

COMPORTAMIENTO INMUNOLOGICO Y PARASITOLOGICO, EN MUJERES EMBARAZADAS A TERMINO Y NO EMBARAZADAS EN EDAD FÉRTIL CON INFECCION POR TRIPANOSOMA CRUZI

* Luis Maldonado Loayza.

** Faustino Torrico.

RESUMEN

El presente trabajo se realizó en el Hospital Materno Infantil German Urquidí y el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Medicina, con el fin de observar el comportamiento inmunológico y parasitológico de la enfermedad de Chagas, en mujeres embarazadas a término con RN sanos, mujeres embarazadas a término con RN con Chagas congénito y mujeres no embarazadas en edad fértil. Las técnicas de diagnóstico practicadas fueron: Hemaglutinación indirecta (HAI), Inmunofluorescencia indirecta (IFI), para la determinación de IgG cuantificadas y el micrométodo para la detección de parásitos *T. cruzi*; en todas las madres seropositivas, se tomó una muestra de cordón umbilical al momento del parto para determinar infección congénita.

Se analizaron 2600 mujeres embarazadas a término y 350 no embarazadas en edad fértil. Un 18% de las mujeres embarazadas dieron positivo para Chagas, y el 21% de positividad en las mujeres no embarazadas, en estos casos positivos los títulos de IgG variaron desde 1/64 a 1/1024 en los tres grupos de estudio (diferencias no son significativas). Por medio de la técnica del micrométodo, en los tres grupos de madres no se observó parásitos. En las muestras de cordón umbilical 5% fueron positivos representando esta situación una transmisión congénita de la enfermedad. En lo que respecta al cultivo en los tres grupos se detectó casos positivos, pero las madres positivas para el Chagas con RN congénitos presentaron 3 veces más positividad en relación a los otros 2 grupos.

Por los resultados obtenidos se concluye que en las embarazadas que transmitieron la enfermedad y las madres embarazadas con serología positiva que no transmitieron la enfermedad, las diferencias de IgG no son significativas en relación a las no embarazadas y no son indicativos de transmisión congénita. El micrométodo no pudo demostrar presencia de parásitos en sangre circulante, en los casos seropositivos. En los casos de madres seropositivas que transmitieron la infección por vía transplacentaria el micrometodo también fue negativo. Siendo el comportamiento inmunológico como parasitológico directo, similar en los tres grupos de estudio. Por los resultados del hemocultivo existe un aumento de la parasitemia en mujeres embarazadas con RN con Chagas congénito. Por tanto el comportamiento parasitológico en este grupo es diferente a los otros 2 grupos de estudio.

Palabras Claves: Inmunológico, Parasitológico, Chagas, Embarazadas a término, No embarazadas en edad Fértil.

ABSTRACT

The present research was carried out in the Hospital Materno Infantil German Urquidí and the Laboratory of Immunology of the Faculty of Medical Science, in order to observe the immunological and parasitological behavior of the Chagas disease, in women at the end of their pregnancy with healthy new-borns, women at the end of their pregnancy with new-borns infected with congenital Chagas and non-pregnant women of fertile age. The applied diagnostic techniques were indirect hemagglutination (HAI), indirect immunofluorescence (IFI), for the determination of the quantified IgG and the micro method for the detection of the *T. cruzi* parasites. A sample was taken from the umbilical cord of all seropositive mothers at the moment of birth to determine the congenital infection.

2600 pregnant women and 350 non-pregnant women of fertile age were analyzed.

The following results were found: 18% of the pregnant women were positively infected with Chagas, and 21% of the non-pregnant women, in these positive cases the IgG concentration varied from 1/64 to 1/1024 in the three groups of the study. The ANOVA test demonstrated that the differences are insignificant. The application of the micro method, in the three groups of mothers, did not observe any parasites. 5% of the samples taken from the umbilical cord were positive, representing a congenital transmission of the disease. Taking into account the cultivation in the three groups, positive cases were detected, but the positive mothers for Chagas with congenital new-borns presented three times more positivity in relation to the other two groups. Can be concluded that: the IgG differences in pregnant women that transmitted the disease and the pregnant women with a positive serology that did not transmit the disease, are not significant in relation to the non-pregnant women and are not indicative for congenital transmission. The micro method could not demonstrate the presence of parasites in the circulating blood in all seropositive cases. The micro method showed also to be negative in case of the seropositive mothers that transmitted the infection transplacentarily. The immunological behavior as direct parasitological is similar in the three studied groups. According to the results of the hemocultivation, there exists an increase of parasitemia in pregnant women with new-borns with congenital Chagas. The parasitological behavior is therefore different in this group than in the two other groups of the study.

