

EL CONTROL DE LA TRANSMISION CONGENITA DE *TRYPANOSOMA CRUZI* EN LA ARGENTINA

SONIA B. BLANCO¹, ELSA L. SEGURA², RICARDO E. GÜRTLER^{2, 3}

¹ Servicio Nacional de Chagas, Córdoba; ² Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires; ³ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

Resumen La transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* ha ido aumentando su importancia relativa a medida que la transmisión vectorial y transfusional han sido y son crecientemente controladas. La transmisión vertical de *T. cruzi* no puede ser prevenida, pero el diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección congénita alcanza curas cercanas al 100%. En la Argentina, el Subprograma de Control de la Mujer Embarazada estudió 58 196 mujeres de 13 provincias en 1997 y halló un 9% con seropositividad a *T. cruzi*. A pesar de tan altas tasas de prevalencia maternal por *T. cruzi*, sólo una pequeña proporción de los recién nacidos vivos de madre infectada contrae la infección. La probabilidad de transmisión vertical fue del 1.9% (rango: 0.1% al 3.5%) en estudios realizados en los '70, y del 2.5% (rango: 0.7% al 10.4%) en otros realizados en los '70-'80. Otros estudios recientes en Argentina estimaron la probabilidad de transmisión en 2.6%-6.7%, pero estudios en Paraguay llegaron a estimar un 10.5% por PCR o serodiagnóstico. La técnica del microhematocrito es el método parasitológico de elección para el diagnóstico de la infección congénita. El serodiagnóstico rutinario que detecta IgG contra *T. cruzi* sólo es útil luego de los 6 meses de edad del bebé. La detección de IgM específica mediante antígenos recombinantes y el PCR constituyen excelentes alternativas, pero resta considerar su factibilidad desde un punto de vista operacional y de costo-efectividad en las áreas endémicas afectadas. En un proyecto piloto realizado en la Maternidad Nuestra Señora de la Merced en la ciudad de Tucumán entre 1992-1994, la mayoría de los casos congénitos fueron asintomáticos y se los diagnosticó mediante el microhematocrito, pero hubo un número de casos que sólo pudieron ser detectados más tardíamente como producto del seguimiento parasitológico y/o serológico. De un total de 32 niños infectados por *T. cruzi* tratados con nifurtimox o benznidazol, 30 negativizaron su microhematocrito y serodiagnóstico entre 6 meses y 2 años post-tratamiento. La magnitud de la transmisión congénita, y la morbilidad y mortalidad asociada a ella, justifican con creces el esfuerzo necesario para detectar la infección por *T. cruzi* en las madres y sus bebés. Este proyecto demostró que la transmisión congénita de *T. cruzi* puede ser controlada exitosamente a una escala provincial por medio de un programa específico inserto en el sistema de atención primaria de salud. Su metodología fue luego extendida a otras provincias. La transmisión congénita del *T. cruzi* claramente representa un problema de salud pública en áreas que en el pasado eran de transmisión activa, aún años después de hallarse bajo vigilancia epidemiológica.

