

El impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica

Rodolfo Viotti, Carlos A. Vigliano, María G. Álvarez, Bruno E. Lococo, Marcos A. Petti, Graciela L. Bertocchi y Alejandro H. Armenti

Servicio de Cardiología y Laboratorio de investigación en Chagas. Hospital Eva Perón. San Martín. Buenos Aires. Argentina.

Introducción y objetivos. Las condiciones socioeconómicas del huésped no han sido evaluadas como determinantes de la persistencia o el control de la enfermedad de Chagas crónica. El objetivo fue valorar el impacto de las condiciones socioeconómicas sobre la evolución clínica y serológica.

Métodos. Las variables socioeconómicas en estudio fueron obtenidas por interrogatorio como parte de la historia clínica de ingreso: nacimiento en área rural, tiempo de residencia en área endémica y urbana (años), índice de hacinamiento (número de habitantes/número de dormitorios), ausencia de instalaciones sanitarias, años de educación, ocupación/desocupación y cobertura social (planes de asistencia médica por aportación privada). La negativización de las pruebas serológicas y los indicadores de progresión de la cardiopatía al concluir el estudio fueron los puntos finales de evaluación para el análisis de regresión de Cox.

Resultados. Se incluyó a 801 pacientes, de 42 años de edad y 10 años de seguimiento promedio, en Argentina, entre los años 1990 y 2005. Un aumento de la seroconversión negativa, ajustada para edad y tratamiento etiológico, se asoció con un menor tiempo de residencia en área endémica (*hazard ratio* [HR] = 0,97 [0,96-0,99]; $p = 0,004$), menor índice de hacinamiento (HR = 0,82 [0,70-0,97]; $p = 0,022$) y mayor cobertura social (HR = 1,46 [1,01-2,09]; $p = 0,04$). Una disminución de la progresión de la cardiopatía, ajustada para edad, sexo, electrocardiograma anormal y tratamiento etiológico, se observó en pacientes con más años de educación (HR = 0,88 [0,80-0,97]; $p = 0,01$) y con cobertura social (HR = 0,49 [0,30-0,81]; $p = 0,005$).

Conclusiones. Las condiciones socioeconómicas mostraron un significativo impacto sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento antiparasitario y las características clínicas.

Palabras clave: Condiciones socioeconómicas. Enfermedad de Chagas. Pronóstico. Seroconversión negativa. Índice de hacinamiento. Cobertura social.

The Impact of Socioeconomic Conditions on Chronic Chagas Disease Progression

Introduction and objectives. The extent to which a patient's socioeconomic conditions determine the persistence or control of chronic Chagas disease has not been previously investigated. The aim of this study was to evaluate the effect of socioeconomic conditions on clinical and serologic measures of disease progression.

Methods. Data on the following socioeconomic variables were obtained by questioning as part of medical history-taking at admission: birth in a rural area, time of residence in endemic and urban areas (in years), overcrowding index (i.e. number of inhabitants/number of bedrooms), absence of toilet facilities, years of education, employed or unemployed, and health insurance coverage (i.e. private contributory medical insurance cover). The study endpoints for the Cox regression analysis were: consistently negative results on serologic tests and on tests for markers of cardiomyopathy progression by the end of the study.

Results. The study included 801 Argentine patients (mean age 42 years) who were followed up for a mean of 10 years between 1990 and 2005. After adjustment for age and antiparasitic treatment, negative seroconversion was associated with a short time of residence in an endemic area (*hazard ratio* [HR]=0.97; 95% confidence interval [CI], 0.96–0.99; $P=.004$), a low overcrowding index (HR=0.82; 95% CI, 0.70–0.97; $P=.022$) and medical insurance cover (HR=1.46; 95% CI, 1.01–2.09; $P=.04$). After adjustment for age, sex, ECG abnormalities and antiparasitic treatment, a low rate of cardiomyopathy progression was associated with more years of education (HR=0.88; 95% CI, 0.80–0.97; $P=.01$) and higher medical insurance cover (HR=0.49; 95% CI, 0.30–0.81; $P=.005$).

Conclusions. Socioeconomic conditions had a significant effect on chronic Chagas disease progression which was independent of antiparasitic treatment and clinic characteristics.

Key words: Socioeconomic conditions. Chagas disease. Prognosis. Negative seroconversion. Overcrowding index. Medical insurance.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1211-6

Correspondencia: Dr. R.J. Viotti.
José Hernández 3440. Villa Ballester (1653). Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: rviotti@arnet.com.ar

Recibido el 5 de abril de 2009.

Aceptado para su publicación el 30 de junio de 2009.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es la principal causa de miocarditis de origen infeccioso¹, que afecta al 30% de los diez millones de individuos infectados en América latina², distribuidos en un área geográfica extensa, situada entre los 42° de latitud norte y los 40° de latitud sur.

La incidencia estimada de 700.000 nuevos casos por año ha disminuido a menos de 200.000 casos por año en 2000³.

La patogénesis de la cardiopatía chagásica crónica no está completamente esclarecida⁴, aunque se han postulado como posibles mecanismos del daño miocárdico progresivo⁸ la persistencia del parásito en el miocardio⁵⁻⁷ y las anomalías específicas de la respuesta inmunitaria del huésped, que causan una miocarditis crónica que evoluciona hacia la fibrosis cardíaca⁹.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en las fases indeterminada y crónica se basa en la detección de anticuerpos específicos contra *Trypanosoma cruzi* por medio de pruebas serológicas (test de inmunofluorescencia, hemoaglutinación indirecta y ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas—ELISA—). Para evitar falsos positivos, el diagnóstico debe confirmarse mediante al menos 2 pruebas serológicas reactivas. La negativización completa de la serología durante la evolución es el principal criterio de cura¹⁰ y un indicador pronóstico de evolución favorable para pacientes con la enfermedad¹¹, junto a otros indicadores pronósticos como el tratamiento etiológico, mientras que los trastornos de conducción eléctricos o bloqueos de rama del haz de His, la mayor edad, el aumento del diámetro sistólico del VI y la taquicardia ventricular sostenida son predictores clínicos de progresión de la miocardiopatía¹².

