuido territorialmente, sus centros de atención suelen tener una limitación notable de recursos y tienen una demanda de población de bajos recursos que a su vez tiene más necesidades de atención y seguimiento. Por su parte, los subsistemas de obras sociales y prepagas si

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

bien cuentan con más recursos materiales, tecnológicos y de profesionales, en ciertas patologías como Chagas no tienen la experiencia para su abordaje como en algunos centros públicos especializados que reciben a la población más afectada por la infección-enfermedad. En cuanto al cuidado general de la salud, la población que se atiende en el subsistema público suele tener peores indicadores de salud, que son una resultante de condiciones de vida precarias o con carencias y un sistema de salud que tampoco logra subsanar o contrarrestar parcialmente esas situaciones con una atención oportuna y de calidad, por sus propias carencias. En este sentido se exploraría si las mujeres que se atienden en los distintos subsistemas tienen un desenlace diferente en cuanto a la transmisión congénita.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología, teorías y conceptos

En el transcurso histórico del desarrollo de la epidemiología, las sucesivas corrientes o teorías se centraron en diferentes aspectos y mecanismos para explicar las enfermedades, su desarrollo y distribución en las poblaciones. Desde la antigüedad hasta principios de siglo XIX con la teoría miasmática se apoyaba en la exposición a “fluidos o humores” que provocaban las enfermedades, asociando su ocurrencia y distribución a factores ambientales. Con el advenimiento de la microbiología surgió el “germen” como el responsable y agente causal de todas las enfermedades por lo cual los factores ambientales y relacionados con la organización social fueron dejados de lado para explicar la presencia de enfermedades. Pasaron los años y fueron cada vez más los problemas de salud que no encontraban sustento en la teoría unicausal del germen, y progresivamente y en particular después de la primera guerra mundial cuando las enfermedades crónicas empezaron a ser las predominantes, fueron ganando espacio otras ideas y teorías. Las investigaciones sobre cáncer y enfermedades cardiovasculares fueron mostrando como diferentes “estilos de vida” y circunstancias socioculturales implicaban exposiciones a sustancias nocivas, ya fueran por medio de hábitos, alimentación o ambiente, que estaban directamente relacionadas a la mayor incidencia de enfermedades y por lo tanto se identificaban como “factores de riesgo” en el desarrollo de ese padecimiento. La teoría multicausal y de los factores de riesgo ha sido desde el siglo XX la teoría paradigmática, que si bien ha permitido grandes avances en el enfoque de diferentes problemas de salud, no logra explicar otros fenómenos y tiene ciertos vacíos teóricos y deudas en cuanto la epidemiología como disciplina de la salud de las poblaciones (Rose 1985; Krieger 1994; Menéndez 1998; Susser 1998; Urquía 2006). En paralelo al desarrollo de las corrientes salubristas y de medicina social, en los años 60s y 70s surge como teoría alternativa la epidemiología sociocultural, una conjunción de la epidemiología (en su modelo dominante) y la antropología médica. Esta corriente propone dar un nuevo significado a los factores sociales y culturales incluidos en el modelo de salud-enfermedad, no como simples variables sino como elementos descriptores de procesos históricos y de comprensión de significados de los problemas de salud-enfermedad en los grupos sociales (Menéndez 2008). Las limitaciones de esta teoría se circunscriben en cuanto a la articulación de las variables socioculturales con los procesos

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

biológicos que implican las enfermedades, sin por ello restar valor a la perspectiva que brinda para la comprensión de prácticas y para la puesta en marcha de acciones de salud pública.

Entre las nuevas teorías que han ido surgiendo como intentos de superación de la epidemiología del riesgo aparece la epidemiología ecológica. Este marco concibe la realidad como niveles de organización de los individuos, las sociedades y el mundo natural, que son a su vez niveles de análisis en los que puede haber mayor preponderancia de explicaciones biológicas o socioculturales, pero que permiten concebir el proceso salud-enfermedad de modo integral, desde lo molecular a nivel individual hasta las cuestiones políticas de la sociedad o ambientales de una realidad geográfica (Susser & Susser, 1996a, 1996b; Susser 1999). La epidemiología ecológica es tomada por algunos autores como una de los marcos teóricos dentro de la corriente de la “epidemiología social”, que también cobija a la teoría psicosocial y la teoría de producción social de la enfermedad (Krieger 2001). Un elemento en común de estas teorías es la incorporación de variables de grupo, contextuales o ecológicas al análisis ya que se considera que estas variables dan cuenta de información que no es captada por variables individuales, es decir, las características del entorno donde desarrolla la vida el individuo tiene un efecto en su salud, y estas son más que la suma de las características de todos sus individuos (Susser 1994; Diez-Roux 1998). De este modo, por ejemplo, las variables nivel de ingreso de la persona y nivel medio de ingreso del barrio son variables diferentes que refieren a diferentes procesos que afectan la salud del individuo. El análisis del efecto de variables de nivel grupal a nivel individual se denomina “análisis contextual” o “análisis multinivel”, y es parte fundamental de la metodología en el marco de la epidemiología ecológica.

En este brevísimo *racconto* de los cambios históricos en las perspectivas de análisis y construcciones teóricas-conceptuales para el estudio del proceso salud-enfermedad, he intentado presentar las principales consideraciones e ideas en epidemiología que tendré en cuenta para el análisis de posibles factores asociados a la transmisión congénita de *T. cruzi*, factores que podrían definirse en dos dimensiones:

- i) según la naturaleza de la variable: biológica, cultural, económica, política (ver más adelante definiciones de factores biológicos y sociales).
- ii) según el nivel de la unidad de la variable: individual o grupal.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Si bien se está analizando un evento orgánico, la transmisión congénita del *T. cruzi*, la ocurrencia del mismo podría ser diferente en mujeres que han tenido diferentes trayectorias de salud y procesos fisiológicos, producto de circunstancias biológicas como el número de embarazos o realidades sociales como el nivel de instrucción. En particular sobre los factores sociales, ya desde el trabajo de Virchow a mediados de siglo XIX (Waitzkin 2006) y otros de forma sucesiva ya en el siglo XX, se ha visto como las condiciones de vida en la pobreza son determinantes en el desarrollo de la enfermedad al punto de que agentes infecciosos son causales de enfermedad o no según grupos sociales con diferentes realidades de acceso a bienes materiales y culturales. Más recientemente los trabajos de Cassel (Cassel 1976) y otros autores van un paso más con el desarrollo de las teorías psicosocial, psiconeuroendocrinología y psiconeuro-inmunología, mediante las cuales ponen de manifiesto cómo el “medioambiente social”, a través de procesos de stress físico y psicológicos afecta la función neuroendócrina de las personas, modificando su susceptibilidad a agentes infecciosos o al desarrollo de procesos degenerativos (Krieger 2001). En el caso del Chagas crónico se ha visto la influencia en la evolución de la miocardiopatía de la historia de residencia en zona endémica, vivienda precaria, años de educación formal, empleo y acceso a cobertura social, determinando que aquellos grupos con peores condiciones de estas variables, y por lo tanto con una realidad de pobreza que determina peores condiciones de vida, tienen una peor evolución en su cuadro clínico (Viotti *et al.* 2009). De este modo se torna indispensable considerar la influencia de variables biológicas y sociales sobre la transmisión congénita, para su mejor comprensión y abordaje por el sistema de salud.

3.2 Definiciones teóricas

- Área endémica - no endémica para Chagas: El área endémica para la enfermedad de Chagas está definida por la presencia de *Triatoma infestans*, que es vector natural de la transmisión de *T. cruzi* en nuestra región (Programa Nacional de Chagas, 2012). En Argentina el área de riesgo para la transmisión vectorial corresponde al 70% de su territorio continental, extendiéndose desde el extremo norte del país hasta el paralelo 42 de latitud Sur, en la provincia de Chubut. La región de mayor endemicidad histórica se encuentra en el Noroeste y Centro del país, con una superficie que abarca

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

1.045.087 km² y comprende a 13 de las 19 provincias endémicas respecto a la presencia del vector.

- Infección de Chagas Aguda: Fase inicial de la infección por *T. cruzi* caracterizada por elevada parasitemia. Los métodos de elección para realizar el diagnóstico son parasitológicos: gota fresca (baja sensibilidad), strout, o micrométodo (para niños pequeños) (BID/OPS, 2010a; Ministerio de Salud, 2012a, 2012b). La especificidad de estos métodos es de 100%. La sensibilidad en la etapa aguda es de 95,2% para strout y micrométodo. En el caso que no se detecte el parásito en el primer examen es necesario realizar estudios parasitológicos seriados. Las pruebas serológicas comienzan a detectar reacciones antígeno-anticuerpo dos semanas posteriores de la infección, pudiendo ocurrir hasta más de un mes después, por lo que en algunos casos se puede detectar resultados no reactivos o discordancias cuando las muestras son tomadas muy tempranamente.

- Infección de Chagas Crónica: Una vez superada la fase aguda, que dura aproximadamente 6 a 8 semanas, se ingresa a la etapa crónica de la infección. Esta se caracteriza por tener bajo nivel de parásitos en sangre, no detectables por métodos parasitológicos directos, pero con presencia de IgG específicas contra *T. cruzi* que pueden ser detectados mediante diferentes técnicas serológicas estandarizadas (IFI, HAI, ELISA, Aglutinación de partículas) (BID/OPS, 2010a; Ministerio de Salud, 2012a, 2012b). La sensibilidad y especificidad de estas pruebas realizadas solas presentan algunas limitaciones por lo tanto las Normas Nacionales recomiendan realizar el diagnóstico mediante la utilización de 2 reacciones serológicas normatizadas realizadas en forma simultánea, siendo por lo menos una de ellas de alta sensibilidad y especificidad (IFI o ELISA). Las pruebas parasitológicas usadas en esta fase son las de amplificación, siendo el hemocultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) los más utilizados, teniendo una sensibilidad de entre 30 y 70%.

- Infección de Chagas Congénita: Se considera cuando en el recién nacido hijo de madre infectada con *T. cruzi* se encuentra el parásito en sangre de cordón o de los primeros meses de vida (hasta los 9 meses); o bien se detectan Ac anti- *T. cruzi* después del 10° mes (tiempo máximo observado para el *clearance* de Ac maternos y desarrollo de Ac propios), sin registrarse antecedentes migratorios ni transfusionales o de trasplante de órganos al niño (BID/OPS, 2010a; Ministerio de Salud, 2012a, 2012b). El

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

criterio del tiempo al cual deben medirse los Ac propios del niño, y que determinan el tiempo de seguimiento, fue variando en los últimos años en nuestro país. Hasta el año 2006 se consideraba que podía emplearse la serología del niño como criterio diagnóstico a partir del 6° mes de vida. Ese año se puso en vigencia una nueva legislación que modificó esto considerando el 8° mes como momento de corte. Tras la evidencia aportada por diferentes trabajos (De Rissio, Scollo & Cardoni, 2009), a partir de 2012 se estableció que debía realizarse el seguimiento hasta los 10 meses ya que hay niños infectados que hasta el 8° y 9° mes no desarrollan sus propios Ac específicos.

- Incidencia de Chagas congénito: Número de recién nacidos infectados por vía congénita (según definición anterior) sobre el número total de recién nacidos vivos en el mismo período.
- Tasa de transmisión congénita de Chagas: Número de recién nacidos infectados por vía congénita sobre el número de madres infectadas.
- Factores biológicos: Se considerará en este término genérico a aquellos aspectos de la naturaleza orgánica de los individuos, que pueden ser cuestiones constitutivas como edad y sexo (genotipo) o circunstanciales como padecimientos de estados de inmunocompromiso o número de embarazos.
- Factores sociales: En este trabajo se referirá con esta categoría a aquellos aspectos como tipo de empleo, nivel de educación (instrucción formal), acceso a servicios de salud o cobertura social, que hacen a las condiciones de vida de los individuos y los grupos, y que implican interacciones con instituciones del estado, civiles, políticas, de la economía, etc. Estas variables dan cuenta a su vez de la inclusión y participación de las personas en la sociedad y el acceso a bienes y servicios que benefician su desarrollo personal y su bienestar físico, económico y espiritual. Esta visión y construcción conceptual es diferente de la adoptada por las corrientes de la epidemiología social en que se estudia estos factores sociales como determinantes de las inequidades en salud y de determinantes de los procesos de salud-enfermedad (ALAMES 2008). En este caso no se parte del supuesto de determinación, sino que se los considera como factores que pueden incidir sin necesariamente tener un rol determinante o causal. Al mencionar factores “sociodemográficos” se agrupa factores sociales con aspectos demográficos, como ser el tipo de vivienda, que refleja características de una población pero tienen que ver también con realidades sociales (culturales y económicas).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

- Factor de confusión: “En un estudio de si el factor A es una causa de la enfermedad B, decimos que un tercer factor, factor X, es un factor de confusión si se cumple que: 1) el factor X es un factor de riesgo conocido de la enfermedad B; y 2) el factor X se asocia al factor A, pero no es el resultado del factor A. [...] La confusión no es un error en el estudio, sino un verdadero fenómeno que se identifica en el estudio y debe comprenderse. [...] La confusión es una observación válida que describe la naturaleza de la relación entre varios factores y el riesgo de enfermedad. No tener en cuenta la confusión al interpretar los resultados de un estudio es de hecho un error en la realización del estudio y puede sesgar sus conclusiones.” (Gordis 2005).

- Factor modificador de efecto o Interacción: “Cuando la incidencia de la enfermedad en presencia de dos o más factores de riesgo difiere de la incidencia esperada de sus efectos individuales. El efecto puede ser mayor de lo que sería de esperar (interacción positiva, sinergismo) o menor (interacción negativa, antagonismo). [...] Si la asociación es igualmente fuerte en todos los estratos, no hay interacción.” (Gordis 2005). Al igual que los factores de confusión los modificadores de efecto no son errores sino que describen las relaciones entre ciertos factores y un resultado.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

4. PLANTEO DEL ESTUDIO

3.1 Hipótesis

Existen factores sociodemográficos y biológicos de la madre que están asociados a la transmisión congénita del *T. cruzi* y que representan factores de riesgo y de alerta para el equipo de salud.

La identificación de que ciertas características están asociadas a la transmisión congénita de *T. cruzi* permitiría considerarlas como datos epidemiológicos de interés en la anamnesis y monitoreo del caso. Así, estos antecedentes actuarían como alertas para el equipo de salud, mejorando el seguimiento del caso en la práctica asistencial y generando información que permita avanzar en el conocimiento del evento de transmisión congénita.

3.2 Objetivo General

Analizar la asociación de factores maternos biológicos y sociodemográficos y la ocurrencia de transmisión congénita del *T. cruzi*.

3.3 Objetivos Específicos

- 1) Realizar un perfil sociodemográfico de mujeres que se atienden por infección crónica de *T. cruzi* en áreas metropolitanas de Argentina.
- 2) Analizar la asociación de factores biológicos de la madre a la transmisión congénita de *T. cruzi*. A considerar: edad materna al momento del parto; tipo de parto; presencia de estados de inmunosupresión o co-infecciones; número de hijo biológico; antecedentes familiares de transmisión congénita.
- 3) Analizar la asociación de factores sociodemográficos y la transmisión congénita de *T. cruzi*. A considerar: origen geográfico; tipo de vivienda antes de los 15 años; ocupación; nivel de instrucción; subsistema de salud al que accede.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

5. METODOLOGÍA

5.1 Definiciones metodológicas

- **Diseño:** El estudio consiste en un estudio observacional de cohorte retrospectivo de niños y sus madres que fueron atendidas en tres centros de investigación y asistenciales públicos en CABA y las provincias de Santa Fe y Salta. En el centro de CABA se atienden tanto a residentes de CABA como de provincia de Buenos Aires, y muy eventualmente residentes de otras provincias del país.

Se decide realizar un estudio de cohorte ya que este diseño se plantea para estudiar la aparición de enfermedad en grupos con diferente exposición a un factor, y establecer asociaciones de que determinen que tales exposiciones se comportan como factores de riesgo. Los estudios de cohorte, por la relación temporal de la exposición-evento, permiten establecer relaciones de tipo causal y abordar hipótesis etiológicas de una enfermedad (Almeida Filho N & Rouquayrol MZ 2008).

