

**El Impacto de las Condiciones Socioeconómicas Sobre la Evolución de la
Enfermedad de Chagas Crónica urbana.**

Autores

Rodolfo Viotti

Carlos Vigliano

Bruno Lococo

Marcos Petti

Graciela Bertocchi

Alejandro Armenti

Servicio de Cardiología, Hospital Eva Perón, San Martín, Buenos Aires.

Título abreviado: Nivel socioeconómico y Chagas urbano

Resumen

Objetivos. Las condiciones socioeconómicas (SEC) del huésped no han sido evaluadas como determinantes de la persistencia o el control de la enfermedad de Chagas. El objetivo fue evaluar el impacto de SEC sobre la evolución clínica y serológica de los pacientes crónicos.

Métodos. Los siguientes datos fueron requeridos al ingreso: nacimiento en área rural, residencia endémica, índice de hacinamiento, sanitarios, años de educación, ocupación y obra social. La negativización de pruebas serológicas y los indicadores de progresión de la cardiopatía fueron los puntos finales de evaluación.

Resultados. 801 pacientes con 42 años y 10 años promedio de seguimiento son presentados. Una mejor evolución serológica, ajustada para edad y tratamiento etiológico fue observada en: años de residencia endémica, HR 0.97 (0.96, 0.99), $P= 0.004$, índice de hacinamiento, HR 0.82 (0.70-0.97), $P= 0.022$ y obra social, HR 1.46 (1.01-2.09), $P= 0.04$. Por otro lado, los pacientes con menor educación, HR 0.88 (0.80, 0.97), $P = 0.01$ incrementaron su cardiopatía, mientras que los pacientes con obra social HR 0.49 (0.30, 0.81), $P = 0.005$ tuvieron una mejor evolución.

Conclusión: las SEC mostraron un significativo impacto sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento y las características clínicas.

Palabras claves: condiciones socioeconómicas; Enfermedad de Chagas; pronóstico; evolución serológica.

Introducción

La enfermedad de Chagas es la causa líder de miocarditis de origen infecciosa¹ afectando al 25 % de los 8-10 millones de individuos infectados en América latina.² La incidencia estimada de 700.000 nuevos casos por año ha caído a menos de 200.000 casos por año en 2000.³ La patogénesis de la cardiopatía chagásica crónica no se encuentra completamente esclarecida,⁴ aunque la persistencia del parásito en el miocardio⁵⁻⁷ y las anomalías específicas de la respuesta inmune del huésped se han implicado en el daño miocárdico progresivo,⁸ causando una miocarditis crónica que evoluciona hacia la fibrosis cardiaca.⁹

La detección de anticuerpos específicos anti-T. cruzi por medio de pruebas serológicas (test de inmunofluorescencia, hemoaglutinación indirecta y Elisa) es la base para el diagnóstico en las fases indeterminada y crónica de la enfermedad. Para evitar falsos positivos, el diagnóstico debe ser confirmado mediante al menos 2 pruebas serológicas reactivas.

La negativización completa de la serología durante la evolución de la enfermedad de Chagas crónica es el principal criterio de cura¹⁰ y un indicador pronóstico de evolución favorable para pacientes con la enfermedad.¹¹ La importancia de las SEC del huésped no ha sido evaluada como determinante de la persistencia o el control de la enfermedad en la fase crónica. Los indicadores socioeconómicos han sido estudiados en otras enfermedades cardiovasculares con resultados divergentes,¹² siendo considerados como factores de riesgo por varios autores.

El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de las SEC sobre la evolución clínica y serológica de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica urbana.

Métodos

Un total de 801 pacientes con enfermedad de Chagas crónica fueron incluidos en la Sección Chagas, Hospital Eva Perón, San Martín, Provincia de Buenos Aires, entre los años 1990 y 2005. Al ingreso, se obtuvieron los datos sobre SEC y se establecieron los siguientes índices: nacimiento en área endémica, tiempo de residencia en áreas endémica y rural, índice de hacinamiento (número de habitantes dividido por el número de habitaciones, excluyendo cocina y baño), ausencia de sanitarios instalados, años de educación, ocupación laboral y acceso a cobertura social.