La enfermedad de Chagas crónica puede llevar al desarrollo de cardiopatía en el 30% de los afectados, mientras que el 70% de ellos permanecerá sin manifestaciones de enfermedad. Sin embargo, la lenta evolución de la miocarditis crónica ha llevado a considerar que los pacientes sin manifestaciones están en la etapa indeterminada, debido a que pueden evolucionar hacia la cardiopatía o no. Por lo tanto, el concepto de progresión se refiere a la observación de un cambio en el estado clínico a otro de mayor severidad a lo largo del tiempo.

Si bien se conocen numerosos indicadores pronósticos desde el punto de vista clínico¹³, no se ha evaluado la importancia de las condiciones socioeconómicas del huésped como determinantes de la persistencia o el control de la enfermedad crónica. Se han estudiado los indicadores socioeconómicos en otras enfermedades cardiovasculares con resultados divergentes¹⁴; varios autores los consideran factores de riesgo.

El objetivo del estudio fue evaluar, en pacientes con enfermedad de Chagas crónica, el impacto de las condiciones socioeconómicas en la evolución serológica —por medio de la observación de seroconversión negativa— y la evolución clínica —mediante indicadores de progresión de la cardiopatía—, durante el seguimiento prolongado.

MÉTODOS

Población y variables en estudio

Sobre un total de 1.177 pacientes asistidos en un centro de referencia de Argentina entre los años 1990 y 2005, se incluyó a 801 pacientes con enfermedad de Chagas crónica y seguimiento hospitalario ambulatorio. Al ingreso se confeccionó una historia clínica completa, registrando los datos de las siguientes variables socioeconómicas: nacimiento en área endémica, tiempo de residencia en área endémica y urbana medido en años, índice de hacinamiento (número de habitantes dividido por el número de habitaciones, excluyendo cocina y baño), ausencia de instalaciones sanitarias, años de estudio o educación, ocupación laboral/desocupación y acceso a cobertura social (planes de asistencia médica por aportación privada).

Las variables socioeconómicas se basaron en los indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI) del Instituto Nacional de Estadísticas y Censo de la República Argentina, empleados por varios autores de países en desarrollo¹⁵⁻¹⁹.

Criterios de inclusión

Con la finalidad de estudiar la evolución serológica, se incluyó en el estudio sólo a los pacientes con 3 pruebas serológicas reactivas para enfermedad de Chagas (hemoaglutinación indirecta, inmunofluorescencia y ELISA) realizadas en el centro de referencia Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben.

Al ingreso, se agrupó a los pacientes, según la clínica, por la clasificación de Kuschnir²⁰: grupo 0, serología positiva, electrocardiograma (ECG) normal y radiografía de tórax con índice cardiorácico (ICT) < 0,50 (sin cardiomegalia); grupo I, serología positiva, ECG anormal¹¹ y radiografía de tórax con ICT < 0,50 (sin cardiomegalia); grupo II, serología positiva, ECG anormal y radiografía de tórax con ICT > 0,50 (con cardiomegalia), sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca; grupo III, serología positiva, ECG anormal y radiografía de tórax con ICT > 0,50 (con cardiomegalia), con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se efectuó un ecocardiograma a todo paciente con cardiomegalia radiológica para confirmar

la dilatación del VI, definida como tal cuando el diámetro diastólico es > 57 mm (valor normal en nuestro servicio).

Criterios de exclusión

Los pacientes con diagnóstico de diabetes, alcoholismo (consumo de más de 100 g de alcohol diarios como promedio durante al menos 10 años), enfermedades autoinmunitarias, cáncer u otras enfermedades que pudieran acortar la expectativa de vida (demencia senil, hemiplejía, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, etc.) también fueron excluidos (202 pacientes).

El motivo de las exclusiones fue la posibilidad de que estas comorbilidades pudieran modificar el pronóstico en un estudio longitudinal²¹ y, asimismo, afectar al sistema inmunitario del cual dependen los anticuerpos evaluados en las pruebas serológicas.

También se excluyó a los pacientes menores de 18 años ($n = 67$), los que no completaron los estudios de ingreso ($n = 27$), o aquellos con sólo 2 pruebas serológicas positivas ($n = 80$).

Tratamiento etiológico

El tratamiento etiológico con benznidazol, 5 mg/kg/día por 30 días se indicó por acuerdo entre el médico y el paciente durante el primer mes de seguimiento: 373 pacientes recibieron dicho tratamiento (47%).

Seguimiento

La serología se repitió cada 3 años de seguimiento, mientras que el ECG y la radiografía de tórax se repitieron en forma anual para agrupar clínicamente a los pacientes. El análisis de los resultados se realizó sobre el total de 801 pacientes incluidos; el seguimiento concluyó en diciembre de 2008.

Puntos finales de evaluación

El punto final primario para evaluar el impacto de las variables socioeconómicas fue la seroconversión negativa, definida como la negativización de al menos 2 de las 3 pruebas serológicas en pacientes con 3 reacciones positivas al ingreso. Se determinó el tiempo de seguimiento de la serología para los pacientes con resultado negativo, así como para aquellos en que persistían sus pruebas positivas.

El punto final secundario fue el cambio a un grupo clínico (Kuschnir) de mayor severidad durante el seguimiento, considerado un marcador de progresión de la cardiopatía.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como promedios y desviación estándar (DE) o medianas (25-75% del intervalo intercuartílico) y las variables categóricas como porcentajes del total. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para explorar la distribución normal de las variables continuas. Se utilizaron el análisis de la varianza de una vía, la prueba de la χ^2 y el test de Kruskal-Wallis para probar diferencias entre los grupos clínicos de ingreso, según fueran variables numéricas continuas con distribución normal, variables categóricas o variables numéricas con distribución no gaussiana, respectivamente. La correlación entre las diferentes variables socioeconómicas se estudió mediante la prueba de correlación de Spearman. Para los análisis univariable y multivariable se utilizó la regresión de riesgo proporcional de Cox, calculando los *hazard ratios* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada variable socioeconómica y los puntos finales de evaluación.