Abstract *Control of congenital transmission of Trypanosoma cruzi in Argentina.* The vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* has been augmenting its relative importance as vector and transfusion-mediated transmission routes have been, and continue to be, increasingly controlled. The vertical transmission of *T. cruzi* cannot be prevented, but early detection and treatment of congenital infection achieve cure rates close to 100%. In Argentina, the Subprogram of Control of Pregnant Women examined 58 196 women from 13 provinces in 1997 and found a 9% seropositivity to *T. cruzi*. In spite of such high maternal prevalence rates of *T. cruzi*, only a small proportion of live newborns to infected mothers acquires the infection. The probability of vertical transmission was 1.9% (range: 0.1% to 3.5%) in surveys carried out in the '70s, and 2.5% (range: 0.7% to 10.4%) in others conducted in the '70-'80s. Other more recent studies in Argentina estimated the probability of transmission in 2.6%-6.7%, but studies from Paraguay estimated 10.5% by PCR or serodiagnosis. The microhematocrit technique is the recommended parasitologic method to detect congenital infection. Routine serodiagnosis that detects IgG against *T. cruzi* is only helpful after the newborn reaches 6 months of age. Detection of specific IgM using recombinant antigens and PCR constitute excellent alternatives, but their feasibility from operational and cost-effective viewpoints in affected endemic areas remains to be considered. In a longitudinal project carried out in Maternidad Nuestra Señora de la Merced in the city of Tucumán between 1992-1994, the majority of congenital cases were asymptomatic. They were diagnosed through the microhematocrit technique, but a number of cases could only be detected later as a result of the parasitological and/or serological follow-up. Of a total of 32 newborns infected with *T. cruzi* who were treated with nifurtimox or benznidazole, 30 had a negative microhematocrit and serodiagnosis between 6 months and 2 years post-treatment. The magnitude of congenital transmission, and its associated morbidity and mortality, largely justify the efforts needed to detect *T. cruzi* infection in the mothers and newborns. This

project demonstrated that the congenital transmission of *T. cruzi* can be successfully controlled at a provincial scale through a specific program inserted in the primary health care system or at the first level of attention. The congenital transmission of *T. cruzi* clearly represents a public health problem in areas that in the past were of active transmission, even years after being under entomologic surveillance.

Key words: Chagas disease, congenital, control, serodiagnosis, treatment

Magnitud de la transmisión vertical

La transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* ha ido aumentando su importancia relativa a medida que la transmisión vectorial y transfusional han sido y son crecientemente controladas^{1,2}. La transmisión vertical de *T. cruzi* no puede ser prevenida, porque las drogas actualmente disponibles para el tratamiento específico de las mujeres embarazadas infectadas por *T. cruzi*, el nifurtimox (Lampit[®], Bayer) y el benznidazol (Radanil[®], Roche), son tóxicas, y además se desconocen sus efectos en la mujer en edad reproductiva o embarazada. Es así que la transmisión vertical se plantea a futuro como una fuente continua de recién nacidos infectados aún cuando se halla eliminado completamente al vector y la transmisión transfusional.

Es posible entrever la magnitud potencial de la transmisión vertical de *T. cruzi* a través de la actual prevalencia de seropositividad a *T. cruzi* en mujeres embarazadas en diferentes países de Sudamérica. Esta prevalencia varía muy ampliamente entre el 2% y el 51% en algunos centros urbanos, y del 23% al 81% en algunas áreas rurales^{3,4}. En la Argentina, el Subprograma de Control de la Mujer Embarazada estudió 58 196 mujeres de 13 provincias en 1997 y halló un 9% con seropositividad a *T. cruzi*⁵. La seroprevalencia se incrementa fuertemente en las edades por encima de los 30 años como reflejo de las favorables condiciones de transmisión del *T. cruzi* que había en el pasado.

Probabilidad de transmisión vertical

A pesar de tan altas tasas de prevalencia maternal por *T. cruzi*, sólo una pequeña proporción de los recién nacidos vivos de madre infectada contrae la infección. La probabilidad de transmisión vertical también ha sido extremadamente variable entre países y áreas geográficas por causas que se desconocen. A partir de una revisión para Argentina⁶ en la década de los 70, es posible calcular que la probabilidad mediana de transmisión fue del 1.9%, con un rango que iba del 0.1% al 3.5%. Una revisión más reciente realizada por Freilij *et al.*⁴ para 1970-1980 arroja una mediana del 2.5%, con un rango del 0.7% al 10.4%. Otros estudios recientes en Argentina estimaron la probabilidad de transmisión en 4.0% en Jujuy⁷, 2.6% en Santa Fe⁸, y 5.3% en la Ciudad de Buenos Aires⁹. En la Maternidad de Nuestra Señora de la Merced, en la