En los estudios de cohorte los individuos o grupos de estudio presentan ciertas características o exposiciones que preceden a la aparición de la enfermedad, la cual sucede o no durante un período de tiempo de seguimiento. De este modo es posible calcular incidencia, y tener una medida de riesgo absoluto y riesgo relativo al comparar las incidencias entre grupos (Gordis 2005, Rothman 1987). Al ser la exposición anterior al evento, si se verifica una mayor incidencia en el grupo expuesto se entiende como una asociación con relación causal (Gordis 2005). En el caso del presente estudio se asumen como exposiciones a los antecedentes maternos (biológicos o sociales) previos o durante el embarazo, con la determinación posterior al parto de la ocurrencia o no de la transmisión congénita del *T. cruzi* en el niño.

Debe considerarse sin embargo, que para establecer una relación causa-efecto entre dos factores deben comprobarse otras circunstancias que son enunciadas como los criterios de causalidad de Bradford Hill, y tienen que ver con verificar la validez y consistencias de las relaciones que se establecen (Almeida Filho N & Rouquayrol MZ 2008). Estos criterios son: i) intensidad de la asociación; ii) secuencia cronológica correcta; iii) significancia estadística; iv) efecto dosis-respuesta; v) consistencia de la asociación; vi) especificidad de la asociación; y vii) coherencia científica.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Los estudios de cohorte pueden ser prospectivos o retrospectivos. En los primeros el investigador parte de sujetos que presentan o no las exposiciones de interés, y se hace un seguimiento hasta la aparición de la enfermedad. Esto representa una dificultad de costo y tiempo, que puede ser superada realizando un estudio retrospectivo, en que el evento ya ocurrió (Gordis 2005). En nuestro caso se eligió el diseño retrospectivo, valiéndonos de registros clínicos históricos en los cuales estaba bien establecida temporalmente la presentación de la característica de interés de la madre y la posterior ocurrencia de la transmisión congénita. Esta estrategia permite incluir en el estudio un número mayor de casos, ya que de elegir la estrategia prospectiva hubiera estado muy limitada por la baja ocurrencia del evento y acceso limitado a población con la infección.

Al trabajar con una muestra poblacional es posible también hacer una caracterización de la población afectada, abordando variables que no necesariamente tengan un rol de determinación o rol causal en la transmisión congénita, pero que dan cuenta de un contexto o situación de la población afectada.

- Evento: Infección Congénita (ver definiciones teóricas, 3.2).
- Factor/Exposición: características maternas y del binomio madre-hijo individuales y ecológicas definidas en la tabla correspondiente (Tabla 1).
- Ámbito de estudio: Territorio de Argentina entre febrero de 1989 y mayo de 2016, considerando que los centros participantes tienen pacientes de diferentes provincias, incluyendo a personas nacidas en otros países pero que residían en el país al momento de ser atendidas en los centros mencionados.
- Fuentes de datos: Bases de datos de pacientes del Instituto Nacional de Parasitología (INP-ANLIS), Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemoepidemias (CeNDIE-ANLIS) y Centro de Investigación de Endemias Nacionales, Universidad Nacional del Litoral (CIEN).
- Población: Niños y sus madres con infección por *T. cruzi* en fase crónica que acudieron al INP, CIEN y CeNDIE para diagnóstico de infección congénita.
- Muestra: Todos aquellos registros de binomios hijo-madre que completaron el diagnóstico de infección congénita en el niño y cuya madre no recibió tratamiento tripanocida.
- Selección y tamaño de la muestra: Se analizaron todos los casos e información disponible proveniente de niños y sus madres que cumplieran con los criterios de

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

inclusión-exclusión. El muestreo fue por conveniencia, considerando todos los casos posibles según la información disponible. La base de análisis final estuvo constituida por 2120 casos y para su conformación se siguieron los pasos detallados más adelante (Figura 2).

- Unidad de análisis: Niño hijo de madre con infección por *T. cruzi* en fase crónica no tratada con tripanocidas.

5.2 Criterios de inclusión-exclusión

- Criterios de inclusión: Son un conjunto de propiedades cuyo cumplimiento identifica a un individuo que pertenece a la población en estudio (Rebagliato, Ruiz, Aranz. 1996).
 - Hijos biológicos de mujeres con infección por *T. cruzi* que inician diagnóstico de Chagas congénito.
 - Madres: mujeres con infección crónica por *T. cruzi* diagnosticadas con 2 o más pruebas serológicas reactivas.
- Criterios de exclusión: Son propiedades cuya verificación identifica a un individuo que cumple con los criterios de inclusión pero que por estas segundas características podría generar sesgo en la estimación de la relación entre variables, aumento de la varianza de las mismas o presentar un riesgo en su salud por su participación en el estudio. Su objetivo es reducir los sesgos, aumentar la seguridad de los pacientes y la eficiencia en la estimación (Rebagliato, Ruiz, Aranz. 1996).
 - Niños cuya madre hubiera recibido tratamiento tripanocida previo al embarazo, sea en un esquema completo o incompleto. Para el presente estudio se excluyen a las mujeres que recibieron tratamiento tripanocida por tratarse de un factor de confusión importante, dado las evidencias de modificación de la ocurrencia de transmisión congénita (Fabbro *et al.*, 2014).

En el manejo de la base de datos no se analizaron los registros de casos que no contaban con información necesaria para verificar los criterios de inclusión-exclusión, la construcción de variables que definían la ocurrencia del evento o la conformación de los binomios, a decir:

- a) En los registros clínicos de la madre: i) Fecha de nacimiento; ii) Pruebas serológicas: fechas de realización y resultados; iii) Realización (o no) de tratamiento etiológico.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del *T. cruzi**. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

b) En los registros clínicos del niño: i) Fecha de nacimiento; ii) Pruebas parasitológicas y/o serológicas: fechas de realización y resultados; iii) Dato de identificación de madre (DNI o protocolo interno).

5.3 Variables del estudio

Se consideró como variable dependiente el evento de transmisión congénita de *T. cruzi*, confirmada por el adecuado seguimiento y realización de pruebas de laboratorio en el niño. Entre las variables independientes se consideró diferente tipo de información que apunta a los objetivos de i) caracterizar la población afectada por la infección de *T. cruzi* en cuanto a características demográficas, económicas y culturales, y ii) analizar aspectos biológicos y sociodemográficos que podrían intervenir en el proceso de salud-enfermedad-atención en torno a la transmisión congénita del *T. cruzi*. De este modo, considerando la información disponible de las fuentes, se obtuvieron datos y construyeron variables organizadas en tres grupos principalmente:

- Variables sociodemográficas: sitio de residencia actual; país y provincia de nacimiento materno; riesgo de transmisión vectorial de la región de nacimiento materno; nivel de instrucción materna; ocupación materna; servicio de salud al que accede la madre.
- Variables sobre historia obstétrica: edad materna al momento del parto; tiempo de gestación del bebé; tipo de parto; peso al nacer; número de hijo biológico.
- Variables sobre antecedentes familiares: infección por *T. cruzi* en abuela materna del niño; infección congénita por *T. cruzi* de hermanos del niño.

Las definiciones conceptuales y operacionales, unidades de medida y valores de la variable se encuentran en la tabla de variables de estudio (Tabla 1).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 1. Variables de estudio.

Objetivo específico	Unidad de Análisis	Variable (nombre)	Definición Teórica	Definición operativa	Valores de la variable
-Realizar un perfil sociodemográfico de mujeres que se atienden por infección crónica de <i>T. cruzi</i> en centros de zonas endémicas y no endémicas de Argentina	Individual – Madre	País de nacimiento	País en que nació.	Nombre del país en que nació según lo registrado y por agrupación en categoría “otros” en caso de considerarse de muy baja frecuencia.	Argentina, Bolivia, Paraguay, Chile, Brasil, Uruguay, Perú, otros.
	Individual – Madre	Provincia de nacimiento	Provincia argentina en la que nació.	Nombre de la provincia argentina en nació la madre, considerándose Ciudad de Buenos Aires (CABA) como una categoría diferente. No aplican para esta variable mujeres nacidas en países diferentes de Argentina.	24 provincias argentinas y CABA.
	Individual – Madre	Riesgo vectorial de zona de nacimiento	Categoría de riesgo de transmisión vectorial del país y/o provincia en la que nació.	Clasificación de nivel de riesgo de transmisión vectorial de provincia y país, siguiendo los criterios del Programa Nacional de Chagas sobre control vectorial y prevalencia poblacional de infección por <i>T. cruzi</i> . Se realizó una categorización de las provincias y países antes y después de 1970 considerando los programas de control establecidos en la década del 60. Ver tabla de clasificación en Apéndice A.	Zona de riesgo alto Zona de riesgo medio Zona de riesgo bajo Zona no endémica
	Individual – Madre	Ocupación	Actividad que realiza de hecho	Actividad que realiza de hecho y/o en la mayor parte de su tiempo	Trabajador rural; albañilería; técnico; personal de seguridad o transporte; servicios, administración; profesional; comercio, por cuenta propia; ama de casa; estudiante; ninguna; otra (especificar). NS/NC

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 1, continuación

Objetivo específico	Unidad de Análisis	Variable (nombre)	Definición Teórica	Definición operativa	Valores de la variable
	Individual – Madre	Nivel de instrucción	Nivel de educación formal	Nivel de compleción de niveles de educación formal	Analfabeta Ninguno alfabeto; Primario*; Secundario*; Terciario; Universitario; NS/NC
	Individual – Madre	Servicio de salud	Subsector del sistema de salud al que accede	Subsector del sistema de salud al que accede	Público Obras Sociales Privado NS/NC
Analizar la asociación de factores biológicos y la transmisión congénita de <i>T. cruzi</i>	Individual – Madre	Edad al momento del parto	Edad en años al momento del parto	Cálculo de años entre las fechas de nacimiento de la madre y del parto de su hijo	18 años en adelante
	Binomio	Culminación de embarazo	Definición del embarazo según si su terminación en parto ocurrió o no al tiempo de gestación considerado adecuado	Definición del embarazo según si superó o no las 37 semanas de gestación al momento del parto.	Prematuro A término NS/NC/SD
	Binomio	Tipo de parto	Modo o procedimiento por el cual ocurre el nacimiento del hijo	Modo o procedimiento por el cual ocurre el nacimiento del hijo	Vaginal Cesárea SD
	Binomio	Número de hijo biológico	Número de orden de nacimiento entre los hijos que haya tenido su madre	Número de orden de nacimiento entre los hijos que haya tenido su madre, considerando los nacidos vivos	1, 2, 3, ≥4
	Binomio	Hermano infectado	Evidencia de algún hermano infectado por vía congénita.	Evidencia de algún hermano infectado por vía congénita.	Si No No, con dato faltante de algún hermano NS/NC/SD
	Individual-Madre	Abuela materna infectada	Evidencia de infección por <i>T. cruzi</i> en abuela materna.	Evidencia de infección por <i>T. cruzi</i> en abuela materna.	Si No NS/NC/SD

Fuente: Elaboración propia. Notas: *En los casos que el nivel de instrucción fuera EGB 1 y 2, se considerará como primaria. En los casos que la instrucción fuera EGB 3 y Polimodal se considerará como secundaria.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

5.4 Procedimientos de recolección y manejo de datos

Durante el plan de trabajo de esta tesis no se realizó ninguna intervención directa respecto al diagnóstico, tratamiento o entrevista para obtención de datos sino que se utilizó la información ya disponible.

Los registros sobre los cuales se trabajó surgen de:

- 1) Base de datos de pacientes del Departamento de Diagnóstico del INP en el marco de la atención de rutina.
- 2) Base de datos de los pacientes del Dpto de Clínica de INP, CeNDIE y CIEN en el marco de la atención de rutina o de proyectos de investigación (Proyecto MADRES) (CITAS). Esta base de datos contiene la misma información del Dpto de Diagnóstico INP aportando dos variables adicionales, “nivel de instrucción” y “hermano infectado”, las cuales permiten hacer un análisis de interés.

De este modo se trabajó con fuentes de datos secundarias ya existentes. El procedimiento general de obtención y manejo de datos se esquematiza en la figura 2.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del *T. cruzi**. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Figura 2. Esquema del procedimiento general.

Fuente: Elaboración propia.

El procedimiento general puede describirse en las siguientes etapas o pasos:

I. Obtención de bases de datos secundarias: El Departamento de Diagnóstico del INP facilitó bases de datos incluyendo registros de: a) niños que iniciaron el diagnóstico por infección congénita por *T. cruzi* antes de los 18 meses de vida, desde el primer control hasta la última visita (con diagnóstico completo o inconcluso), y b) mujeres con infección crónica por *T. cruzi*, incluyendo las madres de los niños que realizaron los controles por Chagas congénito. La otra base secundaria se obtuvo de registros de los Dptos de Clínica del INP, CeNDIE y CIEN participantes del proyecto MADRES (Fabbro *et al.* 2014). De esta base se seleccionaron las variables de interés y se verificó y eliminó los casos ya incluidos en la base del INP (18 en total, de la base original MADRES de 354 casos). Todas estas bases estaban en soporte Excel.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

II. Generación de base de datos principal: Los pasos de revisión se realizaron parcialmente en Excel para cada base y posteriormente se exportaron a Stata para la generación de variables de diagnóstico. En la base de datos de mujeres se filtraron las mujeres con fechas coherentes y cuyo diagnóstico hubiera sido positivo para la infección por *T. cruzi*. En la base de datos de seguimiento de niños se revisaron fechas y resultados de controles, y se generaron variables para definir el estado final de infección del niño. Las bases de niños y mujeres se unieron y se generó la base principal de binomios del INP, con 3.353 registros de niños con datos de sus madres. Con la base del INP y del proyecto MADRES se generó la base principal, la cual incluyó 3.689 registros únicos de niños con datos maternos.

III. Consolidación de la base de datos principal: En la base conjunta generada en la etapa anterior se realizaron etapas sucesivas para filtrar los casos con los criterios de exclusión. En primer momento se generó una versión 2 excluyendo los casos de niños cuyas madres hubieran recibido tratamiento tripanocida previo al embarazo. Posteriormente se filtraron considerando la finalización del diagnóstico de Chagas congénito, dejando en la versión 3 los casos en que el niño tuviera el diagnóstico completo. Con los datos excluidos de la versión 3, es decir con diagnóstico incompleto, se generó una base versión 4 para un sub-análisis de la población que discontinuó el seguimiento. En la base versión 3 había 17 casos que habiendo completado el algoritmo a los 10 meses la serología daba resultados discordantes por lo cual se los excluyó, reduciendo el n total de 2.137 a 2.120. La base versión 3 ya contenía la totalidad de los casos, con los datos de variables en bruto. Por último se generaron las variables de estudio a partir de los datos disponibles, de acuerdo a lo establecido en la tabla de variables (Tabla 1). Este proceso continuó durante el análisis según los resultados que se iban obteniendo.

5.5 Análisis de los datos

Los análisis de datos fueron realizados utilizando el software STATA versión 11, y comprendió un análisis descriptivo y posteriormente un análisis bivariado entre la variable dependiente (infección congénita) y cada una de las diferentes variables independientes.

1° Análisis descriptivo: Para cada variable se realizó inicialmente un análisis exploratorio considerando la población total, y por grupos con y sin transmisión congénita. Para las variables categóricas dicotómicas se realizaron tablas de 2x2, o

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

2xn para variables con más categorías, con las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) respecto al grupo de población (total, sin infección congénita, con infección congénita). En los casos en que alguna categoría de la variable tuviera frecuencias muy bajas se consideró la creación de nuevas categorías resumen o la generación de una nueva variable agrupando categorías. Para las variables continuas se calcularon medidas de tendencia central y descriptivas de la distribución: media y desvío estandar, mediana y medidas intercuartílicas, mínimo-máximo, curtosis, skewness, varianza. Se realizaron también gráficos y test de normalidad (Shapiro-Wilk).