Todas las variables con $p < 0,10$ en el modelo de Cox univariable se incluyeron en el modelo multivariable. Se aplicó un modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox para cada variable socioeconómica, sin encontrar violaciones de los supuestos del modelo (*overfitting*, independencia de las observaciones y ausencia de cruzamientos de las curvas de Kaplan-Meier). Se transformó la variable años de estudio en una variable dicotómica (estudio primario completo o incompleto) y se representó mediante una curva de Kaplan-Meier. Todas las p comunicadas fueron realizadas a dos colas y el valor $< 0,05$ fue considerado significativo.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación institucional y los pacientes dieron su consentimiento verbal para ser incluidos, respetando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Características basales

La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica, de acuerdo al grupo clínico de ingreso. La media \pm DE de edad fue $42,2 \pm 12,9$ años, el 57% eran mujeres y el 43%, varones. Más de la mitad presentó síntomas, principalmente palpitaciones (27%) y dolor precordial atípico (24%), mientras que el 34% mostró una anomalía específica del ECG (el 67% de ellos, trastornos de conducción). Los trastornos de conducción observados (181 pacientes) fueron los siguientes: bloqueo completo de rama derecha (BCRD), 56/181 (31%); hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), 42/181 (23%); BCRD + HBAI,

TABLA 1. Características basales de 801 pacientes chagásicos crónicos según el grupo clínico de ingreso en el estudio

| | Total (n = 801) | Grupos clínicos de ingreso | | | p |
|---|------------------|----------------------------|------------------|-------------------|---------|
| | | 0 (n = 505) | I (n = 227) | II + III (n = 69) | |
| Edad (años) | 42,2 ± 12,9 | 39,3 ± 13,2 | 46,8 ± 10,9 | 47,9 ± 10,2 | < 0,001 |
| Sexo masculino | 343 (42,8) | 213 (42,3) | 90 (39,8) | 40 (58,0) | 0,025 |
| Pacientes con síntomas | 459 (57,3) | 231 (45,7) | 173 (76,2) | 54 (78,3) | < 0,001 |
| Pacientes con ECG anormal | 271 (33,8) | 0 | 205 (91,1) | 66 (95,7) | < 0,01 |
| Trastornos de conducción | 181 (22,6) | 0 | 140 (61,7) | 41 (59,4) | < 0,001 |
| Arritmias ventriculares complejas | 25 (3,1) | 0 | 16 (7,0) | 9 (13,0) | < 0,001 |
| Fibrilación auricular | 13 (1,6) | 0 | 5 (2,2) | 8 (11,6) | < 0,001 |
| Bradicardia sinusal < 50 lat/min | 18 (2,2) | 0 | 11 (4,8) | 6 (8,7) | < 0,001 |
| Área de inactivación eléctrica | 11 (1,4) | 0 | 5 (2,2) | 6 (8,7) | < 0,001 |
| Marcapasos definitivo | 11 (1,4) | 0 | 5 (2,2) | 6 (8,7) | < 0,001 |
| Características ecocardiográficas* | | | | | |
| Diámetro diastólico de VI (cm) | 4,94 ± 0,62 | 4,78 ± 0,51 | 4,99 ± 0,53 | 5,90 ± 0,78 | < 0,001 |
| Diámetro sistólico de VI (cm) | 3,07 ± 0,68 | 2,91 ± 0,53 | 3,10 ± 0,59 | 4,10 ± 1,01 | < 0,001 |
| Espesor de pared posterior (cm) | 0,91 ± 0,24 | 0,90 ± 0,27 | 0,93 ± 0,16 | 0,87 ± 0,21 | 0,280 |
| Espesor septal (cm) | 1,00 ± 0,40 | 0,98 ± 0,46 | 1,05 ± 0,27 | 1,00 ± 0,21 | 0,127 |
| Diámetro diastólico de VD (cm) | 1,87 ± 0,53 | 1,82 ± 0,52 | 1,89 ± 0,51 | 2,30 ± 0,55 | < 0,001 |
| Diámetro diastólico de raíz Ao (cm) | 3,23 ± 0,44 | 3,18 ± 0,43 | 3,31 ± 0,43 | 3,25 ± 0,46 | 0,003 |
| Distancia E-septum (cm) | 0,69 ± 0,50 | 0,55 ± 0,39 | 0,73 ± 0,43 | 1,43 ± 0,63 | < 0,001 |
| Fracción de acortamiento | 38,4 (7,5) | 39,6 (6,5) | 38,0 (7,9) | 30,6 (8,5) | < 0,001 |
| Aneurismas | 34 (4,9) | 11 (2,6) | 14 (6,5) | 9 (15,3) | < 0,001 |
| Área endémica en Sudamérica, n (%) | | | | | |
| Latitud 16° S a 24° S | 21 (2,6) | 15 (3,0) | 6 (2,6) | 0 | 0,224 |
| Latitud 24° S a 28° S | 304 (38,0) | 207 (41,0) | 70 (30,8) | 27 (39,1) | 0,032 |
| Latitud 28° S a 32° S | 362 (45,2) | 201 (39,8) | 127 (55,9) | 34 (49,3) | < 0,001 |
| Latitud 32° S a 36° S | 114 (14,2) | 82 (16,2) | 24 (10,6) | 8 (11,6) | 0,03 |
| Pacientes nacidos en áreas rurales | 690 (86,1) | 426 (84,4) | 200 (88,1) | 64 (92,8) | 0,10 |
| Vivienda precaria en área endémica | 680 (84,9) | 414 (82,0) | 202 (89,0) | 64 (92,8) | 0,008 |
| Años de residencia en área endémica | 15 [8,5-20] | 15 [10-20] | 17 [13-22] | 18 [15-22] | 0,001 |
| Años de residencia en área urbana | 27 [18-36] | 25 [17-34] | 30 [21-38] | 28 [21-34] | < 0,001 |
| Índice de hacinamiento | 1,50 [1-2] | 1,50 [1-2] | 1,50 [1-2] | 1,33 [1-2] | 0,045 |
| Pacientes sin instalaciones sanitarias | 109 (13,6) | 70 (13,9) | 27 (11,9) | 12 (17,4) | 0,488 |
| Años de educación | 5 [3-7] | 6 [3-7] | 4 [3-7] | 3 [2-7] | < 0,001 |
| Sin educación primaria completa (0-6 años) | 431 (53,8) | 248 (49,1) | 140 (61,7) | 43 (62,3) | 0,002 |
| Con educación primaria completa o más (7-11 años) | 344 (42,9) | 233 (46,1) | 85 (37,4) | 26 (37,7) | 0,06 |
| Educación secundaria completa (12 años o más) | 26 (3,2) | 24 (4,8) | 2 (0,9) | 0 | 0,002 |
| Pacientes con empleo | 364 (45,4) | 246 (48,7) | 98 (43,2) | 20 (29,0) | 0,006 |
| Desempleados | 82 (10,2) | 56 (11,1) | 22 (26,8) | 4 (4,9) | 0,377 |
| Empleados/conviviendo | 0,33 [0,25-0,50] | 0,33 [0,21-0,50] | 0,40 [0,25-0,60] | 0,40 [0,25-0,60] | 0,608 |
| Pacientes con cobertura social | 251 (31,3) | 141 (27,9) | 84 (37,0) | 26 (37,7) | 0,024 |