Key words: Immunological, Parasitological, Chagas, pregnant women at the end of their pregnancy, non-pregnant women.

* Médico investigador IIBISMED.

** Médico Docente investigador IIBISMED.

INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana, es la infección por el parásito protozooario, *Trypanosoma cruzi* transmitida por el *Triatoma infestans*.

La prevalencia de Infección chagásica en mujeres gestantes fue referida por Medina. (1983) En la Argentina la prevalencia serológica entre el 4% y el 52 %, según la zona estudiada; en Santa Cruz, Bolivia tiene una prevalencia del 51%; en Brasil (Zona Noreste), 30.7%; en Bahía 8,5 %; en Chile entre 2,7% y 17%; en Paraguay 15.4% y 24.9%. (Freilij et. al., 1993) .

En cuanto a su importancia, hay peligro para la salud de la madre. Y si ésta se encuentra en fase aguda y en el último trimestre la parasitemia será intensa y persistente, por lo que hay mayor riesgo de infección para el recién nacido; sin embargo esta fase es muy corta lo que puede explicar los pocos casos que se han comunicado en esta situación. Durante la fase latente y crónica existen parasitemias intermitentes, por lo que la transmisión del parásito por la madre al feto puede ocurrir produciéndose una infección congénita con manifestaciones clínicas y hasta la muerte del producto

Un número importante de mujeres en edad fértil que viven en zonas endémicas están ya infectadas y cursan sobre todo la fase indeterminada y crónica de la enfermedad del Chagas; el riesgo de la transmisión de esta infección al feto durante el embarazo, seguramente está ligado a los fenómenos de cambios en lo que corresponde a la inmunología que ocurre durante el embarazo.

Avances en el estudio de defensa del organismo han permitido entender como durante el embarazo el sistema inmune se altera, permitiendo que el embarazo progrese y llegue a término. (Beer 2000)

El trabajo plantea investigar el comportamiento

parasitológico e inmunológico de la Infección por *T. cruzi* en mujeres embarazadas a término con RN sanos, mujeres embarazadas a término con RN con Chagas congénito y no embarazadas en edad fértil, mediante el análisis serológico cuantificado, micrométodo y hemocultivo. Todas las mujeres que entraron al estudio eran Chagas positivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en el Hospital Materno Infantil Germán Urquidí de Cochabamba, durante los meses de Septiembre de 2000 hasta Agosto de 2001 previa aceptación y consentimiento firmado por la paciente.

La muestra fué de 2600 mujeres embarazadas a término y 350 no embarazadas en edad fértil; en todas se recolectó una muestra de sangre, que se analizó en el Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Medicina; los grupos de mujeres se dividieron en tres: mujeres embarazadas a término con RN sanos, mujeres embarazadas a término con RN con Chagas congénito y mujeres en edad reproductiva que no estuvieron embarazadas; se investigó la serología para la enfermedad de Chagas por las técnicas de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y Hemaglutinación Indirecta (HAI), determinándose los títulos de IgG cuantificada, específicos para esta enfermedad.

A las mujeres positivas se les realizó un examen en sangre por la técnica del micrométodo y hemocultivo, para la detección de *T. cruzi*; también se tomó muestra de sangre del cordón umbilical, para realizar análisis por el método del micrométodo o técnica de Buffy Coat, para detectar la presencia de parásitos, y conocer los casos de transmisión congénita. Se aplicaron los test estadísticos de comparación de dos promedios caso de muestras independientes y comparación de dos proporciones para muestras independientes, test de Anova y Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se realiza la comparación estadística de edades entre los 3 grupos propuestos, para ver si son grupos similares de trabajo, utilizando el test Anova, test que acepta la hipótesis nula, lo que indica que los 3 grupos son similares en edades, y que nos da una buena coyuntura para seguir con los siguientes pasos. También se compara procedencia y residencia para ver la similitud entre grupos de trabajo, utilizando para eso el test de Chi cuadrado, que concluye no significancia, lo que indica que hay relación en lugares de procedencia y residencia. Se formula la pregunta si vieron o no vieron vinchucas en su domicilio en los tres últimos meses, se realiza el test de Chi cuadrado cuyo resultados muestran que no hay diferencias en la respuesta en los tres grupos de comparación. También se compara los 3 grupos, en cuanto al número de embarazos que tienen las mujeres en general; el test Anova que arroja un resultado altamente significativo, es decir hay diferencias entre los tres grupos de estudio. Por ejemplo, el 49% de las mujeres no embarazadas en edad fértil no presentaron ningún embarazo, lo que hace una gran diferencia con los otros grupos.