2º- Análisis Bivariado: Para las variables categóricas se calcularon las frecuencias esperadas y las tasas de transmisión congénita en cada categoría. En los casos que había alguna frecuencia esperada menor a cinco se utilizó test de Fisher para estimar si existía diferencia significativa de las tasas de transmisión entre los grupos, y en los casos que fueran igual o mayor de cinco se utilizó el test de χ^2 . En el caso que la diferencia era significativa ($p \leq 0,05$) se calculó el riesgo relativo entre tasas de transmisión. Para las variables continuas se analizaron los diferentes parámetros de la distribución calculados en la etapa previa y se definió si la muestra tenía una distribución normal o no. En el caso que tuviera distribución normal se realizó tests de T, o caso contrario test de Wilcoxon-ranksum para comparar las distribución en grupos con y sin transmisión congénita. En los casos que las distribuciones entre grupos tenían distribución diferente estadísticamente significativa se analizó conjuntamente mediante gráficos y análisis estratificado (test ANOVA, Mantel-Haensel) la distribución en función de una tercera variable que se considerara posible confusora o modificadora de efecto.

5.6 Limitaciones

El estudio que se plantea presenta limitaciones de diversa índole que surgen principalmente de dos situaciones:

i) La disponibilidad de datos: Por tratarse de un estudio que utiliza datos secundarios hay datos, especialmente aquellos sobre aspectos sociodemográficos, que no estaban en las bases originales y por lo tanto se analizaron para un menor número de casos. A su vez puede haber información que esté pero de forma incompleta porque en la toma de datos del paciente no se preguntó adecuadamente (del modo que se hubiera deseado, de obtener datos primarios) o hubo olvido u ocultamiento por parte de la

paciente. El dato faltante de mayor relevancia fue el de ocurrencia de transmisión congénita por no completarse el seguimiento del recién nacido, que determinó que 35% de los registros de la base de datos no pudieran ser analizados.

ii) Aspectos no estudiados: Como se mencionó en el estado del arte, el evento de transmisión congénita depende de una serie de factores entre los cuales se encuentran las características del parásito y de la inmunidad materna y del hijo que no son objeto de estudio durante la atención médica de rutina, sino más bien de investigación científica. Estos aspectos no se podrán incluir en el análisis de este trabajo ni se podrán observar sus asociaciones con los otros factores que sí se incluyen.

Considerando el punto pérdida de datos, daría lugar a las siguientes limitaciones o potenciales sesgos en las observaciones de este proyecto:

- Sesgo de selección por muestra a partir del INP: la población de este estudio son principalmente personas que se acercan al INP a realizar su diagnóstico y seguimiento de laboratorio. Si bien el INP es un centro de referencia nacional, los casos incluidos no tenían diagnóstico previo por lo cual no hay una inclusión de casos con resultado previo positivo a confirmar. Se considera el sesgo en cuanto a un posible mayor interés u otras características y situaciones desconocidas de por qué acuden al INP y no a centros asistenciales más cercanos a sus domicilios.
- Sesgo de selección por pérdida de casos. Durante la conformación de las bases de datos no se consideraron una importante cantidad de casos debido principalmente a que no se tuvo información pareada de madres o que no completaron el diagnóstico de Chagas congénito (Figura 2). Los casos que no completaron el diagnóstico de infección congénita fue un número elevado (35%) y constituyen la principal limitación en la interpretación de los resultados sobre asociaciones. Si bien no se tiene evidencia que este grupo tenga una mayor ocurrencia de transmisión congénita y alguna característica asociada a ello, tampoco se tienen evidencias de lo contrario. En este sentido, y para tener mayor información sobre estos casos se realizó un sub-análisis de las características maternas y advertir si hubiera diferencias respecto las madres de niños con diagnóstico completo. De haber diferencias importantes podría suponerse que haya también una ocurrencia del evento diferente, pero esto no fue observado.
- Sub o sobreestimaciones de ciertas características por inclusión de mujeres en más de un binomio: Esta situación no se consideró problemática, mientras que sí lo sería seleccionar un hijo respecto a varios. En caso de ser posible los binomios

trataron de conformarse con la información de la madre más cercana al momento del parto de cada hijo, dado por el número de protocolo interno del INP, que al diferir del DNI evitaría replicar características de una misma mujer que podrían variar de un momento a otro, como ser la realización de tratamiento tripanocida o el servicio de salud que utiliza.

- Alteración en la calificación de casos de transmisión congénita. La determinación de la infección congénita se realizó en función de los resultados de laboratorio disponible. Cabe una posibilidad que se considera mínima que algún caso que resulta infectado no haya sido congénita sino por exposición al vector durante el período de control o alguna transfusión contaminada. La primera situación se considera poco probable ya que la gran mayoría de casos considerados (90%) eran residentes de CABA y provincia de Buenos Aires por lo que el contacto con el vector sería sólo por viaje circunstanciales a zona rural endémica. La segunda situación es casi nula en cuanto que hace más de dos décadas que los donantes de sangre son controlados en un 100% para la detección de infección por *T. cruzi*.

5.7 Aspectos éticos

La inclusión de casos en este estudio se hizo de acuerdo a los criterios establecidos y durante el trabajo no se realizó ninguna intervención directa respecto al diagnóstico, tratamiento o entrevista para obtención de datos, sino que se utilizó la información ya disponible.

El procesamiento de los datos se hizo manteniendo el anonimato de la identidad de las personas incluidas. En las bases de datos cedidas por el INP se excluyeron todos los datos de identidad o contacto, asignando un número de identificación interno a cada persona.

6. RESULTADOS

6.1 Descripción general

La población del estudio estuvo constituida por 2.120 niños y 1.813 mujeres infectadas por *T. cruzi*, madres de estos niños. En este sentido 307 mujeres (14,5%) tienen más de un hijo. Los niños incluidos completaron el diagnóstico de infección congénita de *T. cruzi* al obtener un resultado positivo por técnica parasitológica antes de los 10 meses o serología reactiva o no reactiva a edad mayor o igual a 10 meses. La proporción de niños infectados fue de 9,1% (192/2.120). Hubo 17 casos que completaron el esquema diagnóstico a los 10 meses pero no tuvieron serología conclusiva al momento del cierre de la base, por lo que no fueron incluidos.

Las mujeres incluidas nacieron entre los años 1932 y 1998, siendo el 75% de 1973 o posterior. Las que nacieron previamente a 1959 son todas mujeres argentinas. Los hijos nacieron entre 1954 y 2015, siendo que el 90% nacieron a partir de 2002. No se observó diferencia significativa entre el grupo de niños infectados y no infectados en relación al año de nacimiento (Figura 3).

Figura 3. Distribución de año de nacimiento de madres e hijos.

Fuente: Elaboración propia.

6.2 Variables sobre origen geográfico

Las mujeres y sus hijos eran residentes de centros urbanos de Argentina, en su gran mayoría en provincia de Buenos Aires (71,3%) y Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA, 19,1%). El resto eran residentes de diferentes provincias del país, excepto dos casos residentes en países limítrofes (Tabla 2). La nacionalidad de las madres fue en un 59% argentina, 29,7% boliviana, 10,8% paraguayas, y sólo 0,25% de otros países. Entre las mujeres argentinas, las provincias de nacimiento más

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

frecuentes fueron Buenos Aires (29,4%), CABA (14,3%), Chaco (14,6%) y Santiago del Estero (9,8%). Considerando la categorización de riesgo de transmisión vectorial de las provincias y países originarios (Tabla 1, Anexo 1), el 67,6% de las madres provenían de zonas de riesgo medio o alto.

Tabla 2. Variables de origen geográfico.

	Total N (%)	Sin transmisión congénita N (%)	Con transmisión congénita N (%)
Población total (muestra)	2.120 (100,00)	1.928 (100,00)	192 (100,00)
Residencia actual (n=2083)			
Buenos Aires	1.516 (72,78)	1.384 (73,15)	132 (69,11)
CABA	407 (19,54)	377 (19,93)	30 (15,71)
Resto del país	158 (7,59)	129 (6,82)	29 (15,18)
Otros países	2 (0,10)	2 (0,11)	0 (0,00)
País de origen materno (n=2119)			
Argentina	1.275 (60,17)	1.138 (59,06)	137 (71,35)
Bolivia	617 (29,12)	573 (29,74)	44 (22,92)
Brasil	3 (0,14)	3 (0,16)	0 (0,00)
Chile	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0,00)
Paraguay	219 (10,34)	208 (10,79)	11 (5,73)
Perú	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0,00)
Uruguay	2 (0,09)	2 (0,10)	0 (0,00)
Otros	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0,00)
Provincia argentina de origen materno (n=1275)			
Buenos Aires	375 (29,41)	331 (29,09)	44 (32,12)
CABA	183 (14,35)	163 (14,32)	20 (14,60)
Catamarca	2 (0,16)	2 (0,18)	0 (0,00)
Chaco	186 (14,59)	171 (15,03)	15 (10,95)
Corrientes	29 (2,27)	27 (2,37)	2 (1,46)
Córdoba	6 (0,47)	6 (0,53)	0 (0,00)
Entre Ríos	26 (2,04)	19 (1,67)	7 (5,11)
Formosa	34 (2,67)	30 (2,64)	4 (2,92)
Jujuy	48 (3,76)	42 (3,69)	6 (4,38)
La Pampa	2 (0,16)	2 (0,18)	0 (0,00)
La Rioja	1 (0,08)	1 (0,09)	0 (0,00)
Mendoza	13 (1,02)	11 (0,97)	2 (1,46)
Misiones	31 (2,43)	27 (2,37)	4 (2,92)
Neuquén	3 (0,24)	3 (0,26)	0 (0,00)
Rio Negro	2 (0,16)	2 (0,18)	0 (0,00)
Salta	58 (4,55)	51 (4,48)	7 (5,11)
San Juan	6 (0,47)	5 (0,44)	1 (0,73)
San Luis	3 (0,24)	3 (0,26)	0 (0,00)
Santa Fe	119 (9,33)	99 (8,70)	20 (14,60)
Santiago del Estero	125 (9,80)	120 (10,54)	5 (3,65)
Tucumán	23 (1,80)	23 (2,02)	0 (0,00)

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 2, continuación

	Total N (%)	Sin transmisión congénita N (%)	Con transmisión congénita N (%)
Procedencia materna de zona de riesgo vectorial (n=2079)			
Alto	1.001 (48,15)	926 (49,05)	75 (39,27)
Medio	405 (19,48)	364 (19,28)	41 (21,47)
Bajo	152 (7,31)	135 (7,15)	17 (8,90)
Nulo	521 (25,06)	463 (24,52)	58 (30,37)

Fuente: Elaboración propia.

En el análisis de transmisión congénita de *T. cruzi* según las variables de origen geográfico de la madre se observa que la tasa de transmisión en hijos de mujeres nacidas en Argentina es del 10,7% mientras que en los hijos de mujeres de Bolivia y Paraguay es de 7,1% y 5,0% respectivamente (Tabla 3). La diferencia de tasa de transmisión congénita por nacionalidad materna es significativa (prueba de Chi2 $p=0,003$). Esto implicaría que los hijos de madres argentinas tienen un 50% más de probabilidades de resultar infectados respecto a los hijos de madres bolivianas (RR=1,50; IC95% 1,09-2,09) y 140% más probabilidades respecto a los hijos de madres paraguayas (RR=2,14; IC95% 1,18-3,89). Se analizó si la edad al momento del parto variaba según nacionalidad de madre pero no se observaron diferencias significativas (Figura 4).

Considerando el riesgo vectorial (RV) de las regiones originarias de las madres, la mayor tasa de transmisión se observa en los hijos de mujeres nacidas en zona no endémica (RV nulo) o RV bajo, que incluye mayoritariamente a las mujeres nacidas en CABA, provincia de Buenos Aires, Misiones, Corrientes y Jujuy posteriormente a 1970. La tasa de transmisión fue de 11,1% en hijos de mujeres de zonas no endémicas, 11,2% en hijos de mujeres de zonas de RV bajo, 10,1% en hijos de mujeres de zonas de RV medio, y 7,5% en hijos de mujeres de zonas de RV alto. Estas diferencias entre tasas de transmisión no resultan significativas (prueba de Chi2 $p=0,073$), pero si consideramos sólo dos categorías, zona de RV medio-alto y zona de RV bajo-nulo, las tasas de transmisión sí resultan estadísticamente diferentes (8,25% vs 11,14%, respectivamente, prueba de Chi2 $p=0,033$) (Tabla 3). Se consideró la edad materna al momento del parto para analizar posible confusión por zona de riesgo vectorial, pero no se encontró diferencias que marcaran una tendencia distintiva (Figura 5).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del *T. cruzi**. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Figura 4. Edad materna al momento del parto, por país de nacimiento de madre y transmisión congénita de *T. cruzi* en hijos.

Fuente: Elaboración propia. Nota: Abreviaciones: "No infect.": no infectada; "Infect.": infectada.

Figura 5. Edad materna al momento del parto, por riesgo vectorial de región de nacimiento de madre y transmisión congénita de *T. cruzi* en hijos.

Fuente: Elaboración propia. Nota: Abreviaciones: "No infect.": no infectada; "Infect.": infectada; RV: riesgo vectorial.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 3. Análisis bivariado de transmisión congénita de *T. cruzi* y variables de origen geográfico.

	Total N (%)	Sin transmisión congénita N (%)	Con transmisión congénita N (%)	P
Población total (muestra)	2.120 (100,00)	1.928 (90,94)	192 (9,06)	
País de origen materno (n=2.111)				
Argentina	1.275	1.138 (89,25)	137 (10,75)	0,003
Bolivia	617	573 (92,87)	44 (7,13)	
Paraguay	219	208 (94,98)	11 (5,02)	
Provincia argentina de origen materno (n=869)				
Buenos Aires	375	331 (88,27)	44 (11,73)	0,063
CABA	183	163 (89,07)	20 (10,93)	
Chaco	186	171 (91,94)	15 (8,06)	
Santiago del Estero	125	120 (96,00)	5 (4,00)	
Procedencia materna de zona de riesgo vectorial (n=2.076)				
Alto	1001	926 (92,5)	75 (7,49)	0,073
Medio	405	364 (89,9)	41 (10,12)	
Bajo	152	135 (88,8)	17 (11,18)	
Nulo (zona no endémica)	521	463 (88,9)	58 (11,13)	
Procedencia materna de zona de riesgo vectorial (n=2.076)				
Medio-alto	1.406	1.290 (91,75)	116 (8,25)	0,033
Bajo-nulo	673	598 (88,86)	75 (11,14)	

Fuente: Elaboración propia.

6.3 Variables sobre historia obstétrica

La edad materna al momento del parto fue en promedio $28,9 \pm 6,6$ años, mostrando un rango entre 14,8 y 48,8 años (Tabla 4). La edad al parto mostró una distribución normal y fue similar entre mujeres que tuvieron hijos con y sin infección congénita (Figura 3) (T-test $p=0,7389$) (Tabla 5). La distribución de edad de las madres también fue similar entre mujeres de diferentes nacionalidades (Figura 4).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 4. Variables biológicas al parto y de antecedentes familiares.

	Total N (%) Media (min.-max.)	Sin transmisión congénita N (%) Media (min.-max.)	Con transmisión congénita N (%) Media (min.-max.)
Población total (muestra)	2120 (100,00)	1928 (100,00)	192 (100,00)
Edad materna al parto en años	28,86±6,56 (14,77-48,83)	28,89±6,47 (14,77-48,83)	29,06±7,18 (15,69-46,90)
Sexo del bebe masculino (n=1.920)	941 (49,01)	869 (49,32)	72 (45,57)
Parto vaginal (n=1.922)	1.228 (63,89)	1.102 (63,70)	126 (65,63)
Edad gestacional a término(n=2.082)	1.973 (94,76)	1.797 (94,98)	176 (92,63)
Peso al nacer en gramos (n=2.079)	3.391±551 (775-5.200)	3.398±537 (775-5.200)	3.325±656 (900-5.000)
Número (orden) de hijo (n=1.276)	2,52±1,54 (1-11)	2,51±1,54 (1-11)	2,66±1,60 (1-9)
Primogénito (n=1.276)	343 (26,88)	315 (27,04)	28 (25,23)
Algún hermano infectado por vía congénita (n=198)	64 (32,32)	41 (25,00)	23 (67,65)
Abuela materna infectada por <i>T. cruzi</i> (n=927)	457 (49,30)	394 (47,47)	63 (64,95)

Fuente: Elaboración propia.