*Los datos ecocardiográficos fueron disponibles en 697 pacientes al ingreso, 423 del grupo 0, 215 del grupo I y 59 de los grupos II y III. Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

59/181 (33%); bloqueo incompleto de rama derecha + HBAI, 22/181 (12%); bloqueo completo de rama izquierda, 2/181 (1%). Las arritmias ventriculares complejas fueron: extrasistolia ventricular polimorfa (10 casos), parejas ventriculares (12 casos), taquicardia ventricular no sostenida (1 caso) y taquicardia ventricular sostenida (2 casos).

La distribución por grupo clínico de acuerdo con Kuschnir²⁰ fue predominante (90%) para los grupos 0 y I (sin cardiopatía o con cardiopatía leve). Todas las variables relacionadas con la severidad de la cardiopatía, como los trastornos del ECG, diámetros

ecocardiográficos y aneurismas del VI, así como la edad y el sexo, mostraron una relación con el agrupamiento clínico (Kuschnir). Los pacientes con cardiopatía más avanzada en el momento del ingreso provenían predominantemente de la zona geográfica delimitada entre las latitudes 28° S y 32° S del área endémica. Otras características socioeconómicas basales como habitar en una vivienda precaria (sin puertas o ventanas, paredes de adobe y techos de paja), tiempo de residencia en área endémica, índice de hacinamiento, años de educación, empleo y cobertura social también mostraron una

TABLA 2. Correlaciones (Spearman) entre las variables socioeconómicas de pacientes chagásicos crónicos al ingreso en el estudio

| | Nacimiento en área rural | Residencia endémica (años) | Residencia urbana (años) | Índice de hacinamiento (personas/habitaciones) | Ausencia de instalaciones sanitarias | Nivel de educación (años) | Ocupación |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Residencia endémica (años) | 0,135* (p < 0,001) | | | | | | |
| Residencia urbana (años) | 0,065 (p = 0,066) | -0,457 (p < 0,001) | | | | | |
| Índice de hacinamiento (personas/habitaciones) | 0,005 (p = 0,897) | 0,038 (p = 0,356) | -0,221 (p < 0,001) | | | | |
| Ausencia de instalaciones sanitarias | 0,099 (p = 0,005) | 0,123 (p < 0,001) | -0,162 (p < 0,001) | 0,184 (p < 0,001) | | | |
| Nivel de educación (años) | -0,198 (p < 0,001) | -0,282 (p < 0,001) | -0,177 (p < 0,001) | -0,132 (p = 0,001) | -0,148 (p < 0,001) | | |
| Ocupación | -0,018 (p = 0,609) | -0,165 (p < 0,001) | 0,149 (p < 0,001) | -0,024 (p = 0,574) | -0,042 (p = 0,235) | 0,107 (p = 0,015) | |
| Cobertura social | -0,041 (p = 0,250) | 0,077 (p = 0,048) | 0,044 (p = 0,262) | -0,075 (p = 0,071) | -0,001 (p = 0,972) | 0,137 (p < 0,001) | -0,165 (p < 0,001) |

*Coeficiente de correlación de Spearman (rho).

relación con la severidad de la miocardiopatía. La mediana de seguimiento del estudio fue 10 años (25-75% del intervalo intercuartílico, 7-14) y el número promedio de serologías por paciente durante el seguimiento fue 3. Durante el estudio, 62 (8%) pacientes se perdieron en el seguimiento.

Correlación entre las variables socioeconómicas

En la tabla 2 se observa que hay una correlación múltiple entre las variables socioeconómicas (multicolinealidad), que reflejan aspectos similares de la misma condición de los pacientes (el nivel socioeconómico), por lo que decidimos analizarlas separadamente^{22,23}.

Negativización serológica

Del total de 801 pacientes, 535 (67%) persistieron con 3 pruebas serológicas positivas y 155 (19%) mostraron la seroconversión negativa de 2 y 3 pruebas. La negativización de 1 prueba se observó en 111 (14%) pacientes.

La media del tiempo de seguimiento «serológico» de los pacientes que negativizaron 2 y 3 pruebas fue $11,1 \pm 5,2$ años, mientras que en los pacientes que persistieron con 3 pruebas positivas fue $10,3 \pm 5,3$ años, diferencias no significativas.

Las variables con diferencias (p < 0,10) en el Cox univariable fueron incluidas separadamente en un modelo de Cox multivariable, ajustadas para edad y tratamiento etiológico (tabla 3).