Se procede a comparar los valores de Inmunoglobulinas G, titulado hasta el límite máximo de positividad, en madres embarazadas a término y en mujeres no embarazadas en edad fértil, en este caso se compara los valores de los tres grupos observados, es decir mujeres embarazadas a término con diagnóstico de Chagas positivo con RN con Chagas congénito, mujeres embarazadas a término con diagnóstico de Chagas con RN sin Chagas congénito y mujeres no embarazadas en edad fértil con diagnóstico de Chagas positivo, para lo cual se realizó el test de análisis de varianza, siendo el resultado favorable a la hipótesis nula, es decir que las inmunoglobulinas G, son idénticas en madres embarazadas a término sin Chagas congénito, madres embarazadas a término con Chagas congénito y en mujeres no embarazadas en edad fértil (Cuadro 1).

CUADRO 1

COMPARACION DE LA SEROLOGIA CUANTIFICADA DE LOS 3 GRUPOS

El micrométodo en ambos casos, es decir en

Serología Cuantitificada	No congénitos		Congénitos		No embarazadas	
	Número	%	Número	%	Número	%
1/64	2	6%				
1/128	4	13%	2	14%	15	27%
1/256	9	29%	5	33%	23	42%
1/512	12	39%	5	33%	12	22%
1/1024	4	13%	3	20%	5	9%

madres embarazadas a término y mujeres no embarazadas en edad fértil (100%) dió resultado negativo.

En el caso del cultivo para la observación de la existencia de parásitos en sangre se realizó el Test del X2, para comparar los tres grupos de estudio, siendo el resultado favorable a la hipótesis alternativa, es decir las proporciones de parásitos en mujeres embarazadas a término con RN con Chagas congénitos, son diferentes a las mujeres embarazadas a término con RN sanos y a las no embarazadas en edad fértil. (Cuadro 2)

CUADRO 2

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS Y SU RELACION EN CULTIVOS

Cultivos	Sin Chagas congénito		Congénitos		No embarazadas	
	Número	%	Número	%	Número	%
Cultivos (-)	30	75%	4	27%	32	67%
Cultivos (+)	10	25%	11	73%	16	33%

DISCUSIÓN

Se acepta ahora, que el centro de dispersión de los triatomídeos de Sud América fue Bolivia, en la región de los valles interandinos de Cochabamba.

(Albarracin-Veizaga 1999).

Los primeros casos de la enfermedad de Chagas en Bolivia fueron reportados por Arthur Neiva en Potosí, (1916) seguido por Veintemillas en La Paz (1931), Mazza y Chacon en Cochabamba (1937), Martins y Macedo en Santa Cruz (1941).

Datos de los años 90 muestran una prevalencia de la infección causada por *T. cruzi* en un rango desde el 9 al 45% con un promedio de 40.3% en los departamentos de Bolivia, situados en áreas endémicas. La prevalencia promedio en el departamento de Cochabamba es de 31%, Sin embargo en localidades como Tabacal los valores altos de prevalencia, van desde el 70% al 100% en personas con un promedio de 35 años.

El índice de prevalencia de la infección Chagásica en mujeres gestantes fue referido por numerosos autores. La misma generalmente varía con la región geográfica, y las condiciones socioeconómicas de los grupos. (Blank 1971) (Muñoz 1992) En Argentina se reporta la seroprevalencia en mujeres embarazadas entre el 4 y 52%; en Santa Cruz, Bolivia el 51%, en Brasil el 30,7%; en Chile del 2.7% al 17%, en Paraguay el 15.4%. Venegas y colaboradores en 1993 encuentran un 5% de chagas congénito. En un trabajo sobre causa de aborto en Cochabamba realizado por Iturri (2000) se informó el 18% de Chagas en mujeres embarazadas. Los dos resultados coinciden con los valores encontrados en este trabajo, mientras que en mujeres no embarazadas en edad fértil se encontró el 20% de positividad.

En un trabajo de Barause (1978), la mayoría de las embarazadas infectadas no presentaron síntomas o signos atribuibles a la enfermedad de Chagas, mientras que Votta (1974) halló en 66 pacientes gestantes un 10% de bloqueo de rama derecha sin ningún síntoma. La ausencia de manifestaciones clínicas, se debía a que la edad de mayor fertilidad es inferior a los 30 años, mientras que la aparición de trastornos cardiológicos en la enfermedad de

Chagas se evidencia a partir de los cuarenta años. Resultados similares fueron encontrados en este estudio, el 100% de las madres no presentaron ningún síntoma clínico.