Figura 6. Frecuencias de edad al parto de mujeres que tuvieron hijos no infectados e infectados congénitamente.

Izquierda: Mujeres con hijos no infectados. Derecha: Mujeres con hijos infectados

Fuente: Elaboración propia.

La edad gestacional al momento del parto fue a término para el 94,8% de los niños. En el caso de los niños con infección congénita la proporción de niños con edad gestacional pre-término fue levemente mayor a los niños no infectados (7,4% vs 5,0%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El peso al nacer tuvo una distribución no normal con una mediana de 3.420grs, estando el peso del 75% de los niños por arriba de los 3.080grs. La distribución de los pesos en niños con y sin transmisión congénita no mostró diferencias significativas (test de Wilcoxon $p=0,2842$). Al considerar si había variación en el peso según edad gestacional e infección congénita, la diferencia de pesos se encontró entre los grupos pre-término y a término pero no entre grupos de infectados y no infectados (Figura 7).

El tipo de parto fue en un 63,9% por vía vaginal. La tasa de transmisión congénita en niños nacidos por vía vaginal fue de 10,3% y en niños nacidos por cesárea de 9,5%, no siendo significativa esta diferencia (prueba de Chi2 $p=0,598$) (Tabla 5).

Figura 7. Peso al nacer de niños infectados y no infectados congénitamente según edad gestacional.

Fuente: Elaboración propia.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

El orden de nacimiento de los niños fue entre 1 y 11, siendo el 26,9% el primer hijo. La proporción de primogénitos entre los niños infectados y no infectados fue similar (25,2% y 27,0% respectivamente). A su vez, la tasa de transmisión entre los primogénitos fue de 8,2% y de 8,9% entre los no primogénitos (prueba de Chi2 $p=0,681$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis bivariado de transmisión congénita de *T. cruzi* y variables biológicas al parto y de antecedentes familiares.

	Total N (%) Media (min.-max.)	Sin transmisión congénita N (%) Media (min.-max.)	Con transmisión congénita N (%) Media (min.-max.)	P
Población total (muestra)	2.120 (100,00)	1.928 (90,94)	192 (9,06)	
Edad materna al parto en años	28,86±6,56 (14,77-48,83)	28,89±6,47 (14,77-48,83)	29,06±7,18 (15,69-46,90)	0,7389
Sexo del bebe(n=1.920)				
Masculino	941	869 (92,35)	72 (7,65)	0,366
Femenino	979	893 (91,22)	86 (8,78)	
Tipo de parto (n=1.922)				
Vaginal	1.228	1.102 (89,74)	126 (10,26)	0,598
Cesárea	694	628 (90,49)	66 (9,51)	
Edad gestacional (n=2.082)				
A término	1.973	1.797 (91,08)	176 (8,92)	0,166
Pretérmino	109	95 (87,16)	14 (12,84)	
Peso al nacer en gramos (n=2.079)	3.391±551 (775-5200)	3.398±537 (775-5200)	3.325±656 (900-5000)	0,2842
Primogénito (n=1.276)				
Si	343	315 (91,84)	28 (8,16)	0,681
No	933	850 (91,10)	83 (8,90)	
Algún hermano infectado por vía congénita (n=198)				
Si	64	41 (64,06)	23 (35,94)	0,000
No	134	123 (91,79)	11 (8,21)	
Abuela materna infectada por <i>T. cruzi</i> (n=927)				
Si	457	394 (86,21)	63 (13,79)	0,001
No	470	436 (92,77)	63 (7,23)	

Fuente: Elaboración propia.

6.4 Variables sobre antecedentes familiares

Entre los antecedentes familiares se consideró la infección congénita en otros hijos (hermanos del caso índice) y la infección en la madre (abuela del caso índice).

La infección congénita en hermanos del caso índice fue analizada en un subgrupo de 198 niños en los que se contaba con el dato. Entre los niños infectados (34) el 67,6% tenía uno o más hermanos infectados por *T. cruzi* por vía congénita, mientras que entre los niños no infectados (164) esta proporción fue del 25,0%. A su vez, la tasa de transmisión entre los hermanos de niños infectados fue de 35,9% y entre los hermanos de niños no infectados fue de 8,2%, similar a la encontrada a nivel global (Tabla 5). La frecuencia de infección congénita en hermanos de niños infectados y no infectados resultó estadísticamente significativa (prueba de Chi2 $p=0,000$), e implica que los hermanos de niños infectados tienen entre 2 y 8 veces más probabilidades de resultar infectados por vía congénita que los niños sin antecedentes de hermanos infectados (RR=4,38; IC95% 2,28-8,42).

Respecto a la infección de la abuela materna del niño, en el 56,0% de los casos respondieron desconocer el estado de infección, y entre quienes sí sabían el dato, en casi la mitad la respuesta fue afirmativa (49,3%) (Tabla 4). En los casos que la respuesta fue negativa (la abuela no tiene Chagas) se presume que la infección de la madre del niño fue por vía vectorial o transfusional, y se descarta la vía congénita. En este sentido, se observa que en el grupo de madres infectadas probablemente por vía congénita (con abuela infectada) la tasa de transmisión congénita es del 13,8% mientras que en el caso de las madres infectadas por vía no congénita (con abuela no infectada) la tasa de transmisión es del 7,2%. La diferencia entre estas proporciones resultó significativa (prueba de Chi2 $p=0,001$).

Se analizó la relación del antecedente de madre infectada entre las mujeres provenientes de zona de riesgo vectorial nulo-bajo y medio-alto. Como se mencionó anteriormente, el desconocimiento de infección materna superó el 50% y fue mucho mayor entre las mujeres provenientes de zona de riesgo vectorial medio-alto (65,8% vs 35,2%). Se observó además que entre las mujeres originarias zonas de riesgo vectorial bajo-nulo había una mayor proporción que respondieron afirmativamente al antecedente de madre infectada, un 53% de quienes conocían el dato, mientras que entre las mujeres originarias de zonas de riesgo vectorial medio-alto esta proporción fue algo menor, en 45,9% (prueba de Chi2 $p=0,033$).

Anteriormente se mencionó la observación que las mujeres de zonas de riesgo vectorial bajo-nulo tenían mayor tasa de transmisión respecto las de zonas de riesgo vectorial medio-alto. Para analizar si el antecedente de madre infectada estaba modificando o confundiendo la relación se realizó un análisis por estratos para esta variable. No se observó efecto confundidor (diferencia <20% entre RRcrudo y

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

combinado) ni efecto modificador (test de Mantel-Haenzel $p=0,9741$) del antecedente materno sobre la tasa de transmisión en los grupos originarios de zonas de menor y mayor riesgo vectorial.

6.5 Variables sobre aspectos sociales

Las variables sociales consideradas fueron nivel de instrucción, ocupación y subsistema de salud en que se atiende la madre. El dato de nivel de instrucción estuvo disponible sólo para un número limitado de casos (183), mientras que las otras dos se contó con un n cercano a la totalidad de casos.

Tabla 6. Variables sociales.

	Total N (%)	Sin transmisión congénita N (%)	Con transmisión congénita N (%)
Población (muestra)	2.120 (100,00)	1.928 (100,00)	192 (100,00)
Nivel de instrucción materna (n=183)			
Ninguno, alfabeto	55 (30,05)	47 (31,31)	8 (25,00)
Primario completo	99 (54,10)	77 (50,99)	22 (68,75)
Secundario completo	22 (12,02)	22 (14,57)	0 (0,00)
Terciario-Universitario	7 (3,83)	5 (3,31)	2 (6,25)
Ocupación (n=2.007)			
Ama de casa	1.336 (66,57)	1.217 (66,29)	119 (67,61)
Servicio doméstico	117 (5,82)	107 (5,83)	10 (5,68)
Comercio, servicios, empleada	357 (17,74)	329 (17,92)	28 (15,91)
Profesional, técnica, cuenta propia	169 (8,40)	154 (8,39)	15 (8,52)
Operaria	28 (1,39)	24 (1,31)	4 (2,27)
Desocupada	5 (0,25)	5 (0,25)	0 (0,00)
Sistema de salud en que se atiende (n=1.866)			
Público	1.170 (62,70)	1.077 (62,84)	93 (61,18)
Obra social	696 (37,30)	637 (37,16)	59 (38,82)

Fuente: Elaboración propia.

El nivel de instrucción completo más frecuente entre las mujeres fue el primario (54,1%), registrándose que aproximadamente 1 de cada 3 mujeres no había completado ningún nivel de instrucción formal, si bien sabían leer y escribir (Tabla 6). Se observó cierta diferencia en la distribución de proporciones de nivel completo entre las mujeres con hijos infectados y no infectados: entre las madres de hijos con infección congénita el 68,7% completó el primario y ninguna el secundario (0,0%), mientras que entre las madres de hijos no infectados terminaron el primario el 51% y un 14,6% terminó el secundario, mostrando una distribución más favorable en el nivel

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

educativo. Se agruparon los casos en dos categorías de nivel de instrucción “primario o inferior” y “secundario o superior”, resultando que el grupo de mujeres con menor nivel de instrucción tuvieron en 19,5% de los casos hijos infectados, mientras que las mujeres con nivel secundario o superior tuvieron hijos infectados en una proporción casi tres veces menor, del 6,9% (Tabla 7). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (Chi2 $p=0,102$).

Considerando las edades de las mujeres en los dos grupos por nivel de instrucción, aquellas con primario o inferior habían nacido entre los años 1932 y 1989, con una mediana en el año 1957 (p25%: 1951, p75%: 1964). Las mujeres con instrucción secundario o superior en cambio habían nacido en años posteriores, entre 1948 y 1989, con una mediana de 1967 (p25%: 1963, p75%: 1976). La distribución de años de nacimiento por nivel educativo resultó diferente estadísticamente (test Wilcoxon $p=0,001$). Esto mostraría una mejora con los años en el nivel educativo entre las mujeres infectadas por *T. cruzi*. Por su parte las mujeres de quienes no se tiene el dato de nivel de instrucción nacieron en años posteriores a este segundo grupo, entre 1969 y 1998 (p25%: 1975, p50%: 1980, p75%: 1985), por lo cual siguiendo la tendencia antes mencionada, este grupo tendría acceso a mayores niveles de educación. A su vez, analizando la distribución de año de nacimiento de la madre por nivel de instrucción y estado de infección del niño, se observa que en el grupo con mayor nivel de instrucción aquellas con niños infectados nacieron en años menos recientes, pero entre las mujeres de menor nivel de instrucción la distribución por año nacimiento es muy similar (Figura 8). En este sentido, pareciera que el nivel de instrucción no está influyendo o asociado a la transmisión congénita.

Figura 8. Año de nacimiento de las madres según nivel de instrucción y estado de infección de hijos.

Fuente: Elaboración propia. Notas: Abreviaciones: "No infect.": no infectada; "Infect.": infectada.

Respecto a la ocupación la mayoría de las mujeres incluidas eran amas de casa (66,6%), y entre las ocupaciones rentadas la mayor proporción fue del grupo de "empleada, comercio, servicios" (17,7%) (Tabla 6). Al considerar la tasa de transmisión por grupo de ocupación no se encontró diferencias significativas (Test de Fisher $p=0,776$), si bien el grupo de "operaria" registró una tasa de transmisión del 14,3%, mucho más alta que el promedio y demás grupos en particular (Tabla 7).

El sub-sistema de salud más frecuente entre las madres fue el sistema público, abarcando el 62,7% de la población. La distribución entre el sistema de salud público y de obras sociales fue similar entre los grupos de madres de hijos infectados y no infectados. En el grupo de madres con hijos infectados el 61,2% se atendía en el sistema público y 38,8% en obras sociales (Tabla 6). La tasa de transmisión congénita tampoco mostró diferencias significativas entre ambos sub-sistemas, siendo del 7,9% en el público y del 8,5% en obras sociales (Tabla 7).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 7. Análisis bivariado de transmisión congénita de *T. cruzi* y variables sociales.

	Total N (%)	Sin transmisión congénita N (%)	Con transmisión congénita N (%)	P
Población (muestra)	2.120 (100,00)	1.928 (90,94)	192 (9,06)	
Nivel de instrucción completo (n=183)				
Primario o inferior	154	124 (80,52)	30 (19,48)	0,102
Secundario o superior	29	27 (93,10)	2 (6,90)	
Ocupación (n=270)				
Ama de casa	1.336	1217 (91,09)	119 (8,91)	0,776
Servicio doméstico	117	107 (91,45)	10 (8,55)	
Comercio, servicios, empleada	357	329 (92,16)	28 (7,84)	
Profesional, técnica, cuenta propia	169	154 (91,12)	15 (8,88)	
Operaria	28	24 (85,71)	4 (14,29)	
Sistema de salud donde se atiende (n=1.866)				
Público	1.170	1.077 (92,05)	93 (7,95)	0,687
Obra social	696	637 (91,52)	59 (8,48)	

Fuente: Elaboración propia.

6.6 Sub-análisis de la población sin diagnóstico de Chagas congénito

En el proceso de conformación de la base de datos de este trabajo de tesis se retiraron aquellos casos que no hubieran completado el diagnóstico de Chagas congénito (Figura 2), por no tener un valor para la variable dependiente. Para esta sub-población se realizó una exploración de las variables independientes y se comparó su distribución respecto la del grupo estudiado en el trabajo completo. Este sub-análisis tiene como objetivo investigar posibles diferencias entre ambas sub-poblaciones, que puedan implicar sesgo de selección en las observaciones respecto al análisis de asociación al evento de transmisión de Chagas congénito. Por otro lado, este sub-análisis permite explorar posibles motivos por los cuales estos casos no volvieron a controles para completar el diagnóstico.

La población sin diagnóstico de Chagas congénito muestra un perfil similar en cuanto a la distribución de las diferentes variables (Tablas 8, 9, 10). Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron provincia de origen materno, procedencia materna de zona de riesgo vectorial, edad materna al parto, edad gestacional al parto, número de hijo, ocupación materna y sub-sistema de salud en que se atiende. Se considera que estas diferencias no generarían una sub o sobre-estimación en el análisis de asociación a la transmisión congénita ya que las proporciones de las categorías de las variables están en el mismo orden en ambos grupos, y por lo tanto representadas en el análisis de asociación.

Considerando que el 80% de las mujeres que no completaron el diagnóstico de sus hijos, tienen dos o más hijos, podría pensarse al menos dos hipótesis respecto a la falta de retorno a control: i) la situación de cuidado de varios hijos dificulta la realización de los controles; ii) haber tenido una experiencia de no infección en el control de un primer hijo genera menor preocupación. Otras hipótesis serían: iii) situaciones ligadas a su origen de otras provincias, como retorno a las mismas o no adaptación al contexto actual; iv) recursos económicos limitados para traslado a realizar los controles, considerando mayor la proporción de amas de casa y dependencia del sistema público de salud. Sin embargo estas apreciaciones son algo vagas teniendo en cuenta la similitud general con el grupo de madres que sí completaron los controles de Chagas congénito de sus hijos.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 8. Variables de origen geográfico en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.