La seroconversión negativa de las pruebas serológicas (mejor evolución serológica) se relacionó

con las siguientes variables socioeconómicas: menor tiempo de residencia en área endémica, menor índice de hacinamiento y acceso a cobertura social, mientras que un mayor número de años de estudio mostró una tendencia cercana al valor de significación.

Cambios de grupo clínico

El cambio de grupo clínico (un marcador de progresión clínica de la cardiopatía) fue más frecuente en pacientes con 3 pruebas persistentes positivas (64/538, 12%) que en pacientes con negativización de 2 y 3 pruebas serológicas (18/263, 7%) (p < 0,03).

La mortalidad durante el seguimiento de los 801 pacientes con enfermedad de Chagas crónica fue del 2% (16 pacientes): 1/505 (0,2%) del grupo 0 (cáncer de páncreas); 5/227 (2,2%) del grupo I (neumonía, leucemia, insuficiencia cardiaca y 2 accidentes cerebrovasculares); 10/69 (14,5%) de los grupos II y III (6 por insuficiencia cardiaca y 4 por muerte súbita).

Los resultados del análisis de Cox univariable y multivariable para cambios de grupo clínico (punto final secundario) se presentan en la tabla 4. Se observa un mayor porcentaje de progresión en los pacientes con cardiopatía avanzada (grupos II y III), menor en cardiopatías leves (grupo I) y el porcentaje más bajo en los pacientes sin cardiopatía inicial. Las variables clínicas de ajuste para el análisis multivariable (edad, sexo, ECG anormal y tratamiento etiológico) presentaron diferencias (p < 0,10) en el análisis univariable, según la metodología descrita con anterioridad.

La ausencia de instalaciones sanitarias, tiempo de residencia endémica y urbana, índice de

TABLA 3. Características basales y predictores socioeconómicos de negativización serológica en pacientes chagásicos crónicos durante la evolución alejada (1990-2008)

| | Negativización serológica (n = 155) | Serología persistente positiva (n = 646) | Univariable (Cox) | | Multivariable (Cox)* | |
|--|-------------------------------------|--|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------|
| | | | p | HR (IC del 95%) | p | HR ajustado (IC del 95%) |
| Edad (años) | 42,9 ± 12,9 | 39,3 ± 12,6 | 0,002 | 0,98 (0,96-0,99) | 0,010 | 0,98 (0,97-0,99) |
| Sexo masculino | 59 (38) | 284 (44) | 0,71 | 1,06 (0,77-1,48) | | |
| Pacientes con síntomas | 93 (60) | 366 (57) | 0,33 | 0,85 (0,61-1,18) | | |
| Pacientes con ECG anormal | 47 (30) | 224 (35) | 0,18 | 0,79 (0,56-1,12) | | |
| Diámetro de fin de diástole de VI (cm) | 4,88 ± 0,50 | 4,96 ± 0,65 | 0,15 | 0,80 (0,59-1,08) | | |
| Diámetro de fin de sístole de VI (cm) | 3,08 ± 0,59 | 3,06 ± 0,69 | 0,50 | 1,09 (0,84-1,41) | | |
| Aneurismas | 5 (3,7) | 29 (5,2) | 0,52 | 0,75 (0,30-1,82) | | |
| Grupo clínico de ingreso | | | 0,31 | 0,88 (0,68-1,13) | | |
| 0 | 104 (67) | 401 (62,1) | | | | |
| I | 39 (25) | 188 (29,1) | | | | |
| II + III | 12 (8) | 57 (8,8) | | | | |
| Pacientes con tratamiento etiológico | 107 (69) | 266 (41) | 0,006 | 1,63 (1,15-2,30) | 0,032 | 1,47 (1,03-2,10) |
| Área endémica en Sudamérica | | | | | | |
| Latitud 16° S a 24° S | 4 (2,6) | 17 (2,6) | 0,55 | 0,74 (0,27-1,99) | | |
| Latitud 24° S a 28° S | 59 (38,1) | 245 (37,9) | 0,94 | 0,99 (0,71-1,37) | | |
| Latitud 28° S a 32° S | 73 (47,1) | 289 (44,7) | 0,94 | 0,99 (0,72-1,35) | | |
| Latitud 32° S a 36° S | 19 (12,3) | 95 (14,7) | 0,56 | 1,16 (0,71-1,87) | | |
| Pacientes nacidos en área rural | 131 (84) | 556 (86) | 0,06 | 0,66 (0,42-1,02) | 0,099 | 0,68 (0,43-1,07) |
| Vivienda precaria en área endémica | 132 (85,2) | 548 (84,8) | 0,15 | 0,72 (0,46-1,12) | | |
| Años de residencia en área endémica | 15 [5-20] | 15 [9-20] | < 0,001 | 0,97 (0,95-0,99) | 0,004 | 0,97 (0,96-0,99) |
| Años de residencia en área urbana | 24 [18-31] | 28 [18-37] | 0,88 | 1,00 (0,99-1,01) | | |
| Índice de hacinamiento | 1,3 [0,7-2] | 1,5 [1-2] | 0,033 | 0,83 (0,70-0,98) | 0,022 | 0,82 (0,70-0,97) |
| Pacientes sin instalaciones sanitarias | 23 (15) | 86 (13) | 0,26 | 0,77 (0,50-1,21) | | |
| Años de educación | 6 [3-7] | 5 [3-7] | 0,006 | 1,11 (1,03-1,19) | 0,093 | 1,07 (0,99-1,15) |
| Pacientes con empleo | 87 (56) | 352 (54) | 0,57 | 1,10 (0,80-1,51) | | |
| Empleo/convivientes | 0,33 [0,20-0,50] | 0,33 [0,25-0,60] | 0,23 | 0,65 (0,33-1,30) | | |
| Pacientes con cobertura social | 42 (27) | 209 (32) | 0,040 | 1,45 (1,02-2,07) | 0,041 | 1,46 (1,01-2,09) |

ECG: electrocardiograma; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

*Las variables socioeconómicas con p < 0,10 fueron incluidas en este modelo multivariable y ajustadas por edad y tratamiento etiológico.

hacinamiento, ocupación y nacimiento en área endémica no mostraron diferencias significativas en relación con los cambios de grupo clínico.