La seroprevalencia de Chagas en embarazadas, es un dato de importancia para estimar el riesgo de aparición de Chagas congénito en una determinada región. (Mora y Col. 1998)

La transmisión congénita de *T. cruzi* estudiada en RN de madres con serología positiva oscila según diversas publicaciones entre el 1% y el 4 % Freilij (1994). En los talleres realizados en Uberaba Brasil sobre Chagas congénito en 1998 se manifestó que existe una variabilidad entre 0.5 y 6% de transmisión congénita a partir de una madre infectada. En este trabajo se encontró un 3% de positividad de Chagas congénito, dentro los parámetros expuestos anteriormente.

Para que exista una infección transplacentaria, debe existir parasitemia. Este hecho biológico determina que una madre gestante pueda transmitir la infección a su hijo, como se observa en este trabajo, de 15 RN con Chagas congénito, 11 de las madres presentaron parasitemia positiva para Chagas.

Para detectar el Chagas existen diversas técnicas de laboratorio; para este estudio se ha recurrido a la identificación de inmunoglobulinas IgG por las técnicas más conocidas y discutidas por investigadores de distintos países, los que concuerdan con este trabajo en que las técnicas más sensibles y de mayor acceso por económicas, son las técnicas de Hemaglutinación Indirecta (HAI) y la Técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (TIF) especialmente para identificar las fases indeterminada y crónica de la enfermedad. (Storino Milei 1999).

Para determinar la fase aguda, se ha visto que la identificación del *T. cruzi* por la técnica de Buffy Coat o técnica del micrométodo es la forma más segura, especialmente para detectar los parásitos

en Chagas congénito. (Torrico 1999)

Los resultados encontrados por esta técnica confirman la detección de Chagas en fase aguda en un 98% de positividad. Sin embargo, no permite detectar pacientes chagásicos en fase indeterminada o crónica. Tal como se observa en este trabajo, el 100% de las pacientes dieron resultados negativos para esta técnica.

Aunque el parámetro más concluyente para la detección de la enfermedad de Chagas sería la demostración del parásito circulante, para aumentar la posibilidad de atrapar los parásitos se recurre a un método descubierto por Brumpt en 1913 y recién introducido en Cochabamba Bolivia en 1975, el Xenodiagnóstico. Sin embargo el Cultivo (Paolasso 1989) (Moya 1989) (Basso 1983) constituye una técnica con mayores ventajas que el Xenodiagnóstico, por presentar mayor sensibilidad o la misma, mejor operable, de mejor accesibilidad, no requiere cuidadosa manipulación, no necesita una infraestructura para su crianza, no produce alergias por las picaduras, permitiendo obtener resultados en un tiempo más corto. Es por estas razones que se ha trabajado con cultivos. En las dos pruebas, un resultado negativo no excluye infección.

Finalmente el Cultivo en fase indeterminada y crónica no capta la parasitemia a todas las personas parasitadas, como se ve en este trabajo del 100% de mujeres chagásicas solo se ha detectado en un 39%.

CONCLUSIONES

Se trabajó con 3 grupos de investigación que son mujeres embarazadas a término con RN sin Chagas congénito, mujeres embarazadas con RN con Chagas congénito y mujeres no embarazadas en edad fértil.

El 18% de las madres analizadas presentaron diagnóstico positivo para Chagas; de éstas el 5% resultó ser Chagas congénito.

Los tres grupos de trabajo son similares en cuanto a edades, procedencia y residencia,

A la formulación de la pregunta si vieron o no vieron vinchucas en su domicilio en los últimos tres meses, no hay diferencias en la respuesta entre los tres grupos de investigación. La probabilidad de desarrollar Chagas congénito en los individuos expuestos al vector es del 61% en relación a los no expuestos.

Todas las mujeres a término por lo menos tienen un hijo. Mientras que la mitad de las mujeres no embarazadas en edad fértil no se embarazaron nunca.

Realizando el análisis estadístico se concluye que el comportamiento inmunológico con respecto a los niveles de inmunoglobulina IgG, es similar en los tres grupos de estudio.

En cuanto al comportamiento parasitológico, existe discrepancia muy significativa entre madres con diagnóstico positivo para Chagas con RN con Chagas congénito en relación a madres con diagnóstico de Chagas con RN sanos y las mujeres no embarazadas en edad fértil

Las mujeres embarazadas con diagnóstico de Chagas con RN sanos presentan un comportamiento parasitológico muy similar a las mujeres no embarazadas en edad fértil.

Las madres de los RN con Chagas congénito en 73% presentaron cultivo positivo y en 27 % fue negativo, existiendo una probabilidad del 52% de presentarse Chagas congénito frente a un cultivo positivo.