ciudad de Tucumán, Saleme *et al.*¹⁰ estimaron la probabilidad de transmisión en 2,5% a principios de los 70, mientras que Blanco *et al.* (resultados no publicados) hallaron un 6.7% de transmisión entre 315 recién nacidos de madres seroreactivas utilizando la técnica del microhematocrito, pero se detectaron casos adicionales productos del seguimiento. En 6 provincias del área endémica argentina, se detectó un 2,9% de casos congénitos entre 2 357 bebés de madres infectadas por *T. cruzi* en 1997, con un rango que iba del 0,5% en Formosa al 5.6% en La Rioja⁵. También se registró una gran variabilidad en la probabilidad de transmisión vertical desde madres seroreactivas en Brasil (10.5% en niños que pesaron menos de 2 kg y mortinatos)¹¹, Paraguay (10.5%) utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o serodiagnóstico para IgG e IgM¹², Bolivia (2%-21%), dependiendo del peso del recién nacido¹³, Chile (18.8%)¹⁴, y Uruguay (1.6%)¹⁴. Es interesante observar que a medida que transcurre el tiempo y se perfeccionan las técnicas de diagnóstico, aumenta el valor medio estimado para la probabilidad de transmisión y su rango de variabilidad entre estudios. Debido a la heterogeneidad metodológica, es difícil comparar las estimaciones de distintos estudios y poder aseverar que existe una variación geográfica en la probabilidad de transmisión congénita, como a menudo se ha sugerido. Un estudio multicéntrico bajo un protocolo estandarizado permitiría avanzar en la identificación de los determinantes de la transmisión vertical del *T. cruzi*.

Diagnóstico de la infección congénita

El diagnóstico y tratamiento de la infección congénita aumentan la probabilidad de curación cuanto más temprano es el tratamiento^{4,15}. La detección directa de *T. cruzi* en el recién nacido se logra más frecuentemente por la técnica del microhematocrito (o micro-Strout) que por el examen de la sangre a fresco¹⁶. Otros métodos que también revelan la presencia del parásito son el hemocultivo y el xenodiagnóstico, pero ambos requieren más infraestructura y los resultados recién se hallan disponibles a los 30 o 60 días de la obtención de la muestra. El examen histopatológico de la placenta ha sido más sensible que el microhematocrito en un estudio¹⁷, aunque a veces las placentas presentan nidos de amastigotas pero los recién nacidos no se hallan infectados por *T. cruzi*, y viceversa⁶. Además, el examen histopatológico

de la placenta es más costoso y demanda más tiempo que los otros métodos directos, y sus resultados también se obtienen luego que el bebé y su madre ya han dejado la maternidad. Tanto el hemocultivo, el xenodiagnóstico, y el examen histopatológico de la placenta son poco factibles en las maternidades públicas que atienden las áreas afectadas, normalmente con poca infraestructura diagnóstica y sobrecargadas de trabajo. Por lo tanto, el microhematocrito sigue siendo la técnica de elección para lograr un diagnóstico parasitológico rápido.