Los índices socioeconómicos fueron basados en los estándares del “Instituto Nacional de Estadísticas y Censo” de la República Argentina, junto a los indicadores de necesidades básicas insatisfechas (NBI) también empleadas por varios autores de países en desarrollo.¹³⁻¹⁷

No utilizamos el ingreso por persona o familiar como un indicador económico debido a los sucesivos cambios de la economía de nuestro país que hacen la recolección de estos datos impracticables. Otros autores han señalado previamente las dificultades para medir el ingreso.¹⁸ Sin embargo, las condiciones de la vivienda tales como los sanitarios instalados y el índice de hacinamiento son fáciles de evaluar y tienen mucha importancia en la población de países en desarrollo.¹⁹ Además, un alto porcentaje de la población estudiada tienen trabajos

informales, no registrados y temporarios y esto dificulta la obtención de información desde bases de datos oficiales.

Luego del ingreso, los pacientes con 3 reacciones serológicas reactivas para enfermedad de Chagas (hemoaglutinación indirecta, inmunofluorescencia y Elisa) junto a una completa historia clínica, ECG y Rx de Tórax fueron incluidos en el estudio. Las pruebas serológicas fueron realizadas en el centro de referencia "Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben". La serología fue repetida cada 3 años de seguimiento mientras que el ECG y la Rx de Tórax se repitió en forma anual para agrupar clínicamente a los pacientes según la clasificación de Kuschnir²⁰: Grupo 0, serología positiva, ECG y Rx de Tórax normales; Grupo I, serología positiva, ECG anormal¹¹ y Rx de Tórax normal; Grupo II, serología positiva, ECG anormal y Rx de Tórax con cardiomegalia, sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca; Grupo III, serología positiva, ECG anormal y Rx de Tórax con cardiomegalia, con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. El tratamiento etiológico con Benznidazol, 5 mg/Kg./día por 30 días fue indicado por acuerdo entre el médico y el paciente durante el primer mes de seguimiento: 373 pacientes recibieron dicho tratamiento (47 %).

Los pacientes con diagnóstico de diabetes, alcoholismo, enfermedades autoinmunes, cáncer u otras enfermedades con expectativa de vida acortada fueron excluidos (202 pacientes), considerando la posibilidad de que estas comorbilidades pueden modificar el pronóstico en un estudio longitudinal²¹ y el sistema inmune comprometido podría también modificar la evolución serológica por otras causas que la enfermedad de Chagas. Los pacientes < 18 años, los que no completaron los estudios de ingreso, o aquellos con solo 2 tests positivos fueron también excluidos.

Durante el estudio, 62 pacientes (8 %), fueron perdidos de seguimiento. El análisis de los resultados fue realizado sobre el total de 801 pacientes incluidos al ingreso.

Puntos finales de evaluación

El punto final primario fue la negativización de 2 y 3 pruebas serológicas para evaluar el significado de las variables socioeconómicas sobre la evolución serológica de los pacientes infectados. La negatividad de 2 o 3 pruebas serológicas en la última serología realizada fue considerada un indicador de evolución favorable.¹¹ Se determinó el tiempo de seguimiento de la serología para los pacientes que negativizaron así como para aquellos que persistieron con sus pruebas positivas.