	Total SIN diagnóstico		Total CON Diagnóstico		Test
	N	%	N	%	
Población total (muestra)	1.287		2.120		
Residencia actual	1.263	100,0	2.083	100,0	p=0,071
Buenos Aires	1.016	80,4	1.516	72,8	
CABA	237	18,8	407	19,5	
Resto del país	8	0,6	158	7,6	
Otros países	2	0,2	2	0,1	
País de origen materno	1.287	100,0	2119	100,0	p=0,441
Argentina	741	57,6	1275	60,2	
Bolivia	471	36,6	617	29,1	
Paraguay	126	9,8	219	10,3	
Uruguay	2	0,2	2	0,1	
Perú	1	0,1	1	0,0	
Brasil	0	0,0	3	0,1	
Chile	0	0,0	1	0,0	
Otros	0	0,0	1	0,0	
Provincia argentina de origen materno	741	100,0	1275	100,0	p=0,032*
Buenos Aires	215	29,0	375	29,4	
Chaco	150	20,2	186	14,6	
Santiago del Estero	96	13,0	125	9,8	
CABA	88	11,9	183	14,4	
Salta	37	5,0	58	4,5	
Jujuy	34	4,6	48	3,8	
Formosa	22	3,0	34	2,7	
Misiones	20	2,7	31	2,4	
Tucumán	18	2,4	23	1,8	
Corrientes	16	2,2	29	2,3	
Santa Fe	14	1,9	119	9,3	
Entre Ríos	12	1,6	26	2,0	
Mendoza	5	0,7	13	1,0	
Córdoba	4	0,5	6	0,5	
Catamarca	3	0,4	2	0,2	
San Juan	3	0,4	6	0,5	
La Pampa	1	0,1	2	0,2	
La Rioja	1	0,1	1	0,1	
Rio Negro	1	0,1	2	0,2	
San Luis	1	0,1	3	0,2	
Neuquén	0	0,0	3	0,2	

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 8, continuación.

	Total SIN diagnóstico		Total CON Diagnóstico		Test
	N	%	N	%	
Procedencia materna de zona de riesgo vectorial	1.287	100,0	2.079	100,0	p=0,000
Alto	714	55,5	1001	48,1	
Medio	196	15,2	405	19,5	
Bajo	90	7,0	152	7,3	
Nulo	287	22,3	521	25,1	
Procedencia materna de zona de riesgo vectorial	1.287	100,0	2.079	100,0	p=0,001
Medio-alto	910	70,7	1.350	65,0	
Bajo-nulo	377	29,3	726	35,0	

Fuente: Elaboración propia. Nota: *Prueba realizada entre categorías Buenos Aires, CABA, Chaco y Santiago del Estero

Tabla 9. Variables biológicas y antecedentes familiares en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.

	Total SIN diagnóstico		Total CON Diagnóstico		Test
	N - Media±DS (Q1; Q2; Q3)	% - IC95%	N - Media±DS (Q1; Q2; Q3)	% - IC95%	
Población total	1287		2120		
Edad materna al parto en años	29,52±6,41 (24,5;29,3;34,1)	29,17-29,87	28,91±6,54 (23,7;28,4;33,7)	28,63-29,19	p=0,005
Sexo del bebe	1.287	100,0	1.920	100,0	p=0,270
Masculino	656	51,0	941	49,0	
Femenino	631	49,0	979	51,0	
Tipo de parto	1.149	100,0	1922	100,0	p=0,179
Vaginal	762	66,3	1228	63,9	
Cesárea	387	33,7	694	36,1	
Edad gestacional	1.269	100,0	2082	100,0	p=0,047
A término	1.222	96,3	1973	94,8	
Pre-término	47	3,7	109	5,2	
Peso al nacer (gramos)	3.425±551 (3100;3465;3770)	3395-3456	3391±551 (3080;3420;3750)	3369-3416	p=0,1372
N° (orden) de hijo	2,8±1,7 (2;2;3)	2,7-2,9	2,52±1,54 (1;2;3)	2,4-2,6	p=0,0001
Primogénito	635	100,0	1276	100,0	p=0,0000
Si	121	19,1	343	26,9	
No	514	80,9	933	73,1	
Abuela materna Infectada	1.287	100,0	2107	100,0	p=0,577
Si	299	23,2	457	21,7	
No	281	21,8	470	22,3	
No sabe	707	54,9	1180	56,0	

Fuente: Elaboración propia.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

Tabla 10. Variables sociales en grupos de niños que no completaron y que si completaron el seguimiento diagnóstico.

	Total SIN diagnóstico		Total CON Diagnóstico		Test
	N	%	N	%	
Población (muestra)	2.187		2.120		
Ocupación	1.262	100,0	2.012	100,0	p=0,009
Ama de casa	870	68,9	1.336	66,4	
Comercio, servicios, empleada	188	14,9	357	17,7	
Profesional, técnica, cuenta propia	84	6,7	169	8,4	
Servicio doméstico	76	6,0	117	5,8	
Operaria	11	0,9	28	1,4	
Desocupada	33	2,6	5	0,2	
Sistema de salud en que se atiende	1.203	100,0	1.866	100,0	p=0,040
Público	798	66,3	1.170	62,7	
Obra social	405	33,7	696	37,3	

Fuente: Elaboración propia.

7. DISCUSIÓN

La presente tesis describe la distribución de características sociodemográficas, epidemiológicas y biológicas en mujeres infectadas con *Trypanosoma cruzi* y sus hijos, y cómo estas variables están asociadas o no con el evento de la infección congénita de sus hijos recién nacidos.

El trabajo se planteó como un estudio de cohorte, el cual implica un seguimiento a partir de la identificación de grupos con diferentes exposiciones a factores de interés, para verificar la posterior ocurrencia de la enfermedad. En el caso de la infección congénita, esta debía verificarse posteriormente al parto en lo que constituye actualmente un algoritmo diagnóstico durante el primer año de vida del niño, debido a las limitaciones de las técnicas diagnósticas disponibles. Debido a múltiples situaciones el seguimiento diagnóstico presenta una alta pérdida, entre 50-80% (De Rissio *et al.* 2010) en centros asistenciales generales, la cual en centros de referencia logra reducirse y, como en el caso del INP, llega a alrededor del 30%. Al trabajar en este estudio con una base de datos retrospectiva, la pérdida de datos del evento estuvo sujeta a esta importante pérdida en el seguimiento diagnóstico, que no pudo controlarse ni modificar con posteriores acciones. En la bibliografía se plantea la pérdida en el seguimiento como una fuente importante de sesgo en los estudios de cohorte (Gordis 2005), mencionando que *“cuando un estudio de seguimiento sigue el rastro de menos de aproximadamente el 60% de los sujetos es considerado con escepticismo, pero incluso un 70%-80% pueden ser demasiados bajos para ofrecer seguridad suficiente de que no habrá sesgo...”* (Rothman 1987, página 71). En nuestro caso hubo pérdida en el seguimiento diagnóstico del 35% de los casos (1.287/3.689), lo cual impidió que se los considerara para todos los análisis de asociaciones. Se desconoce el motivo por el cual este grupo no retornó al control diagnóstico, por lo cual no puede inferirse si estuvo relacionado con la misma ocurrencia del evento o con características particulares de las familias. Es decir, no se tuvieron elementos para suponer una mayor ocurrencia de infección congénita, pero tampoco elementos para descartarlo. De haber un comportamiento diferencial sobre la ocurrencia del evento respecto al segmento de la población que sí completó el diagnóstico, o características particulares, las asociaciones y observaciones en general que se obtuvieron en este segundo grupo que constituyó la muestra del estudio, estarían sesgadas por la pérdida de información aportada por los primeros.

Para tener un acercamiento a esta población se analizó la información disponible, respecto a las variables maternas. Se parte del supuesto que si estas

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

características muestran una distribución similar a la población del estudio, la evolución respecto a la infección congénita sería también similar. Es decir, si no presentan factores de riesgos aumentados, no tendrían mayor incidencia de infección congénita. Lo que se observó en este análisis (apartado 6.6) es que esta subpoblación presenta características similares a la población del estudio. En las variables que presenta diferencias y que se identificaron como factores de riesgo, la subpoblación sin diagnóstico se encuentra en las categorías de menor riesgo. Ante estos resultados y considerando el supuesto antes mencionado, es que en términos generales, se estima que la inclusión de estos casos no hubiera modificado los resultados hallados. Sin embargo dado el volumen importante de casos no puede descartarse esta posibilidad, por lo cual sería conveniente/necesario verificar los resultados de este trabajo con nuevos estudios con cohortes con mejor seguimiento.

La población incluida en este estudio estuvo constituida por 2.120 niños y sus madres, residentes en un 90,4% en CABA y provincia de Buenos Aires. Los registros de los casos incluidos fueron obtenidos principalmente del Servicio de Diagnóstico del Instituto Nacional de Parasitología, centro de referencia público nacional. Los registros incluidos fueron generados en un 90% en los últimos 13 años (2002-2015), en oportunidad del control de los niños durante el primer año de vida. De este modo podría decirse que la información presentada en este estudio refleja las características de población infectada por *T. cruzi* de áreas metropolitanas de Argentina.

Considerando el país de nacimiento, el 60,3% de las madres eran de Argentina, seguidas en orden de importancia por Bolivia (29,0%) y Paraguay (10,3%). En nuestro país la proporción de personas nacidas en otros países ronda el 4,5% (INDEC 2010), por lo cual se advierte un aporte sustantivo de personas de países limítrofes a la composición de la población afectada por la infección por *T. cruzi*, en particular en el área de Gran Buenos Aires donde se concentra la mayor cantidad de inmigración, ya residente permanente. En cuanto al lugar de nacimiento de las mujeres argentinas, 1 de cada 3 mujeres era de provincia de Buenos Aires (29,4%), mientras que los otros lugares de importancia, con una participación en el orden del 15% fueron CABA y Chaco, seguidas de Santiago del Estero y Santa Fe cercanas al 10% cada una. En la población incluida hubo mujeres nacidas prácticamente en todas las provincias argentinas (Tabla 2), lo cual refleja la dimensión de la problemática del Chagas en todo el territorio nacional, no remitido a las áreas históricamente endémicas. Por otra parte, si bien el antecedente de procedencia de zona endémica es una alerta para el equipo de salud, vemos como la alta proporción de mujeres de

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

provincia de Buenos Aires refleja la urbanización del Chagas y la ocurrencia de la transmisión congénita a través de generaciones en familias que nunca residieron en zonas endémicas para transmisión vectorial. En este sentido el control de Chagas a toda mujer durante el embarazo, obligatorio según la legislación nacional, cobra una importancia sustancial como momento clave para la detección y control de todo el grupo familiar. A su vez, plantea la discusión de la necesidad de ampliar controles más tempranos, en edad escolar, a población no establecida como blanco de los tamizajes actuales.

El análisis de la transmisión congénita por las variables de origen geográfico arrojó interesantes resultados. Se observó una tasa de transmisión diferente entre mujeres de Argentina, Bolivia y Paraguay. Las mujeres argentinas tuvieron la tasa de transmisión más alta, alrededor del 10%, mientras que para las mujeres bolivianas fue de 7,1% y las paraguayas de 5,0%. En la bibliografía encontramos diferentes valores para las tasas de transmisión congénita, que no solo varían en función de las técnicas empleadas para el diagnóstico y la edad del niño, sino también según el origen geográfico de la población bajo estudio (Howard *et al.* 2013). Los resultados hallados son concordantes con algunos estudios en cuanto a las diferencias en la tasa de transmisión por nacionalidad, si bien hay cierta variación en las proporciones. El estudio de Bern en Bolivia (Bern *et al.* 2009), realizado con serología hasta los 9 meses de vida del niño, encontró una tasa de transmisión del 6,5%, similar a la encontrada en este estudio. Otros estudios con población boliviana sólo emplearon microhematocrito dentro del primer mes de vida, teniendo una proporción de infectados entre 3,4-5,2% (Howard *et al.* 2013). Respecto a Paraguay, los estudios llevados a cabo por Russomando (Russomando *et al.* 2005; Howard *et al.* 2013) con serología después de los 6 meses de vida encuentran una tasa de transmisión del 7,0%. Esta mayor tasa de infección respecto al presente estudio podría estar explicada por un diagnóstico más temprano (en los trabajos de Russomando), que incluya como infectados a niños que tienen una cinética de negativización posterior a los 6 meses. Los estudios realizados en Argentina utilizando serología después de los 8 meses de vida dan una proporción de niños infectados que varían entre 4-17% (Howard *et al.* 2003; Blanco *et al.* 2000; Sosa-Estani *et al.* 2009b; De Rissio *et al.* 2009; De Rissio *et al.* 2010; Fabbro *et al.* 2014) incluyendo población rural en áreas de alta endemicidad. En este sentido los resultados encontrados son concordantes con la bibliografía y reafirman el concepto de diferencias regionales en la tasa de transmisión congénita, asociado a la prevalencia de diferentes cepas parasitarias con mayor o menor

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

capacidad para atravesar la barrera placentaria. Por otro lado, respecto a la tasa de transmisión en Argentina, se suma otra evidencia que acerca la tasa de transmisión alrededor del 10% en contraste con el 3-5% de algunos estudios y registrado por los datos epidemiológicos nacionales, que tienen una falencia importante para completar el diagnóstico y registrarlo en los sistemas de información (PNCh 2011, 2012, 2015).

Al analizar la tasa de transmisión congénita entre mujeres de las provincias argentinas más frecuentes (Tabla 3) llama la atención la baja tasa de transmisión de las mujeres de Santiago del Estero, en 4,0%, frente al 10,9-11,7% en mujeres nacidas en CABA y provincia de Buenos Aires. Las mujeres nacidas en Chaco muestran una tasa de transmisión intermedia del 8%, más cercana a la de CABA-Bs.As. A su vez, cuando se analiza la tasa de transmisión según proveniencia materna de zona de riesgo vectorial nulo-bajo o medio-alto, lo cual incluye a mujeres de otros países, se observa también que son las mujeres de zonas de menor riesgo vectorial las que tienen tasa de transmisión más alta.

Dos cuestiones surgen ante estos datos. Por un lado, en la bibliografía está ampliamente demostrado que las mujeres con mayor carga parasitaria son las que tienen más probabilidades de transmitir el parásito durante el embarazo (Bittencourt 1992; Hermann *et al.* 2004; Salas *et al.* 2007; Brutus *et al.* 2010; Bua *et al.* 2012), y a su vez son las mujeres de zonas de alta endemicidad las que tienen mayor carga parasitaria, por estar más expuestas al vector y posibles reinfecciones. Esto haría pensar que las mujeres provenientes de zonas como Santiago del Estero y Chaco, de alta endemicidad, serían las con mayor tasa de transmisión, sin embargo se observa lo contrario. Surge entonces la pregunta si la mayor carga parasitaria a la que habrían estado expuestas las mujeres de zonas de mayor endemicidad se mantiene a lo largo de los años, luego de que migran a zonas no endémicas, o se pierde por falta de exposición al vector, y por lo tanto pierde peso este supuesto. Otra posibilidad sería que la exposición a una mayor carga parasitaria haya dado lugar a algún proceso de adaptación, control y protección respecto al pasaje transplacentario del parásito. Sin embargo estas cuestiones no explican por qué las mujeres nacidas en zonas de bajo o nulo riesgo vectorial muestran mayor tasa de transmisión, y no igual en todo caso. En el trabajo de Sánchez-Negrette en Salta (Sánchez-Negrette *et al.* 2005) también presenta resultados similares, en cuanto que mujeres de áreas rurales de alta endemicidad tenían menor tasa de transmisión que mujeres de zonas urbanas sin exposición al vector. Lo que planteaba la autora es un posible “efecto *cluster*”, por el cual las mujeres de zonas de menor riesgo vectorial estarían infectadas por cepas

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

parasitarias con mayor “transmisibilidad”, por lo cual hay transmisión de una generación a otra o incluso a varios hijos. En una visión más amplia se trataría de un proceso de selección y prevalencia de cepas “más transmisibles”, más evidente en áreas urbanas donde no hay infecciones por vía vectorial y por lo tanto prevalencia de otras cepas que a nivel poblacional den otros resultados para la frecuencia de transmisión congénita. Estas cepas con mayor capacidad para la transmisión transplacentaria no están identificadas por lo cual es todavía tema de estudio, al igual que el “efecto cluster”.