El diagnóstico de la infección congénita también se puede hacer en forma indirecta a través del serodiagnóstico. El diagnóstico serológico rutinario de *T. cruzi* en recién nacidos de madres seroreactivas tiene un bajo valor predictivo positivo porque la presencia de anticuerpos de tipo IgG contra *T. cruzi* en la mayoría de los casos se debe a la transferencia pasiva de anticuerpos IgG de origen maternal. En el bebé no infectado, estos anticuerpos normalmente desaparecen entre los 5 y 7 meses de edad¹⁸.¹⁹. Por el contrario, la detección de anticuerpos IgM contra *T. cruzi* en el bebé se considera evidencia concluyente de una infección por *T. cruzi*, a menos que dichos anticuerpos se hallaban presentes en la madre⁶. Desafortunadamente, la detección de anticuerpos IgM contra *T. cruzi* en el bebé en ausencia de infección comprobada ocurre a menudo cuando se utilizan epimastigotes de *T. cruzi* como antígeno, pero no cuando se usan antígenos recombinantes^{20, 21}. Los anticuerpos de tipo IgM contra *T. cruzi* en el bebé no siempre son detectables al nacimiento^{12, 21, 22}, quizás porque la infección es muy reciente, o la transmisión ocurrió en la primera parte del embarazo, o existe un exceso de IgG materna que suprime la síntesis fetal de IgM específica²³, o el bebé no tiene una respuesta inmune normal. Por lo tanto, la falta de anticuerpos IgM contra antígenos derivados de epimastigotes de *T. cruzi* no excluye la posibilidad que el bebé se halle cursando una infección. Recientemente se han desarrollado pruebas que detectan IgA contra *T. cruzi* en el bebé, pero su sensibilidad necesita ser mejorada^{21, 24}. El uso del PCR aparenta tener ventajas sobre las técnicas de diagnóstico de rutina y elevada sensibilidad¹², pero también es necesario considerar su factibilidad desde un punto de vista operacional y de costo-efectividad en el área endémica afectada. Aún se necesita desarrollar un método sencillo, sensible y específico que permita lograr un diagnóstico eficaz para el recién nacido.

En el estudio longitudinal realizado en la Maternidad Nuestra Señora de la Merced de Tucumán entre 1992 y 1994, un 73% de 26 casos congénitos fueron diagnosticados al nacimiento usando la técnica del microhematocrito, y fueron luego tratados con nifurtimox o benznidazol. El resto de los casos pudo ser diagnosticado mediante exámenes ulteriores utilizando micro-

hematocrito o serodiagnóstico. Estos casos, provenientes de mujeres con domicilio en la ciudad de Tucumán y cuyas viviendas fueron investigadas en cuanto a su infestación por triatominos, probablemente tenían una baja intensidad de parasitemia al nacimiento por haber adquirido la infección durante la última fase del embarazo o durante el parto. Hubo 4 (3.7%) bebés de madres seropositivas que inicialmente habían sido seronegativos al nacimiento y que luego registraron una conversión parasitológica o serológica a los 3-6 meses de edad. Ocurrió sólo 1 (2.3%) caso congénito seroreactivo para *T. cruzi* a los 6 meses de edad entre 48 recién nacidos inicialmente seroreactivos pero parasitológicamente negativos. Extrapolando estos porcentajes a los respectivos grupos de recién nacidos que se perdieron para el seguimiento, es posible estimar un límite superior para la probabilidad de transmisión vertical del 8.8% en este trabajo (Blanco et al., resultados no publicados). Estos resultados claramente muestran la necesidad de un seguimiento clínico, parasitológico y serológico extendido de los recién nacidos de madres infectadas por *T. cruzi*. En ausencia de microhematocrito positivo y de signos clínicos de la enfermedad de Chagas, el examen serológico del bebé a los 6-7 meses de edad, cuando los anticuerpos IgG contra *T. cruzi* constituyen su propia respuesta inmune, provee la evidencia definitiva sobre la cual decidir si se instaura el tratamiento específico. Otros estudios que realizaron un seguimiento más limitado del bebé, como el de Saleme *et al.*¹⁰ en la misma Maternidad de Tucumán, probablemente perdieron en detectar casos congénitos asintomáticos que realizaron un seroconversión tardía. Estos estudios, por lo tanto, muy probablemente subestimaron la probabilidad de transmisión vertical de *T. cruzi*.