El punto final secundario fue el cambio de grupo clínico (Kuschnir) a lo largo del tiempo como marcador de progresión de la cardiopatía tanto en pacientes que negativizaron la serología como en aquellos que persistieron con serología reactiva durante el seguimiento. Además se evaluó la distribución de cambios de grupo clínico para cada grupo étnico.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como promedios y desvíos estándar (SDs) o medianas (25% a 75% del rango intercuartílico) y las variables categóricas como porcentajes del total en todos los pacientes. El Test de Kolmogorov-Smirnov fue utilizado para determinar la distribución normal de las muestras de datos cuantitativos. El test de correlación de Spearman fue aplicado para analizar la correlación entre las diferentes variables socioeconómicas (Tabla 1). Observamos que existe una correlación múltiple entre las variables socioeconómicas y decidimos analizarlas separadamente.²² La mayoría de los indicadores

socioeconómicos, en diferentes grados, se correlacionan con otras variables, debido a que reflejan aspectos similares de la misma condición socioeconómica de los pacientes.²³ El análisis de varianza de una vía, chi-cuadrado y test de Kruskal–Wallis (para comparar variables basales con distribución normal y no gaussiana respectivamente) fueron utilizados para testear diferencias entre los grupos clínicos de ingreso. El análisis univariado y multivariado mediante el la regresión de riesgo proporcional de Cox fue empleado para calcular los hazard ratio y el 95% de los intervalos de confianza (CIs) para las variables socioeconómicas y los puntos finales de evaluación. Cada variable con $p < 0.05$ en el Cox univariado fue incluida en el modelo multivariado. Un modelo regresión de riesgo proporcional de Cox para cada variable socioeconómica fue aplicado y no se encontraron violaciones de los supuestos del modelo. La variable años de estudio fue transformada en una variable dicotómica (primario completo y sin primario completo) y la curva de Kaplan-Meier se utilizó para graficar este resultado. Todas las P reportadas fueron realizadas a dos colas y el valor < 0.05 fue considerado significativo.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en el año de inicio del estudio y los pacientes dieron su consentimiento para ser incluidos respetando la confidencialidad de los datos.

Resultados

La Tabla 2 muestra las características basales de los pacientes chagásicos crónicos de acuerdo al grupo clínico de ingreso. La edad promedio fue 42.2 (12.9) años, 57 % de sexo femenino y 43 % masculino. Más de la mitad presentaron síntomas, principalmente palpitaciones (27 %) y dolor precordial atípico (24%), mientras que el 34 % mostró una anomalía específica del ECG (67 % de ellos trastornos de conducción). La distribución por grupo clínico de acuerdo a Kuschnir²⁰ fue predominante para los grupos 0 y I (sin cardiopatía o con cardiopatía leve), alcanzando el 90 % de los pacientes. Todas las variables relacionadas a 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). Las latitudes 28°S to 32°S del área endémica fueron más frecuentes en pacientes con cardiopatía avanzada. Otras características socioeconómicas basales como la vivienda precaria en área endémica, los años de residencia en área endémica, el índice de hacinamiento, años de educación, empleo y obra social también mostraron una relación con la severidad de la miocardiopatía. La mediana de seguimiento del estudio fue de 10 años (7.0, 14) y el número promedio de serologías por paciente durante el seguimiento de 3.

Negativización serológica

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

El tiempo de seguimiento “serológico” de los pacientes que negativizaron 2 y 3 tests fue de 11.1 (5.2) años, mientras que en los pacientes que persistieron con 3 pruebas positivas fue de 10.3 (5.3) años, diferencias no significativas.

Las variables con diferencias significativas en Cox univariado fueron incluidas separadamente en un model de Cox multivariado, ajustadas para edad y tratamiento etiológico (Tabla 3).

Una mejor evolución serológica fue indicada por las siguientes variables socioeconómicas: menos años de residencia en área endémica, un índice de hacinamiento menor y el acceso a la cobertura social. Un número mayor de años de estudio mostró un significado borderline.

Cambios de grupo clínico

El cambio de grupo clínico (un marcador de progresión clínica) fue más frecuente en pacientes con 3 tests persistentes positivos (64/538, 12 %) que en pacientes con negativización de 2 y 3 pruebas serológicas (18/263, 7 %), $P < 0.03$.