Considerando el subgrupo de 697 pacientes con datos del ecocardiograma, se construyó otro modelo de regresión de Cox para evaluar predictores de cambios de grupo clínico, ajustando cada variable socioeconómica a edad, sexo, ECG anormal, tratamiento etiológico, diámetro diastólico (DDVI) y sistólico (DSVI) de ventrículo izquierdo, con resultados similares para las variables socioeconómicas presentadas en la tabla 4: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo (HR = 2,65 [1,87-3,74]; p < 0,001); diámetro sistólico de ventrículo izquierdo (HR = 2,16 [1,63-2,87]; p < 0,001); años de educación (HR = 0,87 [0,78-0,97]; p = 0,009) y cobertura social (HR = 0,45 [0,27-0,77]; p = 0,003).

La figura 1 muestra las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier de pacientes con educación primaria completa e incompleta.

Finalmente, el acceso a una cobertura social y el mayor número de años de educación se asociaron a una reducción de la probabilidad de progresión de la cardiopatía, independientemente de las variables clínicas de ajuste.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Chagas se desarrolla en un contexto socioeconómico de pobreza presente, desafortunadamente, en los países en desarrollo de Latinoamérica. La verdadera prevención (la eliminación del vector de transmisión) y el control de la enfermedad de Chagas continuarán probablemente dependiendo del futuro económico, político y social de los países de América latina²⁴.

La mayoría de las personas con enfermedad de Chagas tienen bajos ingresos, pobres condiciones sanitarias y de nutrición, además de escasas oportunidades para educarse y obtener una vivienda

TABLA 4. Características basales y predictores socioeconómicos de cambios de grupo clínico en 801 pacientes chagásicos crónicos durante la evolución alejada (1990-2008)

| | Cambios de grupo clínico | | Univariable (Cox) | | Multivariable (Cox)* | |
|--|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------|
| | Sí (n = 82) | No (n = 719) | p | HR (IC del 95%) | p | HR ajustado (IC del 95%) |
| Edad (años) | 49,1 ± 8,7 | 41,4 ± 13,0 | < 0,001 | 1,06 (1,04-1,08) | 0,001 | 1,05 (1,02-1,08) |
| Sexo masculino | 44 (53,7) | 299 (41,6) | 0,005 | 1,88 (1,21-2,91) | < 0,001 | 2,62 (1,65-4,15) |
| Pacientes con síntomas | 64 (78) | 394 (54,8) | 0,125 | 1,51 (0,89-2,57) | | |
| Pacientes con ECG anormal | 44 (53,7) | 227 (31,8) | 0,02 | 1,70 (1,10-2,63) | 0,481 | 1,18 (0,75-1,85) |
| Grupo clínico de ingreso | | | < 0,001 | 1,72 (1,28-2,30) | | |
| 0 | 37 (7,3) | 468 (92,7) | | | | |
| I | 24 (10,6) | 203 (89,4) | | | | |
| II + III | 21 (30,4) | 48 (69,6) | | | | |
| Pacientes con tratamiento etiológico | 28 (34,1) | 345 (48,1) | 0,001 | 0,36 (0,22-0,57) | 0,006 | 0,48 (0,29-0,81) |
| Área endémica en Sudamérica, n (%) | | | | | | |
| Latitud 16° S a 24° S | 2 (2,4) | 19 (2,6) | 0,94 | 0,95 (0,23-3,85) | | |
| Latitud 24° S a 28° S | 21 (25,6) | 283 (39,4) | 0,02 | 0,55 (0,34-0,91) | 0,303 | 0,77 (0,46-1,27) |
| Latitud 28° S a 32° S | 49 (59,8) | 313 (43,5) | 0,03 | 1,63 (1,05-2,54) | 0,503 | 1,17 (0,74-1,85) |
| Latitud 32° S a 36° S | 10 (12,2) | 104 (14,5) | 0,84 | 1,07 (0,55-2,07) | | |
| Pacientes nacidos en área rural | 75 (91,5) | 615 (85,5) | 0,38 | 1,41 (0,65-3,07) | | |
| Vivienda precaria en área endémica | 77 (93,9) | 603 (83,9) | 0,14 | 1,98 (0,80-4,89) | | |
| Años de residencia en área endémica | 18 [14-23,5] | 16 [11-20] | 0,22 | 1,01 (0,99-1,04) | | |
| Años de residencia en área urbana | 33 [24-41] | 26 [17,5-36] | < 0,001 | 1,04 (1,02-1,06) | 0,471 | 1,01 (0,99-1,03) |
| Índice de hacinamiento | 1,33 [1-2] | 1,5 [1-2] | 0,90 | 1,02 (0,78-1,32) | | |
| Pacientes sin instalaciones sanitarias | 15 (18,3) | 94 (13,1) | 0,20 | 1,44 (0,83-2,53) | | |
| Años de educación | 3 [2-6] | 6 [3-7] | < 0,001 | 0,82 (0,75-0,89) | 0,011 | 0,88 (0,80-0,97) |
| Pacientes con empleo | 43 (52,4) | 394 (54,8) | 0,92 | 0,98 (0,63-1,51) | | |
| Empleo/convivientes | 0,43 [0,25-0,55] | 0,33 [0,25-0,60] | 0,42 | 1,20 (0,77-1,88) | | |
| Pacientes con cobertura social | 20 (24,4) | 231 (32,1) | 0,002 | 0,44 (0,26-0,73) | 0,005 | 0,49 (0,30-0,81) |

ECG: electrocardiograma, HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

*Las variables socioeconómicas con p < 0,10 fueron incluidas en el modelo multivariable y ajustadas por edad, sexo, ECG y tratamiento etiológico.