La segunda cuestión refiere en particular a la población de Santiago del Estero, que en la práctica de laboratorio se ha visto que una proporción importante muestran un comportamiento irregular para las pruebas serológicas actuales, dando resultados discordantes persistentes o variables entre reactivo y no reactivo (comunicación personal con Bioquímica Karenina Scollo, Departamento de Diagnóstico del INP). Estas observaciones plantean la sospecha de la infección de esta población por alguna cepa particular que interactúe de modo diferente con el sistema inmune. Al igual que se observa un comportamiento desigual frente a las pruebas serológicas, podría haber también un comportamiento diferencial frente a la transmisión congénita. En mi conocimiento, este es el primer estudio que pone en evidencia esta tasa de transmisión diferencial de la población de Santiago del Estero, por lo que sería necesario plantear nuevos estudios que permitan tener más evidencias.

La edad materna al parto en el caso de las mujeres infectadas por *T. cruzi* muestra una distribución algo más avejentada respecto a la población general de madres de Argentina. En la población de este estudio el percentilo 50% corresponde con una edad de 28,4 años mientras que en la población general las categorías de edad hasta 29 años acumulan al 63% de las parturientas (DEIS 2011, Estadísticas Vitales 2010). En particular los estratos más jóvenes hasta 19 años, en la población de este estudio representan el 5% mientras que en la población general acumulan el 15% de las madres. En este sentido, si bien la población infectada por *T. cruzi* se suele caracterizar como una población socialmente vulnerable, y esta a su vez estar asociada a gestación más temprana, según estos datos no implicaría gestación a edades más tempranas. La distribución de la edad al parto fue similar según país y riesgo vectorial de la región de nacimiento.

En la comparación de la edad de parto entre mujeres que tuvieron hijos infectados y no infectados entra en juego el factor de la mayor carga parasitaria como principal antecedente de riesgo: mujeres más jóvenes con infecciones de menor

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

tiempo de cronicidad y por lo tanto con mayor carga circulante, tendrían una mayor tasa de transmisión, o dicho de otro modo, las mujeres en las que ocurre la transmisión del *T. cruzi* a sus hijos tendrían una edad media menor. Esto no es así según las observaciones que se realizan en este estudio, mostrando prácticamente la misma edad media al parto en ambos grupos. La falta de peso de la edad al parto como factor de riesgo, da lugar a pensar que en la población urbana estaría homogenizado el factor de la carga parasitaria o que entran a jugar un rol más relevante otros factores, como el linaje parasitario y/o comportamiento del sistema inmune (Hermann *et al.* 2004; Sánchez-Negrete *et al.* 2005; Brutus *et al.* 2010; Bua *et al.* 2012).

Las variables consideradas sobre características del niño al parto fueron edad gestacional, peso al nacer y tipo de parto. Estas variables no deben ser consideradas para asociaciones de tipo causal ya que no hay una relación temporal clara de exposición-efecto. Su presentación podría emplearse como factor concomitante descriptivo o factor pronóstico en caso de asociación, pero como se ha visto en los resultados, al no observarse asociaciones indican que no actuarían como factores de alerta esperables en la atención de recién nacidos de madres infectadas.

El nacimiento a edad gestacional menor de 37 semanas (pre-término) tuvo una frecuencia de 5,2% en la población bajo estudio, siendo algo superior en el grupo de niños infectados respecto a los no infectados (7,4% vs 5,0%) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. A su vez, las proporciones de prematuros halladas en este estudio resultan inferiores a la media nacional de 8,2% (DEIS 2011, Estadísticas Vitales 2010). De modo concordante con la menor proporción de niños pre-término, el peso al nacer también mostró valores óptimos respecto la media nacional: la proporción de niños con bajo peso (menor a 2500grs) fue de 5% mientras que a nivel país esta proporción se encuentra en 7,2%. El segmento de peso intermedio entre 2.500-3.500grs tuvo menor participación de los hijos de madres infectadas respecto la población general (45% vs 57,9%), ya que el 50% tuvo peso superior a 3.420gs. La distribución de los pesos de niños infectados y no infectados no mostró diferencia significativa. Los menores pesos encontrados (775grs y 863grs) fueron de mellizos que resultaron no infectados. Estos resultados son concordantes con los estudios que muestran la baja frecuencia de signos y síntomas patológicos al nacer de los hijos de madres con Chagas, tanto no infectados como infectados congénitamente, con altas tasas de asintomáticos (Altcheh *et al.* 2000; Carlier & Torrico 2003; Carlier *et al.* 2015).

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

El tipo de parto se clasificó en vaginal y cesárea. La proporción de cesárea en la población bajo estudio fue 36,1%, mientras que el promedio nacional se encuentra en torno al 29,1% (OPS-MSAL, Informe de SIP-Gestión 2011). El dato de país está obtenido del sistema de salud público, mientras que el dato del estudio incluye partos en el sistema público y de obras sociales. Por diferentes motivos se ha visto que la tasa de cesáreas es mayor en el sistema privado (obras sociales y prepagas), lo cual también se registró en nuestro estudio: 29,5% en sistema público y 51,2% en obras sociales. De este modo vemos que: 1) la proporción de cesáreas es similar entre mujeres infectadas y mujeres de la población general, y 2) la proporción de cesáreas es notablemente mayor en el sistema de obras sociales. Por otro lado se observa que la tasa de transmisión congénita de *T. cruzi* no varía significativamente según el tipo de parto, siendo de 10,3% en niños nacidos por parto vaginal vs 9,5% por parto por cesárea. Este dato se contrapone a la hipótesis de que un parto vaginal implicaría mayor riesgo por infección en el canal de parto (Fernández-Aguilar *et al.* 2005, Carlier & Truyens 2010). Trasladado a las recomendaciones de atención, la sola infección por *T. cruzi* de la madre no sería antecedente suficiente para indicar parto por cesárea. Ante la alta tasa de parto por cesárea que se observa en el sistema privado, sin tener claro el motivo sanitario que lo justifica, cobra relevancia el antecedente de la no demostración de mayor riesgo de transmisión congénita por parto vaginal.

El supuesto de mayor carga parasitaria en mujeres más jóvenes, trae como consecuencia la hipótesis de que los primeros hijos tendrían mayor riesgo de resultar infectados durante el embarazo. Esto fue señalado por algunos investigadores (Bittencourt 1992; Torrico *et al.* 2004), mostrando una mayor tasa de transmisión congénita en los hijos primogénitos, mientras que otros no hallaron resultados claros al respecto (Salas *et al.* 2007). Asimismo existen otros autores que asocian el antecedente de mayor carga parasitaria demostrado por RT-PCR en sangre circulante, independiente del número de embarazo, está asociada a la mayor probabilidad de la ocurrencia de la transmisión congénita (Bua *et al.* 2012). Los resultados encontrados en este estudio muestran que no hay diferencia entre la tasa de transmisión en hijos primogénitos y no primogénitos (8,2% vs 8,9% respectivamente), poniendo en discusión la hipótesis de que la parasitemia materna estaría jugando un rol predominante, sea por no variación entre grupos o por la presencia de otros factores más determinantes, como se mencionó previamente. En cuanto a la ocurrencia de la infección congénita y orden de nacimiento, según estos resultados se daría con igual

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

probabilidad en cualquiera de los hijos, por lo que el control de los niños debe realizarse en todos los hijos sin priorizar por orden de nacimiento.

Una de las observaciones más interesantes fue la del antecedente de hermano infectado. Mientras que en los niños no infectados el 25% tiene algún hermano infectado, en los niños infectados esta proporción asciende a 67%. Estos datos suman evidencia a la hipótesis de “cluster” (Sánchez-Negrette *et al.* 2005; Schenone *et al.* 2001) e implica que en ciertos grupos familiares hay un riesgo mucho mayor de transmisión congénita, por lo que el hallazgo de un niño infectado señala mayor probabilidad de infección en otros hermanos.

En los estudios publicados sobre transmisión de congénita del *T. cruzi* el antecedente de hermano infectado no ha sido considerado para realizar cálculos diferenciales de tasas de transmisión. El análisis acá realizado muestra como la tasa de transmisión congénita es diferente no sólo considerando antecedentes geográficos sino también antecedentes familiares, reforzando la hipótesis de cluster. A su vez muestra como el riesgo de infección congénita no sería el mismo para unos niños que para otros, y que si bien se habla de una probabilidad de transmisión congénita entre 5-10%, este es un parámetro poblacional, que aplicado a diferentes grupos puede incrementarse notablemente. Con los datos disponibles en este estudio se pudo calcular que los hermanos de niños infectados tienen entre 2 y 8 veces más probabilidades de resultar infectados por vía congénita que los niños sin antecedentes de hermanos infectados (RR=4,38; IC95% 2,28-8,42), y al ser un evento no controlable esto representa un riesgo real.

El estudio de esta variable se realizó en un subgrupo de menor tamaño (n=198) con una participación importante de población de Santa Fe (68,7%), ya que pertenecían a pacientes de un centro de atención de esa localidad, del cual se sumó información a la del INP para el estudio MADRES (ver metodología). El resultado del análisis de esta variable también se advierte en la atención de rutina del control de Chagas congénito en el Departamento de Diagnóstico del INP y ha sido observado en otro estudio en curso en el INP, con población exclusivamente de CABA y provincia de Buenos Aires (resultados no publicados). Dada la relevancia de esta observación sería interesante y necesario ampliar en número y pertenencia geográfica la población analizada.

El otro antecedente familiar estudiado también apunta a afianzar la hipótesis de cluster. Se observó que las mujeres con antecedente de madre infectada, y por lo tanto probablemente infectada por vía congénita, tienen una tasa de transmisión del *T.*

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

cruzi a sus hijos del 13,8%, frente al 7,2% en mujeres que no tienen madre infectada y habrían adquirido la infección por vía vectorial o transfusional. De este modo las mujeres que adquirieron la infección por vía congénita, que son la amplia mayoría de las residentes en áreas urbanas y zonas no endémicas, tendrían una mayor probabilidad de transmitir a sus hijos respecto a las que se infectaron por vía vectorial o transfusional. Esta afirmación se relaciona directamente con la observación antes mencionada de mayor tasa de transmisión en grupos de mujeres de áreas de bajo-nulo riesgo vectorial. Estos hallazgos plantean un nuevo escenario epidemiológico, con una dinámica de transmisión que requiere mayor estudio para su comprensión y traslación a estrategias de control.

En el análisis de la variable “abuela infectada” sale a la luz la problemática del Chagas como enfermedad silenciosa, y postergada u olvidada, tanto por los equipos de salud como por toda la sociedad, desde las personas afectadas a los más altos niveles de gobierno. El primer paso para actuar es tener la sospecha y realizar el diagnóstico, y según vimos en este trabajo más de la mitad de las mujeres desconocían el estado de infección de sus madres, quienes a su vez seguramente también desconocían estar (o la posibilidad de) infectadas. En Argentina desde los años 80s el control de Chagas está indicado de forma universal para las mujeres embarazadas pero esto no se aplica completamente en la realidad. Si bien se han incrementado los controles, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Salud actualmente se tiene una cobertura de alrededor del 60% en el sistema público (dato 2014, calculado con datos de PNCh, Informe INCOSUR 2015, y DEIS 2015 Estadísticas Vitales) y se desconoce la situación el sistema privado (obras sociales y prepagas). En este estudio el 37,7% de las madres tenían obra social, lo cual demuestra que el Chagas no es sólo un problema del sistema público y que el sector privado debe estar alerta y seguir con igual rigurosidad los controles establecidos en la normativa actual.

Tanto las mujeres que saben como aquellas que desconocen el estado de infección de sus madres, en su gran mayoría se realizan por primera vez el control de Chagas durante el embarazo (dato no publicado, comunicación con profesionales del Departamento de Diagnóstico del INP) y toman conocimiento de su estado de infección, sin haber tenido la posibilidad de acceder al tratamiento en edades tempranas. Sus madres muy posiblemente no accedieron a este control de embarazo u otro momento, y tampoco tuvieron la posibilidad de tratarse ni de controlar a sus hijos por falta de información u oferta del sistema, y en definitiva por el déficit de un rol

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

activo del mismo, necesario especialmente para patologías de curso lento y con pocas manifestaciones. En este sentido son décadas y generaciones por las cuales el Chagas, como un miasma inevitable o espíritu familiar, ha pasado, convive y se mantiene sin que haya intervención del sistema de salud. Entre quienes conocían de su infección tal vez no hubo alerta por la falta de sintomatología o falta de respuesta en el sistema ante la demanda para realizar algo al respecto. Y entre quienes desconocían faltó evidentemente la mirada alerta de un equipo de salud que revele la situación. Como investigadores y profesionales del sistema de salud no podemos dejar de advertir e insistir sobre la necesidad de cumplir más estrictamente con los controles ya establecidos, y a través de ellos buscar llegar al resto del núcleo familiar, en especial los más jóvenes, sino que debemos también cuestionarnos si no hay algo más que podamos hacer, con nuevas normativas y recomendaciones como políticas de salud para que el Chagas deje de ser una patología de segundo orden en cuanto a su búsqueda y atención. Como sistema podríamos plantearnos la posibilidad de establecer controles, y estrategias para darles viabilidad a los mismos, más tempranos y amplios que los del embarazo, como bien podría ser al ingreso escolar. Esto por otra parte urge involucrar a los actores del sistema de obra sociales y prepagas a comprometerse con la problemática del Chagas y no sentirse ajenos en los controles, tratamiento y vigilancia epidemiológica

Respecto a los indicadores sociales, si bien no se encontraron diferencias significativas entre grupos con y sin transmisión congénita, la información más relevante que arrojan es el perfil de grupo social desfavorecido, que todavía caracteriza a la población infectada por *T. cruzi*.

La variable de nivel educativo (instrucción formal) se analizó en un subgrupo (n=183) que corresponde a las mujeres nacidas en años más antiguos, siendo que el 80% nació entre 1946 y 1977 (percentilos 10%-90%). Para comparar estas mujeres con las de la población general podemos tomar aquellas mujeres que fueron madres en 2001 (dato de estadísticas vitales disponible), si bien serían algo más jóvenes, nacidas estimativamente entre 1965-1985. Se observa que las madres con Chagas tienen un peor perfil educativo, ya que 1 de cada 3 mujeres infectadas por *T. cruzi* no completaron el primario, mientras que a nivel nacional esto se da en 1 de cada 10 madres (10,3%) (DEIS, Estadísticas Vitales 2002). Si bien más de la mitad (54%) terminaron el primario, solo un 12% tienen secundario completo frente al 19% a nivel de las madres de la población general. Este indicador podría ser actualmente mejor para las mujeres infectadas por *T. cruzi* ya que, como se mencionó, el dato analizado

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

pertenece a mujeres de mayor edad, por lo que se espera que en generaciones de madres más jóvenes se haya elevado el nivel de instrucción alcanzado.

El nivel de educación formal de la madre es una variable de gran interés ya que se ha relacionado en diferentes estudios a un mejor estado de salud de los hijos. Esto tiene que ver con la puesta en práctica de cuidados de salud, búsqueda de asistencia en servicios médicos, mejor receptividad a las indicaciones médicas, atención general a la información de salud en los medios y la comunidad, frecuentemente la generación de vínculos con pares igualmente interesados o con conocimientos de cuidado de la salud, y mejores capacidades en el ámbito doméstico para la toma de decisiones que inciden en la salud (Hobcraft 1993). El nivel de escolaridad no sería el determinante por sí solo sino un indicador de desarrollo de capacidades de comprensión, de resolución de problemas y para adquirir nuevas capacidades. Numerosos estudios han mostrado el descenso en las tasas de mortalidad a mayor nivel educativo (en Argentina, Spinelli *et al.* 2000) así como en morbilidad mediante por ejemplo la mayor cobertura en inmunizaciones (Vikram, Vanneman & Desei, 2012). A su vez, el nivel educativo materno suele estar asociado a condiciones de vida en general, en especial a acceso al mercado laboral y acceso a bienes y servicios.