La distribución de cambios de grupo clínico para cada grupo etáreo fue la siguiente: 0/117 en pacientes menores de 30 años; 11/186 (6 %) en pacientes entre 30 y 39; 31/268 (12 %) en pacientes entre 40 y 49; 30/168 (18 %) en pacientes entre 50 y 59; 9/54 (17 %) en pacientes entre 60 y 69; y 1/8 (12.5 %) en pacientes mayores de 70 años.

Los resultados del Cox univariado para cambios de grupo clínico fueron: edad, hazard ratio 1.06 (1.04, 1.08), $P < 0.001$; sexo, hazard ratio 1.88 (1.21, 2.91), $P = 0.005$; ECG anormal, hazard ratio 1.70 (1.10, 2.63), $P = 0.02$; tratamiento etiológico, hazard ratio 0.36 (0.22, 0.57), $P < 0.001$; síntomas, no significativo. Los resultados de la regresión de Cox multivariada de las variables socioeconómicas para cambios de grupo clínico, ajustadas por edad, sexo, ECG anormal y tratamiento etiológico fueron: años de educación, hazard ratio 0.88 (0.80, 0.97), $P = 0.01$; obra social, hazard ratio 0.49 (0.30, 0.81), $P = 0.005$. La Figura 1 muestra la curva de Kaplan-Meier de pacientes con y sin educación primaria completa. Los sanitarios instalados, años de residencia endémica y urbana, índice de hacinamiento, ocupación y nacimiento en área rural no mostraron diferencias significativas.

Discusión

La enfermedad de Chagas solo es posible en el contexto socioeconómico y la pobreza presente desafortunadamente en los países en desarrollo de Latinoamérica. La mayoría de los portadores no tienen los recursos económicos ni

la educación suficiente para demandar o generar soluciones y los gobiernos están ausentes como líderes de las políticas de salud en esta causa. La verdadera prevención (la eliminación del vector de transmisión) y el control de la enfermedad de Chagas continuará dependiendo del futuro económico, político y del desarrollo social de los países de América latina.²⁴

Además de la presencia del vector de transmisión, otros factores pueden jugar un rol en la evolución de los pacientes infectados, determinando el estado de salud o enfermedad en estos individuos.

La presencia del parásito y la respuesta inmune del huésped para eliminarlo parecen ser claves en la enfermedad de Chagas crónica. El sistema inmune puede controlar la infección, prevenir la aparición de la enfermedad o incluso alcanzar la cura espontánea.^{11, 25, 26} Los mediadores inflamatorios como los niveles séricos de proteína C-reactiva, interleukinas e interferon y pueden estar asociados con el pronóstico en las cardiopatías chagásica y no chagásica.^{27, 28} La respuesta celular inmune deprimida en contra de los antígenos del *T. cruzi* entre los pacientes sintomáticos versus aquellos en la fase indeterminada puede indicar la relación entre el sistema inmune y la progresión de la enfermedad.²⁹ Por otro lado, las SEC estudiadas pueden ser determinantes de la eficiencia de la respuesta inmune.

La negativización de 2 y 3 pruebas serológicas ha demostrado ser un indicador clínico de evolución favorable en pacientes chagásicos crónicos.^{11, 25, 26} Existe una relación inversa entre la progresión de la cardiopatía (cambios de grupo clínico) y la negativización serológica, lo cual es una observación racional teniendo en cuenta la etiología parasitaria de la enfermedad. La decisión de estudiar estos puntos finales tuvo en cuenta que la serología y la evolución clínica (que refleja la

respuesta inmune y la progresión de la miocarditis) puede ser la mejor evaluación del impacto de las SEC en pacientes chagásicos crónicos habitando en áreas urbanas.

Los resultados de la variable “tiempo de residencia en área endémica” pueden ser relacionados a la mayor posibilidad de reinfecciones y a la mayor carga parasitaria, mientras que la migración a las ciudades muestran un aspecto relacionado a un mejor acceso a la asistencia médica, al trabajo, y en definitiva a un mejor ingreso que en el área endémica.