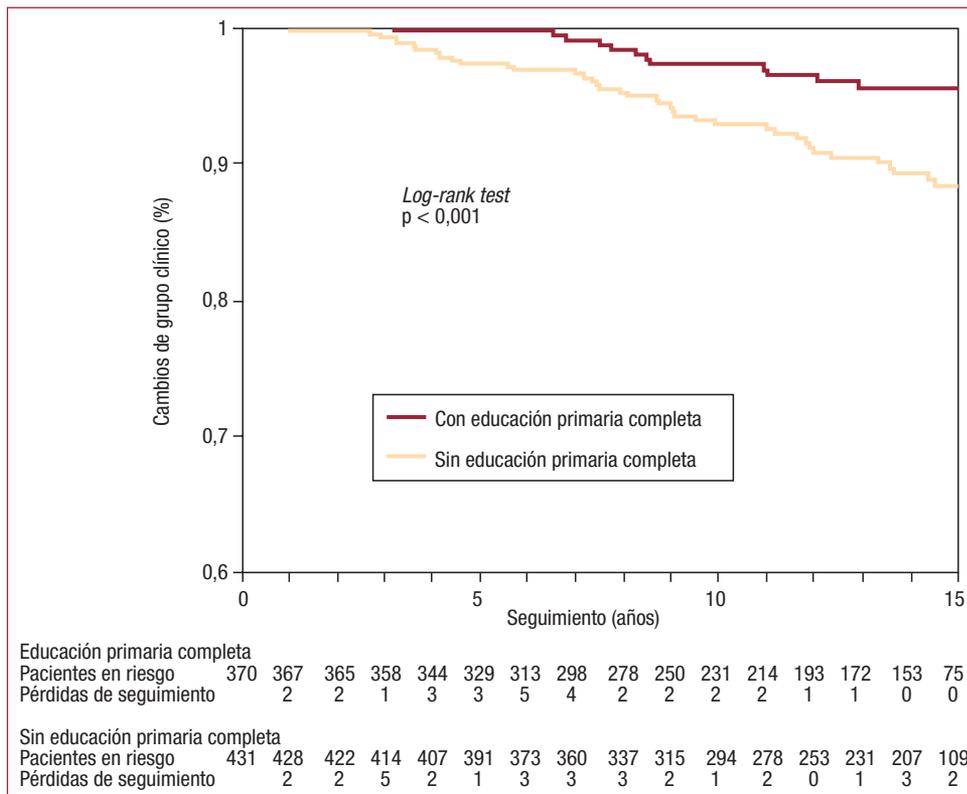


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier del porcentaje acumulativo de pacientes con cambios de grupo clínico con y sin educación primaria completa (1990-2008).

adecuada. La pobreza no sólo restringe el acceso del paciente al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, sino que conduce a la desnutrición y condiciona el futuro educacional y laboral de las personas^{25,26}. Además del problema biológico de la enfermedad de Chagas, se debe considerar su dimensión social, que influye en el proceso salud/enfermedad. La *psiconeuroendocrinoinmunología* estudia las fuertes influencias sociales en la biología de cada individuo, y en la enfermedad de Chagas la evolución clínica depende también de esa dimensión social²⁷.

La presencia del parásito y la respuesta inmunitaria del huésped para eliminarlo parecen ser claves en la enfermedad de Chagas crónica. La negativización de la serología, empleada como punto final primario de evaluación en el presente trabajo, es el principal criterio de cura. Además de la presencia del parásito, otros factores pueden tener un papel en la evolución de los pacientes infectados, que determinen el estado de salud o enfermedad en estos individuos. Los factores nutricionales, psicológicos y de estrés relacionados con las condiciones socioeconómicas podrían ser importantes para determinar la eficacia de la respuesta inmunitaria en enfermedades crónicas²⁸. El sistema inmunitario puede controlar la infección, prevenir la aparición de la enfermedad de Chagas o incluso alcanzar la cura espontánea^{11,29,30}. La respuesta celular inmunitaria deficiente contra los antígenos de *T. cruzi* entre los pacientes sintomáticos, frente a aquellos en la fase indeterminada, puede indicar una relación entre el sistema inmunitario y la progresión de la enfermedad³¹.

La seroconversión negativa ha demostrado ser un indicador clínico de evolución favorable en pacientes chagásicos crónicos^{11,24,30}. La concordancia entre un menor tiempo de residencia en área endémica y una mejor evolución serológica podría indicar una menor tasa de reinfecciones y una menor «carga parasitaria» entre las personas que permanecen menos años en su hábitat endémico, además de la posibilidad de reinfecciones con distintas cepas parasitarias y la interacción patogénica entre ellas en los individuos que permanecen un mayor número de años en el área endémica.

Por otro lado, la migración a las ciudades puede favorecer a mejores condiciones de asistencia médica, trabajo y, en definitiva, un mejor ingreso que en el área endémica. Se ha considerado que los factores socioeconómicos son importantes para el desarrollo de varias enfermedades^{32,33}. Tradicionalmente, los indicadores del estatus socioeconómico son educación, ocupación, ingreso y bienes materiales³⁴. El ingreso y los bienes materiales son difíciles de cuantificar en individuos pobres, desempleados o con trabajos temporales y

enfermedad de Chagas³⁵. Como indicadores alternativos del estatus económico se utilizan las condiciones de la vivienda, como las instalaciones sanitarias y el índice de hacinamiento, que son fáciles de evaluar y tienen mucha importancia en la población de países en desarrollo³⁶. El índice de hacinamiento y la cobertura social demostraron un valor independiente para la seroconversión negativa, y son variables que pueden reflejar principalmente el estatus económico.

Se considera que el grado de educación es un indicador de salud muy útil³⁷ y en la enfermedad de Chagas se debería tener en cuenta como parte de los programas de asistencia^{38,39}.