Mediante el cultivo se detecta un aumento de parasitemia en mujeres con Chagas congénito.

En la técnica del micrométodo o Técnica de Buffy Coat todos los grupos presentaron 100% de negatividad, esto por que todas las pacientes se encontraban en fase crónica indeterminada.

Los valores del HAI y TIF en los 3 casos demuestran una actividad inmunológica independientemente de la carga hemática de parásitos.

El cultivo solo sirve para indicar que el paciente es positivo, y un cultivo negativo no determina ausencia de infección.

BIBLIOGRAFIA

1. Albarracin-Veizaga, H.; Carvalo M.E.; Do Nascimento, E.; Rodrigues, V.L.; Casanova, C. Barata, J.M. Chagas disease in an area of recent occupation in Cochabamba, Bolivia. *Rev. Saúde Pública*. N 3 Sao Paulo. pp. 33 - 45. 1999
2. Barouse, A.; Eposto, M.; Mandel, S.; Sousa F. Enfermedad de Chagas congénita en área no endémica. *Medicina. Argentina* 38. P 611. 1978
3. Basso B. Maetti, E.R.A: Detección del *Trypanosoma cruzi* por Hemocultivo en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. *Medicina. Buenos Aires*. 44: pp 41-47. 1984.
4. Beer A. E.; Kwak-Kim J. Y.H.; Cubillos J. Inmunología del Embarazo Normal, [<http://www.encolombia.com/medicina-reproductiva2499-inmunologia.htm>]. 17 de diciembre, 2000.
5. Blank, B.; Bonet, A.; Cichero, J.; Ortiz, S; Del Boca, J.; Villagra, L.; Mosquera, J.; Paolasso, E. La infección chagásica fetoneonatal en relación con la infección chagásica materna . *Rev. Soc. Arg. Ginec. Obst. (Bs. As.)* 50:324, 1971
6. Freilij, H.; Altchech, J.; Corral, R. Respuesta al Tratamiento en Niños con infección Chagásica congénita en Zona no endémica. Reunión Sociedad Argentina de Investigación Clínica. *Medicina. Argentina*. 50:p 389. 1993.
7. Freilij, H.; Alchech, J.; Storino, R. Chagas Congénito. En Storino R. *Enfermedad de Chagas*. Doyma. Buenos Aires. Argentina., pp. 267 - 278. 1994
8. Medina Lopez, M. Transmisión Materno Infantil da doença de Chagas. Universidad de Brasilia. Brasil. 1983.
9. Mora, M. C.; Barrio, A. B.; Nasser, J. R.; Sanches, N.O.; Segura, M.A.; Marco D.; Gonorazki, J. Aporte de las técnica de biología molecular al diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Bol. A. N. De Medicina*. Vol. 76, 1º Semestre. Buenos Aires. Argentina.. pp 103 - 118. 1998
10. Moya P.; Moretti E.; Palaoso R., Basso B.; Blanco S.; Sanmartino C.; Soihc A.; Enfermedad Neonatal , Diagnóstico de laboratorio en el primer año de vida. *Medicina. Buenos Aires*. 49: 595-599. 1989.
11. Muñoz P, Thiermann E. Infecciones congénitas en Toxoplasmosis y enfermedad de Chagas . En Atias A; *Enfermedades parasitarias. Series Clínicas*. Sociedad Medica de Santiago. Santiago, Chile. Mediterráneo.. Pp 509 - 522. 1999
12. Muñoz P, Transmisión Congénita de Parásitos. En Atias A: *Parasitología Medica*. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo., pp. 509 - 522. 1999
13. Paolasso, Rosa W; Basso Beatriz, Hemocultivo en la enfermedad de Chagas- Massa neonatal. *Prensa Médica. Argentina*. Vol. 66, N 13. 1989.
14. Storino, R.; Milei J. *Enfermedad de chagas*. Doyma. Buenos Aires. Argentina. 1999
15. Torrico, F.; Castro M. La enfermedad de Chagas control y Manejo.3 Ed. Proyecto 3-14, Cumetrop. Cochabamba. Bolivia. 2002.
16. Venegas, E.; Moya J.C.; Carballo, R; Soliz M.; Peralta J.C., *Enfermedad de Chagas congénita y Títulos de IgG e IgM*. *Gaceta Med. Bol*. Vol 17, N°2. 1993
17. Votta, R.; Marchese, C; Sousa Martines, F.; Lautrec, L.; González, C.; Arendt, F; Toranzos, A.; Fernández Díaz, H. La enfermedad de Chagas en la Embarazada y el recién nacido. *Rev. Soc. Arg. Ginec. Obst. Argentina* 53-56. 1978