Clínica y tratamiento de la infección congénita

Las manifestaciones clínicas de la infección congénita varían entre regiones geográficas, desde bebés prematuros con síntomas severos (meningoencefalitis, miocarditis, neumonitis y megavisceras) y alta tasa de mortalidad^{10, 25}, hasta bebés asintomáticos u oligosintomáticos³.⁴ En Córdoba, la mayoría de los casos congénitos eran asintomáticos¹⁵. Muchos de estos casos posiblemente pasen desapercibidos a menos que el cuerpo médico se halle alerta y emplee métodos diagnósticos adecuados. En nuestra experiencia en la Maternidad de Tucumán, un 40% de los casos congénitos no tenían síntomas de la enfermedad de Chagas. Entre los casos sintomáticos, la manifestación más frecuente fue la hepatomegalia o la hepatoesplenomegalia, pero también hubo un caso de paro cardíaco, dos casos de bloqueo incompleto, y un caso de meningoencefalitis. Hubo al menos un óbito atri-

buido a la enfermedad de Chagas sobre bases clínicas: un bebé de 3 meses que fue tardíamente llevado al control. Aún bajo la incertidumbre de la real causa de muerte de este bebé y de otros casos más dudosos, constituyen un llamado de atención acerca de las consecuencias que pueden acarrear las infecciones congénitas de *T. cruzi* no diagnosticadas o no tratadas a tiempo. Una estimación arroja que un 50% de los bebés prematuros mueren a consecuencia de la infección por *T. cruzi*¹⁴. La magnitud de la transmisión congénita, y la morbilidad y mortalidad asociada a ella, justifican con creces el esfuerzo necesario para detectar la infección por *T. cruzi* en las madres y sus bebés.

El tratamiento precoz de los casos congénitos de *T. cruzi* con nifurtimox o benznidazole alcanza un alto porcentaje de cura parasitológica y serológica, y además es bien tolerado en este grupo etario. Esta es una experiencia común en la Argentina^{4, 7, 15}, y refuerza la necesidad de detectar al caso congénito tempranamente. Es importante además seguir las Normas de Tratamiento, basadas en protocolos de tratamiento debidamente comprobados²⁶.

El Programa de control de la transmisión congénita en Argentina

En la mayoría de los países endémicos para la enfermedad de Chagas no existe un tamizaje prenatal de la mujer embarazada ni un diagnóstico de los recién nacidos en cuanto a su infección por *T. cruzi*. En el Cono Sur, por ejemplo, además del esfuerzo pionero de la Argentina, sólo Chile cuenta con programas específicos de control de la transmisión congénita, aún en una etapa piloto. Bittencourt³, entre otros, ha enfatizado la necesidad de crear dichos programas. Con este objetivo se desarrolló un plan piloto en la Maternidad de Nuestra Señora de la Merced en 1992 que luego se expandió a través del sistema de atención primaria de salud de la Provincia de Tucumán hasta fines de 1994. Se prepararon manuales de procedimientos y se entrenaron a los médicos, bioquímicos, enfermeras, y técnicos en su uso²⁶. También se realizó el examen de las embarazadas y sus recién nacidos en un total de 37 Centros de Atención Primaria y Centros de Atención de la Comunidad. Las embarazadas que acudían a la consulta a la Maternidad o los Centros eran examinadas clínicamente, se registraban sus datos personales, y se les realizaba el serodiagnóstico para Chagas, además de otros análisis de rutina. Las embarazadas que resultaban seroreactivas para *T. cruzi* recibían un carnet con los resultados, información adicional sobre el Mal de Chagas, y fechas para llevar a su bebé al control. El carnet alertaba sobre la posibilidad de que el niño se infecte con *T. cruzi*, y enfatizaba la importancia de las visitas de control para

diagnosticar la infección y comenzar el tratamiento en forma temprana.