Notoriamente, un número mayor de años de estudio tuvo un significado limítrofe para una evolución serológica favorable (quizá debido a la homogeneidad del bajo nivel educativo) y, por otro lado, los pacientes con menor educación y aquellos que carecían de cobertura social mostraron un incremento del riesgo de progresión de la cardiopatía. La falta de cobertura social puede significar la imposibilidad de obtener servicios de salud y tratamientos adecuados, lo que determina una evolución clínica adversa.

Una limitación del estudio fue la ausencia de datos sobre ingresos y bienes materiales de los individuos incluidos. Otra limitación del trabajo es la composición de la muestra basada en una cohorte de pacientes en seguimiento hospitalario. Es oportuno remarcar, sin embargo, que los resultados obtenidos fueron independientes del tratamiento etiológico con benznidazol y otras variables clínicas, lo cual enfatiza la importancia de las condiciones socioeconómicas en los pacientes con enfermedad de Chagas e infección persistente.

CONCLUSIONES

Las condiciones socioeconómicas mostraron un significativo impacto en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento y las características clínicas de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman AM, Mac Namara D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;343:1388-98.
2. Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Montevideo, Uruguay, 2006:OPS/HDM/CD/425.
3. WHO Technical Report Series 905. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 2002.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109-23.

5. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence of inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;48:348-57.
6. Higuchi ML, De Brito T, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1993;2:101-16.
7. Schijman AG, Vigliano CA, Viotti RJ, Burgos JM, Brandariz S, Lococo BE, et al. *Trypanosoma cruzi* DNA in cardiac lesions of Argentinean patients with end-stage chronic Chagas heart disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:210-20.
8. Ouaisi A, Da Silva A, Guevara A, Borges M, Guilvard E. *Trypanosoma cruzi* induced host immune system dysfunction: a rationale for parasite immunosuppressive factor(s) encoding gene targeting. *J Biomed Biotechnol.* 2001;1:111-7.
9. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94:71-80.
10. Cançado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94:331-5.
11. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J.* 1994;127:151-62.
12. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Álvarez MG, Bertocchi G, Petti M, et al. Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1037-44.
13. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a simple risk score for predicting mortality in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
14. Kaplan G, Keil J. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation.* 1993;88:1973-88.
15. Boltvinik J. La pobreza en México. I. Metodologías y evolución. *Salud Pública Mex.* 1995;37:288-97.
16. Boltvinik J. La medición de la pobreza en América Latina. *Comercio Exterior.* 1991;41:423-8.
17. Peña R, Wall S, Persson LA. The effect of poverty, social inequity, and maternal education on infant mortality in Nicaragua, 1988-1993. *Am J Public Health.* 2000;90:64-9.
18. Buchbinder M. Mortalidad infantil y desigualdad socioeconómica en la Argentina. Tendencia temporal. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106:212-8.
19. Marín GH, Rivadulla P, Negro L, Gelemur M, Etchegoyen G y GIS. Estudio poblacional de prevalencia de anemia en población adulta de Buenos Aires, Argentina. *Aten Primaria.* 2008;40:133-8.
20. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Valoración de la función cardiaca por angiografía radioisotópica, en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol.* 1985;45:249-56.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
22. Ranjit N, Diez-Roux A, Chambless L, Jacobs Jr R, Javier Nieto F, Szklo M. Socioeconomic differences in progression of carotid intima-media thickness in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:411-6.
23. Galobardes B, Lynch J, Davey Smith G. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull.* 2007;81-82:21-37.
24. Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected evidence by evidence-base medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:717-26.
25. Riley LW, Ko AI, Unger A, Reis MG. Slum health: diseases of neglected populations. *BMC Int Health Hum Rights.* 2007;7:2.
26. Franco-Paredes C, Jones D, Rodríguez-Morales AJ, Santos-Preciado JI. Improving the health of neglected populations in Latin America. *BMC Public Health.* 2007;7:11.
27. Rojas de Arias A, Pinto Dias JC. Social, epidemiological, and control determinants of Chagas disease in American Southern Cone - Working group. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102:23-7.
28. Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:3-15.
29. Francolino SS, Antunes AF, Talice R, Rosa R, Selanikio J, De Rezende JM, et al. New evidence of spontaneous cure in human Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:103-7.
30. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Ann Intern Med.* 2006;144:724-34.
31. Cetron MS, Basilio FP, Moraes AP, Sousa AQ, Paes JN, Kahn SJ, et al. Humoral and cellular immune response of adults from northeastern Brazil with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: depressed cellular immune response to *T. cruzi* antigen among Chagas' disease patients with symptomatic versus indeterminate infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;49:370-82.
32. Sundquist K, Winkleby M, Ahlén H, Johansson SE. Neighborhood socioeconomic environment and incidence of coronary heart disease: A follow-up study of 25,319 women and men in Sweden. *Am J Epidemiol.* 2004;159:655-62.
33. Pappas G, Queen S, Hadden W, Fisher G. The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the United States, 1960 and 1986. *N Engl J Med.* 1993;329:103-9.
34. Colominas M. Factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular. A propósito de la confección de guías de prevención. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005;34:235-48.
35. Zicker F. [Chagas disease and social security. A case-control study in an urban area, Goias, Brazil]. *Rev Saúde Públ, S Paulo.* 1988;22:281-7.
36. Galobardes B, Shaw M, Lawlor D, Lynch J, Davey Smith G. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:7-12.
37. Subramanian SV, Chen JT, Rehkopf DH, Waterman PD, Krieger N. Comparing individual- and area-based socioeconomic measures for the surveillance of health disparities: a multilevel analysis of Massachusetts births, 1989-1991. *Am J Epidemiol.* 2006;164:823-34.
38. Marques de Araújo S, Hitomi Andó M, Cassarotti DJ, Grégio DC, D'Arce Mota, Ribeiro Borges SM, et al. [The ACHEI Program: Chagas' disease awareness through comprehensive education in the Municipality of Maringá, Northwest Paraná, Brasil]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2000;33:565-72.
39. Pinto Dias JC. Chagas disease, environment, participation, and the state. *Cad Saúde Pública.* 2001;17:165-9.