Es así que el menor nivel educativo, dado por la menor permanencia en el sistema educativo formal, constituye un elemento que refleja una situación estructural de vulnerabilidad, y por tanto de mayor riesgo, que aumenta la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos. Si bien la transmisión congénita de Chagas no es prevenible, todo el manejo de la infección, desde el diagnóstico, tratamiento, controles periódicos, etc. hasta cómo asume la persona su estado de infección-enfermedad emocional, psicológica y socialmente es diferente según su capital cultural, social, económico, y tiene por lo tanto incidencia en los cuidados de salud e intervenciones oportunas con un efecto preventivo global.

Según los resultados obtenidos la diferencia de la ocurrencia de la transmisión congénita no fue estadísticamente significativa considerando las categorías de nivel educativo, si bien se observa una tendencia a una mayor tasa en los niños nacidos de madres que alcanzaron hasta el nivel primario de educación formal. La limitación del número de observaciones analizadas para esta variable puede ser una causa de la no observación de esta diferencia. Es importante que la variable “nivel educativo” sea incluida en los estudios epidemiológicos de Chagas, tanto por una cuestión de visibilizar el perfil sociocultural de las personas afectadas como para analizar su implicancia en los procesos y eventos de salud-enfermedad.

En cuanto a la ocupación, la gran proporción de mujeres que son amas de casa (66,6%) puede estar explicada por el menor nivel educativo, pero también puede darse como consecuencia la mayor fecundidad observada. La proporción de primogénitos en la población de estudio fue de 26,9%, mientras que en la población general de Argentina esta proporción es del 39,3% (DEIS 2010), lo cual implica que las madres infectadas por *T. cruzi* tienen mayor número de hijos. De hecho en las proporciones por estrato de número de hijo, excepto en la categoría de hijo n°1, en todas las otras categorías las madres con Chagas tienen mayor proporción respecto a los valores nacionales. La mayor fecundidad está asociado a segmentos sociales con menores niveles de educación formal, inserción en el mercado laboral más precaria y peores condiciones de vida en general, que es lo que se observa en forma mayoritaria en la población afectada por Chagas. Por otro lado, el sistema de salud en que se atienden puede ser un indicador indirecto del tipo de trabajo propio o de su pareja, ya que trabajos más precarios o informales no tienen cobertura de salud mediante obras sociales, por lo cual la atención médica es buscada en los servicios públicos. En el caso de las mujeres infectadas la proporción que se atiende en el sistema público es también mayor respecto a la población general, estando en 62,7% frente a 54,6%. Los indicadores de cobertura de salud, e indirectamente de mercado laboral, no estarían mostrando una situación tan dispar como los indicadores educativos, por lo cual podría pensarse que en cierta medida hay una cierta movilidad económica.

En cuanto al dato de la atención por sistema de salud, cabe destacar que a pesar de que más de un tercio de las mujeres infectadas tienen acceso a servicios de obras sociales, aún así acuden al servicio público para el diagnóstico de Chagas, lo cual plantea la discusión sobre la receptividad y capacidad de este subsistema para captar y atender adecuadamente a las personas infectadas por *T. cruzi*.

Varios de los resultados acá descriptos están en concordancia con diversos trabajos respecto a la transmisión congénita, como las diferencias de tasa de transmisión según origen geográfico de la madre y la no presentación de alteraciones de parámetros durante la gestación y parto, mientras que hay otros nóveles, como la mayor tasa de transmisión en mujeres de zonas no endémicas y en grupos con antecedentes familiares de transmisión congénita. Estas nuevas observaciones son de gran interés frente a los nuevos escenarios mundiales del Chagas, con una fuerte presencia en ámbitos urbanos y de procesos migratorios. Tener más elementos para caracterizar a la población afectada permite al equipo de salud tener más herramientas

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

para actuar, y en este trabajo se muestra que los datos de la anamnesis son de gran importancia, si bien pueden ser insuficientes por el desconocimiento de las mismas personas afectadas. En este sentido, en las mujeres embarazadas el diagnóstico de Chagas debe ser universal y no según antecedentes, y su resultado positivo debe ser el puntapié para indagar aspectos no evidentes, como en el ámbito urbano el haber tenido una generación más allá de la madre con orígenes de zonas endémicas u otros antecedentes familiares. Las condiciones de gestación y parto en las mujeres infectadas son normales, por lo que el equipo médico no debe esperar que la alerta venga por ese lado, tanto para la atención de la madre como del niño recién nacido.

Actualmente hablamos de riesgo de transmisión congénita por la no posibilidad de evitar el pasaje transplacentario del parásito. Sin embargo, en función de los resultados de otros trabajos que demuestran la eficacia del tratamiento tripanocida en niños y adolescentes, y en particular antes del año de vida, y en mujeres de edad fértil para reducir el riesgo de transmisión congénita, y de las observaciones acá encontradas sobre grupos con mayor tasa de transmisión, habría la posibilidad de modificar ese riesgo de la mano del mayor acceso al tratamiento, en particular en los grupos que tienen este riesgo aumentado.

Considerando la falta de signos clínicos de alerta de una madre y niño infectados, el posible desconocimiento de la madre de su estado y de sus implicancias, y de sus capacidades limitadas para demandar atención dado tanto por el desconocimiento como condiciones estructurales de vulnerabilidad, la falta de rol proactivo del sistema y de los equipos de salud, pero a su vez la disponibilidad de medios de diagnóstico y tratamiento oportuno, es necesario actuar sobre los puntos actualmente modificables para reducir el riesgo. Como actores del sistema de salud estos son justamente lo que implica un rol más activo para i) maximizar las indicaciones actualmente establecidas, como son los controles diagnósticos pre y post parto, y el tratamiento tripanocida en la madre y el niño infectados, y ii) evaluar nuevas estrategias de controles y acciones, dentro y fuera del sistema de salud, público y privado.

Las observaciones encontradas en este trabajo señalan algunos aspectos a considerar en estos puntos, y contribuyen a pensar y generar un nuevo mapa de la población afectada, y con ello un nuevo mapa de nuevas necesidades y puntos de acción para reducir vulnerabilidades y riesgos. En el plano de la investigación biomédica y social, son todavía muchos los interrogantes que develar para establecer los mecanismos y procesos que implican la transmisión congénita, pero con la

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

información y conocimientos desde el plano epidemiológico podemos empezar a actuar y brindar mejores expectativas a la población infectada por el *T. cruzi*.

8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta tesis tienen un carácter novedoso por aportar evidencias de características de la población con infección por *T. cruzi* y en particular de su asociación a la transmisión congénita. Se trabajó con una base de datos extensa, que presenta sin embargo las limitaciones de haber partido de registros obtenidos con otros fines, de ser sobre una población de centros de referencia y principalmente que en el seguimiento diagnóstico hubo una importante pérdida de casos. Esta última situación está ampliamente documentada por ser una problemática generalizada, de gran impacto en el contexto epidemiológico del Chagas. Las limitaciones mencionadas imprimen sesgos potenciales que derivan en la necesidad de entender los resultados con cierta cautela y plantean la conveniencia a futuro de realizar estudios con mayor rigurosidad en el seguimiento de los casos y con población de centros asistenciales generales del sistema de salud que puedan verificar los resultados del este trabajo.

Las principales observaciones de este trabajo se agrupan en dos ejes: I) Caracterización de la población afectada por Chagas en la zona metropolitana de Buenos Aires, y II) Asociación de variables sociodemográficas y biológicas a la transmisión congénita de *T. cruzi*.

Caracterización de la población de mujeres con infección por T. cruzi

- La población incluida en el estudio estuvo constituida por mujeres residentes en un 70% en provincia de Buenos Aires, 20% de CABA y 10% en otras provincias. Si bien el INP se encuentra en CABA la población demandante del servicio de diagnóstico de infección por *T. cruzi* proviene principalmente del conurbano bonaerense.
- Las mujeres infectadas tienen un fuerte componente migratorio, tanto de países limítrofes como de provincias del interior del país. Alrededor del 30% son bolivianas y 10% paraguayas, mientras que entre las mujeres argentinas más de la mitad nacieron en provincias diferentes de Buenos Aires o CABA. Sin embargo una proporción importante son ya segunda generación en zona no vectorial, infectadas muy probablemente por vía congénita.
- Si bien las mujeres infectadas por *T. cruzi* tienen más hijos respecto al promedio de las mujeres de Argentina, la edad de procreación está en el mismo orden o incluso se da en edades mayores.

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

- Considerando el nivel educativo y ocupación las mujeres infectadas por *T. cruzi* pertenecen a grupos sociales con limitación de acceso a bienes y servicios. El nivel educativo de las mujeres incluidas es bajo, por debajo de la media nacional, siendo que una de cada tres mujeres infectadas no completó ningún nivel de instrucción formal. Más de la mitad de las mujeres (67%) es ama de casa con lo cual no tiene acceso al mercado laboral formal e ingreso económico propio.
- La atención de salud se da principalmente en el sistema público de salud. Sin embargo un 37% tiene acceso a obras sociales, lo cual es una medida indirecta de un empleo formal suyo o de su pareja. Por otro lado el dato de atención en obras sociales da cuenta de la existencia de la problemática en el sistema privado de salud; la problemática del Chagas es un problema de salud pública que trasciende el sistema público de atención.

Asociación de variables sociodemográficas y biológicas a la transmisión congénita de T. cruzi

- El promedio de la edad materna al parto no es diferente entre las madres de niños infectados y no infectados. Tampoco hubo mayor tasa de transmisión del *T. cruzi* entre hijos primogénitos y nacidos en partos posteriores. La no asociación de la transmisión congénita con estas dos variables estaría indicando que las mujeres más jóvenes no tendrían mayor probabilidad de una parasitemia más alta y por lo tanto de mayor riesgo de transmisión congénita, o que la parasitemia en mujeres de zonas no endémicas no es un factor preponderante en el riesgo de transmisión congénita. Sería interesante (y necesario) investigar a nivel de laboratorio esta hipótesis.
- Los niños infectados por vía congénita no presentan alteraciones durante la gestación o parto considerando que tienen similares distribución de las proporciones de edad gestacional pre-término, bajo peso al nacer y parto por cesárea respecto a los niños no infectados y respecto a los niños de la población general. Esto confirma el perfil asintomático del niño infectado congénitamente y reafirma la necesidad del comportamiento activo del equipo de salud para realizar el diagnóstico de Chagas congénito. Por otro lado la falta de evidencia de mayor riesgo de transmisión congénita por parto vaginal implica que no hay necesidad de indicar cesárea sólo por el hecho de la infección materna por *T. cruzi*.
- La tasa de transmisión congénita fue superior en mujeres argentinas (10%) respecto a las bolivianas (7%) y paraguayas (5%). Estas observaciones aportan a las

Danesi E. *Análisis sobre la asociación de factores biológicos y sociodemográficos y la transmisión congénita del T. cruzi*. [Tesis de Maestría]. Maestría en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud. Universidad Nacional de Lanús. 2016.

hipótesis de las diferencias regionales en las tasas de transmisión congénita asociadas a la prevalencia diferencial de linajes parasitarios.

➤ Considerando el riesgo vectorial de la provincia o país de nacimiento, las mujeres con mayor tasa de transmisión son aquellas de zonas de bajo o nulo riesgo vectorial, lo cual es una observación llamativa, ya mencionada en un trabajo previo en Argentina. Las mujeres nacidas y que crecieron en zonas no endémicas adquirieron la infección por vía congénita, de modo que si a su vez transmiten a sus hijos más frecuentemente que mujeres posiblemente expuestas al vector, se puede pensar en una dinámica de transmisión diferencial, que implique cepas o linajes parasitarios más capacitados para el pasaje transplacentario.

➤ Al mismo tiempo, una gran proporción de niños infectados tienen hermanos infectados (67%) y abuela infectada (65%), con lo cual se reafirma la hipótesis de un fenómeno de “cluster”, por el cual la transmisión congénita es más probable en familias donde ya hubo transmisión congénita previamente, sea por características del parásito o características familiares del sistema inmune u otras. Estos datos poblacionales se complementan con resultados de otros estudios sobre perfiles de marcadores inmunes que ya se vienen llevando a cabo.

Las observaciones de la presente tesis aportan conocimiento sobre la dinámica de transmisión congénita y la población afectada por la infección por *T. cruzi* en el ámbito urbano. Esto resulta valioso para sumar antecedentes en la investigación y, por otro lado, para orientar al equipo de salud en conductas de atención más adecuadas así como para discutir y plantear estrategias que contribuyan a la eliminación del Chagas como problema de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad Franch F. Eco-epidemiología de enfermedad de Chagas. En: La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral. Washington, Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. 2007.
- ALAMES (Asociación Latinoamericana de Medicina Social). Taller Latinoamericano de determinantes sociales de la salud. Ciudad de México, 30 de septiembre al 2 de octubre de 2008; 4-8.
- Almeida Filho N & Rouquayrol MZ. Diseños de estudios en epidemiología. En: Introducción a la epidemiología. Buenos Aires: Lugar Editorial. 2008; 197-237.
- Alonso-Vega C, Hermann E, Truyens C, Rodriguez P, Torrico MC, Torrico F, Carlier Y. Immunological status of mothers infected with *Trypanosoma cruzi*. Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2005; 38 Suppl 2:101-4.
- Altcheh J, Biancardi M, Conca Moreno M, Torres N, Freilij H. Eficacia del Tratamiento Etiológico con Nifurtimox en 86 Casos de Chagas Congénito. VI Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Córdoba, Argentina, 25-28 octubre de 2000.
- Amieva C. El Chagas y las Ciencias Sociales: una mirada necesaria para una problemática compleja. Lima: Revista La Colmena. 2013; 6: 29-39.
- Banco Interamericano de Desarrollo, Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional para el Control de la Enfermedad de Chagas en América Latina. Iniciativa de Bienes Públicos Regionales. Banco Interamericano de Desarrollo. 2010a.
- Banco Interamericano de Desarrollo, Organización Panamericana de la Salud. Programa Regional para el Control de la Enfermedad de Chagas en América Latina. Lineamientos y recomendaciones técnicas y de política pública para el abordaje de la enfermedad de Chagas. Banco Interamericano de Desarrollo. 2010b.
- Bern C, Verastegui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon M, *et al*. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. Clinical Infectious Disease. 2009; 49 (11):1667– 74.
- Bittencourt AL. Possible risk factors for vertical transmission of Chagas disease. Revista Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1992; 34 (5): 403-408.
- Blanco S, Segura E, Cura EN, Chuit R, Tulián L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, Gürtler R. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. Tropical Medicine and International Health. 2000; 5 (4): 293–301.
- Bonney K, Engman D. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? Current Molecular Medicine. 2008; 8(6): 510–518.

- Briceño Leon R. La enfermedad de Chagas y las transformaciones sociales de América Latina. En: La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral. Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. 2007.
- Brutus L, Castillo H, Bernal C, Salas NA, Schneider D, Santalla JA, Chippaux JP. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2010; 83(5): 1044–1047.
- Bua J, Volta B, Velazquez E, Ruiz A, De Rissio A, Cardoni R. Vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection: quantification of parasite burden in mothers and their children by parasite DNA amplification. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2012; 106: 623–628.
- Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti A, Buekens P. Congenital Chagas disease: an update. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2015; 110(3): 363-368.
- Carlier Y, Torrico F. Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 36(6): 767-771.
- Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. Acta Tropica. 2015; 151:103-15.
- Cassel J. The contribution of the social environment to host resistance. American Journal of Epidemiology. 1976; 104 (2): 107-123.
- Coura J, Castro S. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2002; 97(1): 3-24.
- Coura J. Chagas disease: what is known and what is needed – A background article. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2007; 102(I): 113-122.
- Cura C, Mejía-Jaramillo A, Duffy T, Burgos J, Rodriguero M, Cardinal M, Kjos S, Gurgel-Gonçalves R, Blanchet D, De Pablos L, Tomasini N, Da Silva A, Russomando G, Cuba Cuba C, Aznar C, Abate T, Levin M, Osuna A, Gürtler R, Diosque P, Solari A, Triana-Chávez O, Schijman A. *Trypanosoma cruzi* I genotypes in different geographic regions and transmission cycles based on a microsatellite motif of the intergenic spacer of spliced leader genes. International Journal of Parasitology. 2010; 40(14): 1599–1607.
- De Rissio AM, Scollo K, Cardoni R. La transmisión madre-hijo del *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. Medicina (Buenos Aires). 2009; 69: 529-535.
- De Rissio AM, Riarte AR, García MM, Esteva MI, Quaglino M, Ruiz AM. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2010; 82(5):838-45.
- Dell'Arciprete A, Braunstein J, Touris C, Dinardi G, Llovet I, Sosa-Estani S. Cultural barriers to effective communication between Indigenous communities and health care providers in Northern Argentina: an anthropological contribution to Chagas disease prevention and control. International Journal for Equity in Health. 2014; 13:6. <http://www.equityhealthj.com/content/13/1/6>.