Los factores socioeconómicos han sido considerados importantes para el desarrollo de varias enfermedades.^{30, 31} Tradicionalmente, los indicadores del status socioeconómico son la educación, ocupación, ingreso y bienes materiales.³² Sin embargo, el ingreso y los bienes materiales son difíciles de cuantificar en individuos pobres, desempleados o con trabajos no registrados. Otros factores pueden evidenciar la distinción entre diferentes grados de pobreza presente en América latina, por ejemplos la presencia de obra social, de sanitarios instalados y el índice de hacinamiento.

Factores nutricionales, psicológicos y de estrés relacionados a las SEC podrían ser importantes para determinar la eficacia de la respuesta inmune en enfermedades crónicas.³³

Sin embargo, el alcance de la palabra “social” es muy extenso y unos pocos parámetros pueden ser insuficientes en este contexto. Intentamos estudiar algunos de esos factores que pueden afectar a los pacientes con enfermedad de Chagas y todas las variables fueron ajustadas a las características clínicas, como la edad y el tratamiento etiológico.

Varios estudios demostraron una relación inversa entre factores socioeconómicos y mortalidad.³³⁻³⁷ Este gradiente es constante a través de estudios de diferentes países y diferentes condiciones; por lo tanto se aceptan como evidencia de la importancia de las SEC. En otras enfermedades infecciosas como HIV/SISA, se han observado diferencias en la supervivencia debido a condiciones socioeconómicas de los vecindarios de Brazil,³⁸⁻⁴⁰ aún cuando la terapia antiretroviral fuera asegurada sin costo alguno.⁴¹

El grado de educación es considerado un indicador muy útil de salud⁴² en enfermedades cardiovasculares por diferentes autores.^{12, 35} Encontramos que un número mayor de años de estudio tuvo un significado borderline para una evolución serológica favorable, quizás debido al homogéneo bajo nivel educativo (ver medianas de estas poblaciones). Por otro lado. Los pacientes con menos años de educación y falta de obra social mostraron un incremento del riesgo de progresión de la cardiopatía.

El índice de hacinamiento y la obra social mostraron un valor independiente para negativización serológica, siendo variables que pueden reflejar principalmente el status económico. Debido a la diferente estructura social entre los países de América latina y países desarrollados, estos índices pueden tener un significado similar al ingreso y los bienes materiales. La dimensión "económica" es también extensa y puede afectar otros aspectos de la vida como el cuidado médico, la prevención en salud, los hábitos insalubres, el acceso a la información médica, el estrés, la nutrición, etc. Por lo tanto, los indicadores económicos del status socioeconómico pueden estar fuertemente asociados o más con la mortalidad que la educación y el desempleo.³⁰

Finalmente, la falta de obra social. Especialmente para personas que viven en la pobreza, puede significar la imposibilidad de obtener servicios de salud, mayor mortalidad y una evolución adversa de la salud.^{43, 44}

Una limitación del estudio fue la falta de datos sobre ingresos y bienes materiales de los individuos incluidos, quienes tienen poco trabajo. Falta de obra social, y necesidades insatisfechas. Otra limitación del trabajo puede ser la composición de la muestra basada en una cohorte de pacientes en seguimiento hospitalario. Es importante remarcar, sin embargo, que los resultados obtenidos fueron independientes del tratamiento etiológico con benznidazol y otras variables clínicas, enfatizando el rol de las condiciones socioeconómicas en los pacientes con enfermedad de Chagas crónica e infección persistente.

En conclusión, las condiciones socioeconómicas mostraron un significativo impacto sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica independientemente del tratamiento y las características clínicas de los pacientes.

Referencias

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 [Panamerican Health Organization. Quantitative estimation of Chagas disease in America], Montevideo, Uruguay, 2006:OPS/HDM/CD/425.
3. WHO Technical Report Series 905, CONTROL OF CHAGAS DISEASE. Second report of the WHO Expert Committee, World Health Organization Geneva 2002.
4. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115:1109-123.
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;1:111-17.
 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; 94:331-35.
 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. Kaplan G, Keil J. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation.* 1993;88:1973-88.
 13. "Instituto Nacional de Estadísticas y Censo" (INDEC) La Pobreza Urbana en Argentina. Buenos Aires, 1990:26-7.
 14. United Nations Development Programme (UNDP). Human Development Reports. Oxford, England: Oxford University Press, 1990.