Los recién nacidos de madres seroreactivas para *T. cruzi* son examinados durante los primeros días de vida por la técnica de microhematocrito (6 capilares de 75 µl cada uno)¹⁶, y por ELISA y hemoaglutinación indirecta, para detectar IgG contra *T. cruzi*. Se usa inmunofluorescencia indirecta para desempatar diagnósticos discordantes. También se realizó ELISA para IgM específica. Los sueros con dos o más pruebas positivas para IgG contra *T. cruzi* son considerados seroreactivos para *T. cruzi*. Todo el sistema de diagnóstico serológico opera bajo un sistema de control de calidad del diagnóstico²⁷. Los bebés con microhematocrito positivo inician el tratamiento lo más pronto posible. Aquellos que son negativos parasitológicamente son nuevamente examinados a los 3, 6, y/o 12 meses de edad utilizando las mismas técnicas, sea en la Maternidad o en los Centros. A los 3 meses, los bebés con un microhematocrito negativo y una caída en los títulos de anticuerpos específicos por debajo de los títulos de corte son declarados seronegativos y finalizan el seguimiento. Si los títulos de anticuerpos no caen por debajo de los títulos de corte, se recomienda un nuevo examen a los 6 meses de edad. Aquellos que permanecen seropositivos por dos o más reacciones a los 6 meses de edad o posteriormente, aún en ausencia de un microhematocrito positivo, se los considera infectados por *T. cruzi*⁶ y se los trata con nifurtimox (10 mg/kg por día por vía oral durante 60 días, en 2 o 3 tomas luego de las comidas), o benznidazole (5 mg/kg por día por vía oral durante 30 días, en 2 o 3 tomas luego de las comidas), de acuerdo a las Normas de Tratamiento oficiales²⁸. Se evaluó el resultado del tratamiento usando los mismos métodos descriptos antes. De un total de 32 niños tratados, 30 negativizaron su microhematocrito y serodiagnóstico cuando fueron examinados entre 6 meses y 2 años post-tratamiento.

Un 56% de los recién nacidos vivos que inicialmente habían sido seroreactivos y no tenían el microhematocrito positivo no pudieron ser examinados post-nacimiento, tal como ocurrió en Paraguay¹². No podemos precisar los motivos por los cuales una importante cantidad de las madres seroreactivas o seronegativas no llevaron a sus bebés al control posterior al nacimiento. Este aspecto es sin duda de gran relevancia para la detección y control de la transmisión congénita, dado el tiempo necesario para procesar las muestras y la limitada sensibilidad de las técnicas parasitológicas en uso para el estudio del recién nacido. Como resultado del Programa de control de la transmisión congénita de *T. cruzi* a nivel nacional, se ha notificado un total de 524 casos (promedio anual, 131 casos; rango, 101-167 casos) entre 1994 y 1997²⁹. Otro producto positivo de dicho programa es la detección y tratamiento de niños seroreactivos para *T. cruzi*

que fueron examinados serológicamente por primera vez a los 6 o 12 meses de edad en el contexto del programa, aún cuando el origen de la infección no puede precisarse. Este programa aumentó el examen materno prenatal respecto de la infección por *T. cruzi* del 30% al 70%, además de posiblemente aumentar la detección de la infección congénita.

Este proyecto demostró que la transmisión congénita de *T. cruzi* puede ser identificada exitosamente a una escala provincial, por medio de un programa inserto en el sistema de atención primaria de salud o del primer nivel de atención. La transmisión congénita del *T. cruzi* claramente representa un problema de salud pública en áreas que en el pasado eran de transmisión activa, aún años después de hallarse bajo vigilancia entomológica.