- Diez-Roux A. Hacia la recuperación del contexto en epidemiología: variables y falacias en el análisis multinivel. *American Journal of Public Health*. 1998; 88 (21): 216-222.
- Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica Año 2001. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Serie 5 - Número 45. Diciembre 2002.
- Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica Año 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Serie 5 - Número 54; ISSN 1668-9054. Diciembre 2011.
- Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica Año 2014. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Serie 5 - Número 58; ISSN 1668-9054. Diciembre 2015.
- Drugs for Neglected Tropical Diseases Initiative (DNDi). <http://www.dndi.org/>
- Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, Streiger M, Sosa-Estani S. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Neglected Tropical Disease*. 2014; 8(11): e3312. doi:10.1371. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003312>
- Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007; 40(1): 1-10.
- Fernandez-Aguilar S, Lambot MA, Torrico F, Alonso-Vega C, Córdoba M, Suarez E, Noël JC, Carlier Y. Las lesiones placentarias en la infección humana por *Trypanosoma cruzi*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005; 38 (II), 2005.
- Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altcheh J. Enfermedad de Chagas en la edad pediátrica. En: *La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral*. Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. 2007.
- Freilij H., Biancardi M. Enfermedad de Chagas Congénito. 2° Simposio Virtual de la Enfermedad de Chagas, Federación Argentina de Cardiología. Internet: 1-30 noviembre 2002.
- Gordis L. Los estudios de cohorte. En: *Epidemiología* (3° edición). Madrid: Elsevier. 2005; 149-158.
- Gordis L. Más sobre las inferencias causales: sesgos, factores de confusión. En: *Epidemiología* (3° Edición). Madrid: Elsevier. 2005; 224-239.
- Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerging Infectious Disease*. 2003; 9(1): 29-32.
- Hasslocher-Moreno A, do Brasil P, de Sousa A, Xavier S, Chambela M, Sperandio da Silva G. Safety of benznidazole use in the treatment of chronic Chagas' disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67: 1261–1266.
- Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, Rodríguez P, Berthe A, Torrico F, Carlier Y. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in

- response to parasite antigens. Infectious Diseases Society of America. The Journal of Infectious Diseases. 2004; 189:1274–81.
- Hobcraft J. Women 's Education, Child Welfare and Child Survival: a Review of the Evidence. Health Transition Review. 1993; 2: 159-173.
- Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2013; 121: 22-33. DOI: 10.1111/1471-0528. 12390.
- Instituto Nacional De Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Cuadro P5. Total del país. Población total por país de nacimiento, según sexo y grupo de edad. Año 2010. Buenos Aires: INDEC. 2011. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/censos_total_pais.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135&t=0&s=0&c=2010
- Kierszenbaum F. Chagas' Disease and the Autoimmunity Hypothesis. Clinical Microbiology Reviews. 1999; 12(2): 210-223.
- Kreimer P, Romero LA, Bilder P. ¿Tratar o no tratar? La controversia científica sobre el tratamiento para los enfermos de Chagas crónico. Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y de la Ciencia. 2010; LXII (2): 405-428.
- Krieger N. Epidemiology and the web causation: has anyone seen the spider? Social Science & Medicine. 1994; 39 (7): 887-903.
- Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. International Journal of Epidemiology. 2001; 30 (4): 668–677.
- Laucella S, Pérez Mazliah D, Bertocchi G, Alvarez M, Cooley G, Viotti R, Albareda M, Lococo B, Postan M, Armenti A, Tarleton R. Changes in *Trypanosoma cruzi* specific immune response following treatment: surrogate markers of treatment efficacy. Clinical Infectious Diseases. 2009; 49(11): 1675–1684.
- Luquetti A, Passos A, Silveira A, Ferreira A, Macedo V, Prata A. 2011. The national survey of seroprevalence for evaluation of the control of Chagas disease in Brazil (2001-2008). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2011; 44 (2):108-21.
- Luquetti A. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas. Programa Regional para el Control de la Enfermedad de Chagas en América Latina. Iniciativa de Bienes Públicos Regionales. Banco Interamericano de Desarrollo. 2010.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. Journal of the American Heart Association. 2007; 115: 1109-1123.
- Mastrangelo A. El Chagas según Santiago. Relaciones sociales, ambiente y enfermedad de Chagas en un paraje de Santiago del Estero, Argentina. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano. 2009.
- Maya JD, Cassels B, Iturriaga-Vázquez P, Ferreira J, Faúndez M, Galanti N, Ferreira A, Morello A. Mode of action of natural and synthetic drugs againsts *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. Comparative Biochemistry and Physiology. 2007; Part A 146; 601-620.

- Menéndez E. Epidemiología sociocultural: propuestas y posibilidades. *Región y Sociedad*. 2008; 20: 5-50.
- Menéndez, E. Estilos de vida, riesgos y construcción social. Conceptos similares y significados diferentes. *Estudios sociológicos XVI*. 1998; 46. Disponible en: <http://www.psicosocial.net/grupo-accion-comunitaria/centro-de-documentacion-gac/diversidad-cultural/antropologia/741-estilos-de-vida-riesgos-y-construccion-social-conceptos-similares-y-significados-diferentes/file>.
- Ministerio de Salud de la Nación. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. 2012a.
- Ministerio de Salud de la Nación. Normas para el diagnóstico de infección por *Trypanosoma cruzi* (versión preliminar). Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. 2012b.
- Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación. Primer informe nacional de relevamiento epidemiológico SIP-Gestión: desarrollo e implementación a escala nacional de un sistema de información en salud de la mujer y perinatal en Argentina. Buenos Aires: OPS. 2013. ISBN 978-92-75-31797-6.
- Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. OPS/HDM/CD/425-06. 2006.
- Pinto Dias JC. Tendencias sociales de la enfermedad de Chagas para las próximas décadas. *Salud Colectiva*. 2012; 8(1): 39-48.
- Programa Nacional de Chagas Argentina. Informe INCOSUR. XVIII Reunión Intergubernamental de la Iniciativa Subregional Cono Sur de Eliminación de *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Transmisión Transfusional de la Tripanosomiasis Americana. Cochabamba, Bolivia, 27 al 29 de julio de 2011.
- Programa Nacional de Chagas Argentina. Informe INCOSUR. Reunión Intergubernamental de la Iniciativa Subregional Cono Sur de Eliminación de *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Transmisión Transfusional de la Tripanosomiasis Americana. Termas de Rio Hondo, Argentina, 7 al 8 de octubre de 2012.
- Programa Nacional de Chagas Argentina. Informe INCOSUR. XX Reunión Intergubernamental de la Iniciativa Subregional Cono Sur de Eliminación de *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Transmisión Transfusional de la Tripanosomiasis Americana. Brasil, Noviembre 2015.
- Rajao M, Furtado C, Alves CL, Gomes Passos-Silva D, Barbi da Moura M, Schamber-Reis B, Kunrath-Lima M, Araujo Zuma A, Vieira-da-Rocha JP, Machado CR. Unveiling Benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in *Trypanosoma cruzi*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2014; 55: 309-321.
- Rassi A, Rassi A(Jr), Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104 (1): 152-158.
- Rebagliato M, Ruiz I, Arranz M. Metodología de investigación en epidemiología. Madrid: Díaz de Santos. 1996.

- Rojas de Arias A. Social and epidemiological determinants of Chagas disease: basic information for surveillance and control policy in the Southern Cone. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007; 102 (I): 19-21.
- Rose G. Individuos enfermos y poblaciones enfermas. *Boletín Epidemiológico*. Organización Panamericana de la Salud. 1985; 6 (3): 1-8.
- Rothman K. Tipos de estudios epidemiológicos. En: *Epidemiología Moderna*. Madrid: Diaz de Santos. 1987; 59-88.
- Russomando G, Almirón M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, Guillen I. Implementación y evaluación de un sistema localmente sustentable de diagnóstico prenatal que permite detectar casos de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en zonas endémicas del Paraguay. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005; 38 (II): 49-54.
- Salas NA, Cot M, Schneider D, Mendoza B, Santalla JA, Postigo J, *et al*. Risk factors and consequences of congenital Chagas disease in Yacuiba, south Bolivia. *Tropical Medicine & International Health*. 2007; 12: 1498-1505.
- Sánchez-Negrette O, Mora MC, Basombrio MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics*. 2005; 115(6): 668-672.
- Sanmartino M. 100 años de Chagas (1909-2009): revisión, balance y perspectivas. *Revista de la Sociedad de Entomología Argentina*. 2009a; 68 (3-4): 243-252.
- Sanmartino M. Abordaje integral para el Chagas urbano: primeros pasos de una investigación-acción colaborativa en un Centro de Atención Primaria de Salud del Gran La Plata. VIII Jornadas Nacionales de Debate Interdisciplinario en Salud y Población. Ciudad de Buenos Aires: Agosto de 2009b.
- Sanmartino M, Amieva C, Balsalobre A, Carrillo C, Marti G, Medone P, Mordeglia C, Reche Va, Scazzola M. Hablamos de Chagas: aportes para re-pensar la problemática con una mirada integral. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: CONICET - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. 2015.
- Schenone H, Gaggero M, Sapunar J, Contreras MC, Rojas A. Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2001; 43: 231.
- Schijman A, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin M, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52 (3): 441-449.
- Segura E, Cura E, Sosa-Estani S, Andrade J, Lansetti JC, De Rissio, AM, Campanini A, Blanco SB, Gürtler R, Alvarez M. Long-term effects of a nationwide control program on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*. 2000; 62 (3): 353-362.
- Segura E. Presente y futuro de la enfermedad de Chagas. Su conocimiento y control. En: *La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral*. Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. 2007.

- Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura E. Therapy for Chagas disease: implications for levels of prevention. *Journal of Tropical Medicine*. 2012; 2012: 292138. doi:10.1155/2012/292138.
- Sosa-Estani S, Cura EN, Velázquez E, Yampotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009a; 42(5):484-7.
- Sosa-Estani S, Dri L, Touris C, Abalde S, Dell'Arciprete A, Braunstein. Transmisión vectorial y congénita del *Trypanosoma cruzi* en Las Lomitas, Formosa. *Medicina (Buenos Aires)* 2009b; 69: 424-430.
- Sosa-Estani S, Segura E. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2006; 19: 583-587.
- Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2009; 104 (I): 167-180.
- Sosa-Estani S. El tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas como estrategia de salud pública. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2012; 3(11): 40-43.
- Sosa-Estani S. Transmisión congénita del *Trypanosoma cruzi* en Argentina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005; 38 (II): 29-32.
- Spillmann C, Burrone MS, Coto H. Análisis de la situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Argentina: avances en el control, 2012. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2013; 4 (15): 40-44.
- Spinelli H, Alazraqui M, Calvelo L, Arakaki J. Mortalidad infantil: un indicador para la gestión local: análisis de la mortalidad infantil en la provincia de Buenos Aires en 1998. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud. 2000.
- Storino R. Controversia: El tratamiento antiparasitario en la enfermedad de Chagas, ¿debe darse a todos? En contra. *Revista Argentina de Cardiología*. 2002; 70 (5): 391-398.
- Streiger M, del Barco M, Mainero M, Mendicino D, Fabbro D, Bizai M, Masi R, Bertotti E. Enfermedad de Chagas: más de 10 años de experiencia integradora entre docencia, extensión e investigación. III Congreso Nacional de Extensión Universitaria. Santa Fe, mayo 2009.
- Susser M. Does risk factor epidemiology put epidemiology at risk? Peering into future. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1998; 52 (10).
- Susser M. Should the epidemiologist be a social scientist or a molecular biologist? *International Journal of Epidemiology* 1999; 28.
- Susser M. The logic in Ecological: I. The Logic in analysis. *American Journal of Public Health*. 1994; 84 (5).
- Susser M., Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and Paradigms. *American Journal of Public Health*, 1996a; 86 (5).
- Susser M., Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From Black Box to Chinese Boxes and Eco-epidemiology. *American Journal of Public Health*, 1996b; 86 (5).

- Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitology Today*. 1999; 15: 94-99.
- Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, Truyens C, Carlier Y. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 70(2): 201–209.
- Urquía ML. Teorías dominantes y alternativas en Epidemiología. Colección Salud Comunitaria. Universidad Nacional de Lanús: Ediciones de la UNLa. 2006.
- Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, *et al*. Socio-Cultural Aspects of Chagas disease: A systematic review of qualitative research. *PLoS Neglected Tropical Disease*. 2013; 7(9): e2410. doi:10.1371/journal.pntd.0002410.
- Vikram K, Vanneman R, Sonalde D. Linkages between maternal education and childhood immunization in India. *Social Science & Medicine*. 2012; 75(2): 331-339.
- Viotti R, Alarcon B, Araujo-Jorge T, Grijalva MJ, Guhl F, López MC, Ramsey JM, Ribeiro I, Schijman A, Sosa-Estani S, Torrico F, Gascon J, on behalf of the Latin American Network for Chagas Disease, NHEPACHA. Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58 (2): 635-639.
- Viotti R, Vigliano C, Alvarez MG, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2009; 62 (11): 1224-32.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, Postan M, Armenti A. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 144(10):724-34.
- Waitzkin H. Un siglo y medio de olvido y redescubrimientos: las perdurables contribuciones de Virchow a la medicina social. Universidad de New Mexico. *Medicina Social*. 2006; 1 (1).
- Zackiewicz C. Tratamiento: realidad, dívidas e perspectivas. En: La enfermedad de Chagas, a la puerta de los 100 años de conocimiento de una endemia americana ancestral. Organización Panamericana de la Salud y Fundación Mundo Sano. 2007.
- Zaidemberg M, Spillmann C, Carrizo Paez R. Control de Chagas en la Argentina. Su evolución. *Revista Argentina de Cardiología*. 2004; 72 (5): 375-380.
- Zingales B, Miles M, Campbell D, Tibayrenc M, Macedo A, Teixeira M, Schijman A, Llewellyn M, Lages-Silva E, Machado C, Andrade S, Sturn N. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012. doi: 10.1016/j.meegid.2011.12.009

APÉNDICES

APÉNDICE A. Categorización de riesgo vectorial.....	102
--	------------

APÉNDICE A. Categorización de riesgo vectorial

En función del año de nacimiento y la provincia y país de nacimiento de la madre se asignó el riesgo de transmisión vectorial a la zona de procedencia. La asignación del riesgo vectorial a las regiones (país, provincia) se realizó de acuerdo a la categorización del Programa Nacional de Chagas y datos de prevalencia histórica según bibliografía (Segura *et al.* 2000). La categorización implica cuatro niveles de riesgo asignando el valor 0 al riesgo nulo (zona no endémica para el vector) a 3 riesgo alto (zona de alta endemividad).

Provincia o país	Año de nacimiento <1970	Año de nacimiento ≥1970 (hasta 1998)
Buenos Aires	1	0
CABA	0	0
Catamarca	3	2
Chaco	3	3
Corrientes	2	1
Córdoba	3	2
Entre Ríos	2	2
Formosa	3	2
Jujuy	3	1
La Pampa	1	1
La Rioja	3	2
Mendoza	2	1
Misiones	1	1
Neuquén	1	1
Rio Negro	1	1
Salta	3	2
San Juan	3	2
San Luis	2	2
Santa Fe	2	2
Santiago del Estero	3	3
Tierra del Fuego	0	0
Tucumán	3	2
Bolivia	3	3
Brasil	2	1
Chile	2	1
Paraguay	3	2
Perú	2	1
Uruguay	2	1