15. Boltvinik J. La pobreza en México. I. Metodologías y evolución. *Salud Publica Mex.* 1995;37:288-97.
16. Boltvinik J. La medición de la pobreza en América Latina. *Comercio Exterior.* 1991;41:423-28.
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. Wilks R, Younger N, Mullings J, Zohoori N, Figueroa P, Tulloch-Reid M et al. Factors affecting study efficiency and item non-response in health surveys in developing countries: the Jamaica national healthy lifestyle survey. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:13.
19. 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.
20. Kuschner 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. [Cardiac function evaluation by radioisotopic angiogram in patients with chronic Chagas disease] *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;26:411-16.
23. Galobardes B, Lynch J, Davey Smith G. Measuring socioeconomic position in health research. *British Medical Bulletin.* 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. 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.
26. 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.
27. López L, Arai K, Giménez E, Jiménez M, Pascuzo C, Rodríguez-Bonfante C, et al. C-reactive protein and interleukin-6 serum levels increase as Chagas disease progresses towards cardiac failure. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:50-6.
28. Laucella SA, Postan M, Martín D, Hubby Fralish B, Albareda MC, Alvarez MG. Et al. The frequency of interferon-gamma T cells specific for *Trypanosoma cruzi* inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. *J Infect Dis.* 2004;189:909-18.
29. 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.
30. 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
31. 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.
32. Colominas M. Factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular. A propósito de la confección de guías de prevención. [Socioeconomic factors and cardiovascular disease. About guidelines of prevention] *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005;34:235-48.
33. 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.
34. Isaacs S, Schroeder S. Class: the ignored determinant of the nation's health. *N Engl J Med* 2004;351:1137-42.
35. Sloan RP, Huang M, Sidney S, Liu K, Williams OD, Seeman T. Socioeconomic status and health: is parasympathetic nervous system activity an intervening mechanism? *Int J Epidemiol.* 2005;34:309-15.
36. Steenland K, Henley J, Thun M. All-Cause and Cause-specific Death Rates by Educational Status for Two Million People in Two American Cancer Society Cohorts, 1959–1996. *Am J Epidemiol* 2002;156:11–21.

37. Bosma H, van de Mheen HD, Borsboom G, Mackenbach J. Neighborhood Socioeconomic Status and All-Cause Mortality. *Am J Epidemiol* 2001;153:363-71.
38. Antunes JL, Waldman EA. The impact of AIDS, immigration and housing overcrowding on tuberculosis deaths in Sao Paulo, Brazil, 1994-1998. *Soc Sci Med*. 2001;52:1071-80.
39. Lauria LM, Saraceni V, Durovni B. Inequality in health: AIDS mortality and the Human Development Index. The case of Rio de Janeiro City. *Int Conf AIDS* 2004;15:11-16.
40. Farias N, Cardoso MR. AIDS mortality and socioeconomic indexes in the city of Sao Paulo, 1994-2002. *Rev Saúde Pública*. 2005;39:198-205.
41. Rapiti E, Porta D, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA. Socioeconomic status and survival of persons with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. *Epidemiology*. 2000;11:496-501.
42. 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.
43. Franks P, Clancy C, Gold M. Health insurance and mortality. Evidence from a national cohort. *JAMA*. 1993; 270:737-41.
44. Baker DW, Sudano JJ, Albert JM, Borawski EA, Dor A. Lack of health insurance and decline in overall health in late middle age. *N Engl J Med*. 2001; 345:1106-12.

Legenda de la Figura 1.

Curva de Kaplan-Meier del porcentaje acumulativo de pacientes con cambios de grupo clínico con y sin educación primaria completa, 1990-2005.