Bibliografía

- Segura EL, Perez AC, Yanovsky JF, Andrade J, Martini GJW. Decrease in the prevalence of infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in young men of Argentina. *Bull Pan Am Health Organ* 1985; 79: 252-64.
- Pérez AC, Segura EL. Transfusión de sangre y transmisión de la infección chagásica en Argentina. *Rev Arg Torax* 1989; 15: 127-32.
- Bittencourt AL. American Trypanosomiasis (Chagas' disease). In *Parasitic infection in pregnancy and the newborn* (ed. C Macleod). Oxford, Oxford Medical Publication, pp. 62-86, 1988.
- Freilij H, Altchek J, Storino R. Chagas congénito. En: *Enfermedad de Chagas* (ed. R Storino, J Milei), Doyma Argentina, Buenos Aires, pp. 267-78, 1994.
- Organización Panamericana de la Salud. Iniciativa de Salud del Cono Sur (INCOSUR). VII Reunión de la Comisión Intergubernamental para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la transmisión de la Tripanosomiasis Americana por transfusión. Buenos Aires, Argentina, 24 al 26 de marzo de 1998. Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Washington DC, 1998.
- Schmuñis GA, Szarfman A. La enfermedad de Chagas congénito. *Medicina (Buenos Aires)* 1977; 37: 47-53.
- Zaidenberg M, Segovia A. Enfermedad de Chagas congénita en la Ciudad de Salta, Argentina. *Rev Med Trop Sao Paulo* 1993; 35: 35-43.
- Streiger M, Fabbro D, del Barco M, Beltramo R, Bovero N. Chagas congénito en la Ciudad de Santa Fe diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 125-33.
- Arcavi M, Orfus G, Griemberg G. Incidencia de la infección chagásica en mujeres embarazadas y recién nacidos en un área no endémica. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 217-22.
- Saleme A, Yanicelli L, Iñigo L. Enfermedad de Chagas-Mazza en Tucumán. *Arch Arg Ped* 1971; 69: 162-9.
- Bittencourt AL, Barbosa HS, Santos I. Incidencia da transmissao congenita da doenca de Chagas em partos prematuros na Maternidade Tsylla Balbino (Salvador, Bahía). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1972; 14: 131-134.
- Russomando G, de Tomassone MM, de Guillen I, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 487-91.
- Azogue E, La Fuente C, Darras C. Congenital Chagas' disease in Bolivia: epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 176-80.
- World Health Organization, 1991. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO Tech. Rep. Series No. 811, Geneva, pp. 95.
- Moya PR, Paollaso RD, Blanco S, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 553-8.
- Freilij H, Muller L, González Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 327-30.
- Azogue E, Darras C. Chagas congénito en Bolivia: estudio comparativo de la eficacia y el costo de los métodos de diagnóstico. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995; 28: 39-43.
- Grill D, Elizari M, Szarfman A, Urman J, Schmuñis GA. Anticuerpos anti-"*Trypanosoma cruzi*" en recién nacidos normales hijos de madres infectadas. *Medicina (Buenos Aires)* 1976; 36: 158-9.
- Moya P, Moretti E, Basso B, Blanco S, Sanmartino C, de Cura AS. Enfermedad de Chagas neonatal, diagnóstico de laboratorio en el primer año de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49: 595-9.
- Reyes MB, Lorca M, Muñoz P, Frasc ACC. Fetal IgG specificities against *Trypanosoma cruzi* antigens in infected newborns. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87: 2846-50.
- Lorca M, Veloso C, Munoz P, Bahamonde MI, Garcia A. Diagnostic value of detecting specific IgA and IgM with recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens in congenital Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 512-5.
- Votta RA, Marchesse CA, Sousa Martínez F et al. La enfermedad de Chagas en la embarazada y en el recién nacido. *Rev Soc Obst Ginecol (Buenos Aires)* 1974; 53: 56-68.
- Reimer CB, Black CM, Phillips DJ, et al. The specificity of fetal IgM: antibody or anti-antibody. *Ann New York Acad Sci* 1976; 174: 77-93.
- Di Pentima MC, Edwards MS. Enzyme-linked immunosorbent assay for IgA antibodies to *Trypanosoma cruzi* in congenital infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:211-4.
- Szarfman A, Cossio P, Arana R, et al. Immunologic and immunopathologic studies in congenital Chagas' disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1975; 4: 489-99.
- Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. *Normas para la atención médica del infectado chagásico (1984-1995)*. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, Buenos Aires, 1995.
- Cura EN, Segura EL. Quality assurance of the serologic diagnosis of Chagas' disease. *Pan Am J Public Health* 1998; 3: 242-248.
- Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente de la Nación. *Normas para la atención médica del infectado chagásico*. Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente de la Nación, Buenos Aires, 1983.
- Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional, 1997. Secretaría de Salud, 46 pp, 1997.